



# Hepatitis E Richtlijn

## Samenvatting



**Verwekker:** Hepatitis E-virus (RNA-virus, 4 genotypen).

**Besmettingsweg:** Varieert per genotype. Genotype 1 en 2: feco-oraal (gecontamineerd water/voedsel, genotype 3 waarschijnlijk via voedsel, bloedproducten/transplantatie).

**Incubatietijd:** Gemiddeld 40 dagen (spreiding 2-8 weken)

**Besmettelijke periode:** Tijdens ziekte.

**Maatregelen:** Bron- en contactopsporing bij mogelijke bron in Nederland. Hygiënemaatregelen.

**Symptomen:** Symptomen afhankelijk van leeftijd en genotype.

## Versiebeheer

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder leiding van Edwin Slok, RIVM-LCI en vastgesteld door het LOI in maart 2016.

Wijzigingen:

8 januari 2019: onder Preventie bij 'Het is raadzaam om op te passen met rauw varkensvlees/-lever vooral bij immuunsuppressie' link naar 'Informatie voor ziekenhuisdiëtisten - Voedingsadvies voor risicogroepen ter preventie van HEV' op <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/hepatitis.aspx> toegevoegd.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Het hepatitis-E virus (HEV) is op grond van genetische opbouw geclassificeerd in de familie van Hepevirussen. Het bevat geen envelop en heeft een enkelstrengs RNA-genoom. De familie van hepevirussen wordt onderverdeeld in de genera Orthohepevirus en Piscihepevirus waarvan het genus Orthohepevirus bestaat uit 4 species (A-D). De Orthohepevirus A-groep komt voor bij mensen en onder andere varkens en wordt onderverdeeld in 7 genotypen, waarbij alleen gt 1 t/m 4 bij de mens voorkomen. (Smith 2015) Gt 2 is een zuiver humaan virus, gt 1,3 en 4 worden ook in varkens gezien. (Arends, Ghisetti et al. 2014) Subtyperingen binnen genotypen worden herhaaldelijk beschreven maar daarover bestaat geen consensus. (Perez-Gracia 2014, Purdy 2011)

### Pathogenese

Als het virus via de orale route is binnengekomen replicateert het waarschijnlijk in cellen van het darmkanaal. Het is nog niet duidelijk hoe het virus daarna de lever bereikt, maar vermoedelijk gebeurt dat via de poortader. Het virus is in de bloedbaan aanwezig in de late incubatieperiode, maar kan al verdwenen zijn voor de symptomatische fase begint. Vervolgens replicateert HEV opnieuw, maar nu in de hepatocyten. Nieuw gevormde virusdeeltjes worden uitgescheiden via de gal in de faeces. Het exacte mechanisme van leverschade is niet bekend, maar gedacht wordt aan een combinatie van celdood ten gevolge van infectie en schade ten gevolge van de

immuunrespons (histologisch is invasie van lymfocyten te zien bij ernstige gevallen). (Wedemeyer 2012)

## Incubatieperiode

Gemiddeld 40 dagen (spreiding 2 tot 8 weken (Perez-Gracia 2014, Knoester 2014, WHO 2014)

### Incubatieperiode bij dieren

Omdat er bij dieren weinig tot geen ziekteverschijnselen gerapporteerd worden ten gevolge van HEV-infecties bestaat er ook weinig informatie over incubatieperioden. Bij experimentele HEV-infecties met gt 3 bij varkens wordt na intraveneuze inoculatie virusuitscheiding waargenomen vanaf 2 dagen na infectie (Bouwknegt 2009). Bij contactinfecties was dit vanaf 5 dagen en bij orale inoculatie worden langere perioden tot virusuitscheiding gerapporteerd (Casas 2009).

## Ziekteverschijnselen

Een acute infectie verloopt (vooral bij kinderen) in de meeste gevallen zonder ziekteverschijnselen, of mild en zonder complicaties. (Debing 2014, Verghese 2014) De eerste verschijnselen van HEV-infectie zijn koorts en misselijkheid. Latere symptomen die zich kunnen voordoen zijn icterus, leververgroting, verminderde eetlust, buikpijn en jeuk. Deze verschijnselen lijken erg op andere vormen van acute virale hepatitis, en kunnen het gemakkelijkst worden verward met symptomen van een hepatitis A (HAV)-infectie. De ziekteduur varieert van 1 tot 4 weken. Een enkele keer ontstaat een acute pancreatitis.

Klinische ziekte door gt 3 en 4 HEV-infecties wordt voornamelijk bij oudere mannen (> 50 jaar) gezien. (Dalton 2014) Voor gt 3 lijkt er geen verhoogd risico op complicaties te bestaan voor geïnfecteerde zwangeren. Maar immuungecompromitteerde patiënten, waaronder patiënten met een haemopoietische stamcel- of orgaantransplantatie en patiënten die steroïden of biologicals zoals anti-TNF gebruiken, kunnen tijdens en na behandeling met chemotherapie een chronische hepatitis (gt 3) ontwikkelen, waarbij zich een snel progressieve levercirrhose kan ontwikkelen. (Dalton 2014, Fujiwara 2014)

Chronische hepatitis door gt 3 bij levertransplantatiepatiënten komt in Nederland bij 1% van de patiënten voor, na harttransplantatie 1-2,3% en na stamceltransplantatie in 2,4%. (Koning 2013, Pas 2012, Versluis 2013) Er is een associatie met extra-hepatische verschijnselen waaronder neurologische symptomen, zoals Guillain-Barré syndroom (van den Berg, van der Eijk et al. 2014) en neuralgische amyotrofie (van Eijk, Madden et al. 2014), trombocytopenie en aplastische anemie, acute glomerulonephritis, thyreoïditis en acute pancreatitis. (Deroux, Brion et al. 2014, Woolson, Forbes et al. 2014) De case fatality rate (CFR) voor een gt 3 en 4 HEV-infectie is onbekend, maar waarschijnlijk zeer laag. De CFR van een infectie met gt 1 of gt 2 is minder dan 0,01%. (Navaneethan 2008) Voor zwangeren geïnfecteerd met gt 1 of 2 zijn deze percentages veel hoger, met name in het derde trimester zijn percentages genoemd van 30 tot 100%. (Navaneethan 2008, Kourtis 2014, Kim 2014).

Epidemiologische en klinische aspecten van de vier bij mensen voorkomende HEV genotypen ((Arends, Ghisetti et al. 2014, Fujiwara, Yokokawa et al. 2014, Mirazo, Ramos et al. 2014)):

Genotype	Gt 1, 2	Gt 3, 4
Gastheer	Mens, varken (alleen gt 1)	Mens, varken, wild zwijn, hert en andere zoogdieren.

Transmissieroute	Water (faecaal); mens-op-mens; materno-foetaal; (zoönose?).	Zoönose (consumptie onvoldoende verhit vlees (vooral lever); schelpdieren) bloedtransfusie; orgaantransplantatie. Producten afgeleid van varkens gebruikt in de voedselindustrie. De transmissie route is voor gt3 niet heel duidelijk, mogelijk is er transmissie via de omgeving. (Rutjes, Lodder et al. 2009)
Geografische distributie	Gt 1: Endemisch in Azië en Latijns-Amerika; Gt 2: Endemisch in Afrika en Mexico.	Wereldwijd (gt 3) Oost-Azië, Centraal-Europa.(gt 4)
Klinische presentatie	Meestal asymptomatische infecties; acute zelf-limiterende hepatitis; hoge mortaliteit bij geïnfecteerde zwangeren en patiënten met een onderliggende chronische leveraandoening	Meestal asymptomatisch. Matig ernstige, acute zelflimiterende hepatitis tot acute fulminante hepatitis leidend tot acuut leverfalen; infectie kan leiden tot chroniciteit bij orgaan en beenmerg- transplantatie patiënten (gt 3) en overige immuungecompromitteerde patiënten.
Verhoogde kans ernstig beloop	Jongeren, zwangeren, reizigers	Meer bij mannen van middelbare of oudere leeftijd; patiënten met onderliggende leveraandoening; immuungecompromiteerden.
Epidemiologische feiten	Veroorzaakt (water gerelateerde) uitbraken en ook sporadische casussen	Veroorzaakt sporadische klinische gevallen; de seroprevalentie is hoog;. De seroprevalentie onder bloeddonors van 18-65 jaar is ongeveer 43%.(Slot, Hogema et al. 2013).

### Ziekteverschijnselen bij dieren

Bij dieren worden over het algemeen geen duidelijke klinische verschijnselen waargenomen ten gevolge van HEV gt3,4).

### Natuurlijke immuniteit

In de meeste gevallen zijn IgM- en IgG-antistoffen aanwezig op het moment dat de symptomen ontstaan. De IgM-productie is maximaal tussen 2 tot 6 weken na begin van de symptomen. IgG is simultaan of een paar dagen later aantoonbaar. IgM neemt snel af, een maand na het begin van klachten is nog maar 44% positief en na 3 maanden is IgM meestal niet meer aantoonbaar. IgG blijft waarschijnlijk levenslang aanwezig. Een stijging van IgG t.o.v. een eerder monster kan wijzen op een re-infectie. Ook re-infectie kan leiden tot een chronische infectie in immuungecompromitteerde patiënten.(Kamar, Bendall et al. 2012, Abravanel, Lhomme et al. 2014, Krain, Nelson et al. 2014) Waarschijnlijk is het ontwikkelen van antistoffen niet protectief tegen re-infectie of re-activatie.

## Reservoir

Gt 1, 2: de mens.

Gt 3,4: In Nederland wordt bij meer dan 80% van de slachtvarkens HEV-specifieke antilichamen aangetroffen (2004). De HEV seroprevalentie onder conventionele varkens is 72%, onder biologische varkens 89% en onder vrije-uitloop varkens 76%. Varkens worden daardoor als een bron voor zoönotische transmissie beschouwd. (Rutjes 2010) Gt 3 is aangetoond in herten (15%) en wilde zwijnen (8%). (Rutjes 2010) Verder is gt 3 in Nederland in oppervlaktewater van een aantal rivieren aangetroffen (2010) is. (Blaak 2010, Rutjes 2009), evenals in sla (5/146) en frambozen (1/38). (Kokkinos 2012, Maunula 2013) In het buitenland kunnen schelpdieren ook een reservoir zijn.

## Natuurlijke immuniteit bij dieren

Na een infectie met HEV gt 3 zijn varkens geruime tijd beschermd tegen her-infectie (Sanford 2011). Het is niet bekend of her-infecties ook na langere tijd niet kunnen optreden.

## Besmettingsweg

Gt 1, 2; fecaal-orale route vooral door fecaal gecontamineerd drinkwater maar waarschijnlijk ook via voedsel. (Lewis, Wichmann et al. 2010) Gt 3, 4: Wat de belangrijkste route is voor gt 3 om vanuit het dierreservoir onbeschadigd de mens te bereiken is nog niet goed bekend. Evenmin of er een mogelijk gemeenschappelijke (nog onbekende) bron bestaat. (Christou 2013).

Gt 3 (en 4) waarschijnlijk via voedsel (bijvoorbeeld onvoldoende verhit varkensvlees, voornamelijk varkenslever is een risico, herten, wilde zwijnen, maar ook oesters en mosselen). (Wilhelm, Rajic et al. 2011, Van der Poel 2014) Besmetting door bloedtransfusie is beschreven voor gt 3 (Laperche 2014, Hewitt 2014, Krain 2014, Petrik 2015), evenals bij orgaantransplantatie (Krain 2014). Tevens kunnen mensen besmet raken na het toedienen van besmette bloedproducten. Transmissie van moeder op kind is incidenteel beschreven, maar nog onvoldoende opgehelderd (Krain 2014).

## Relevante transmissieroutes bij dieren

De daadwerkelijke transmissierisico's van de diverse routen zijn niet bekend. Het belangrijkste advies ter voorkoming van zoönotische transmissie van HEV lijkt vooralsnog om vlees van varkens en herten altijd voldoende te verhitten vooraf aan consumptie. Ook met betrekking tot schelpdieren zou dit raadzaam zijn.

## Besmettelijke periode

In immunocompetente patiënten is HEV-RNA soms in de faeces aantoonbaar (tot 2 à 3 weken na het ontstaan van de klachten), terwijl het niet meer aantoonbaar is in het serum of plasma.

## Besmettelijkheid

Geïnfecteerde mensen kunnen hoge concentraties HEV uitscheiden in hun faeces. Voor het begin van de ziekteverschijnselen kunnen tot wel tot 10E8 HEV-genoomkopieën per milligram feces uitgescheiden worden gedurende enkele dagen. (Li 2006) Genotypen 1 en 2 zijn verantwoordelijk voor epidemische uitbraken door efficiënte faeco-orale transmissie door besmet water of voedsel. (Perez-Gracia, 2015) De rol van mens-op-mens-transmissie is beperkt voor gt3 en gt4. (Mansuy 2009, Meng 2013)

# Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Zie ook [Diagnostisch Vademecum Hepatitis E](#)

## Microbiologische diagnostiek

De diagnostiek van HEV berust op het aantonen van specifieke antistofproductie tegen HEV in serum en/of het aantonen van HEV-RNA in serum, plasma of feces.

### Directe diagnostiek

Detectie van het virus zelf kan door middel van RT-PCR op zowel feces als serum en/of plasma. Bij immunocompromitteerde patiënten is HEV-PCR de diagnostiek van eerste keuze voor het stellen van de diagnose en het vervolgen van de infectie, aangezien de serologische respons kan uitblijven of met vertraging kan optreden. (Kamar 2012 Am. J. of Transplantation) HEV-RNA wordt een paar dagen tot een paar weken na het ontstaan van de symptomen geklaard uit het bloed, echter in feces blijft het hierna nog twee weken uitgescheiden. (Dalton 2008 Lancet Inf. Dis)

### Indirecte diagnostiek

Bij immunocompetente personen is HEV slechts kortdurend aantoonbaar met PCR. Een HEV-infectie wordt serologisch vastgesteld door middel van een positieve anti-HEV IgM (Kamar 2012 Lancet). Er zijn verschillende commercieel verkrijgbare ELISA's voor de serologische diagnostiek van HEV beschikbaar. De sensitiviteit en specificiteit hangen af van de gebruikte test en het genotype van het virus. Uit een recente studie waarbij acht van deze assays zijn vergeleken liet de Wantai assay het meest gunstige profiel zien voor het diagnosticeren van een infectie met hepatitis E genotype 1 en 3. (Pas J. Clin. Virology 2013)

Zie ook [RIVM Diagnostisch Vademecum Infectieziekten](#)

## Typering voor bron- en contactonderzoek

M.b.v. sequentie analyse kan het genotype van HEV worden bepaald.

## Niet-microbiologische diagnostiek

Niet van toepassing.

### Niet-microbiologische diagnostiek bij dieren

Bij het Centraal Veterinair Instituut in Lelystad kunnen monsters van dieren routinematig onderzocht worden op de aanwezigheid van HEV. Dit gebeurt door middel van RT-PCR. Indien gewenst kan het RNA in viruspositieve monsters geamplificeerd worden met specifieke PCR-assays en kan het op meerdere delen van het genoom gesequenced worden ten behoeve van verdere karakterisering van de betreffende virusstrain (Gt 1-4)

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

- Reizigers naar gebieden waar voor gt 1, 2 en 4 endemisch voorkomt (zie [Verspreiding in de wereld](#)). het risico is waarschijnlijk gering. (Elfrink 2012) Mogelijk ook reizigers naar gebieden die endemisch zijn voor gt 3, maar dit is onbekend.
- Personen die beroepsmatig blootgesteld (varkenshouders en medewerkers van varkensslachterijen) worden (zie Arbo)

### Verhoogde kans op infectie via het werk

Arbeidsgerelateerde risicogroepen zijn:

Gt 1,2,4: Expats en beroepsmatige reizigers naar endemische gebieden lopen verhoogd risico om geïnfecteerd te raken.

Gt 3,4: Mensen die beroepsmatig met dieren werken die een HEV-reservoir kunnen zijn, vooral varkenshouders en medewerkers in slachterijen, lopen een verhoogd risico om geïnfecteerd te raken. Andere voorbeelden van werkgerelateerde risicogroepen zijn dierenartsen werkzaam bij varkenshouderijen, jagers en slagers. Bij varkenshouders bestaat een hogere seroprevalentie dan bij de algemene populatie.

Ook dierenartsen die gespecialiseerd zijn in varkens hebben vaker antistoffen tegen HEV dan andere dierenartsen of de gewone populatie. Voor jagers en slagers is dit minder duidelijk. Bij geen van de genoemde beroepsgroepen wordt vaker een HEV-ziektebeeld gezien.

## Verhoogde kans op ernstig beloop

Gt 1, 2

- Zwangeren, met name in het derde trimester, hebben een sterk verhoogde kans op complicaties
- Patiënten met een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties (Aggarwal 2011)

Gt 3, 4

- Patiënten met een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties (Aggarwal 2011)
- Personen met immuunsuppressie (prednison, chemotherapie, transplantatie (orgaan/beenmerg), HIV, lymfomen en leukemie. (Mirazo 2014) A van der Eijk
- Oudere mannen (> 50 jaar). (Dalton 2014, Fujiwara 2014)

### Zwangeren verhoogde kans op complicaties

Gt 1, 2: zwangeren, met name in het derde trimester, hebben een sterk verhoogde kans op complicaties

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

HEV komt wereldwijd voor, met verschillende verspreiding voor de genotypen. (Perez-Gracia 2014)

Gt 1 is endemisch in Azië en Latijns-Amerika;

Gt 2 is endemisch in Afrika en Mexico;

Gt 3 komt wereldwijd voor;

Gt 4 voornamelijk in Oost-Azië, Centraal-Europa (Kim 2014, Teshale 2011)

Seroprevalentie schattingen lopen zeer uiteen, waarbij rekening gehouden moet worden dat verschillend gebruikte testen in het verleden een rol spelen. (zie [Diagnostiek](#))

### Verspreiding in de wereld bij dieren

HEV-gt 3 virussen circuleren vooral bij varkens in Europa en Noord- en Zuid-Amerika. HEV-gt 4 virussen circuleren vooral bij varkens in Oost-Azië. Van herten en wilde zwijnen zijn veel minder data beschikbaar maar voor zover die er wel zijn wijkt dit niet af van wat er gevonden wordt bij gehouden varkens in dezelfde geografische regio.

## Voorkomen in Nederland

Gt1 en gt2 doen zich in Nederland voor als importziekte (vooral uit India, Pakistan en Bangladesh). (Knoester 2014, Koot 2015) In Nederland komt vooral gt 3 voor. De seroprevalentie van gt 3 in Nederland stijgt met de leeftijd (ongeveer 20% bij het 25ste, 40% bij het 45ste en 60% bij het 65ste levensjaar). (Verhoef, Koopmans et al. 2012) Een studie uit 2015 laat onder bloeddonoren (2013 t/m 2014) een seroprevalentie van 27% zien van gt 3. (Hogema, Molier et al. 2015) De algehele afname in seroprevalentie van de Nederlandse bevolking lijkt een trend te zijn, behalve voor de leeftijdsgroep 18-21 jaar waar juist een toename van 5.7% werd gezien. Een verklaring voor deze paradox is nog niet gevonden. (Zaaijer, 2015 #550)

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van Hepatitis E in Nederland:

- [Virologische weekstaten](#)

### Voorkomen in Nederland bij dieren

HEV-infecties kunnen overal in Nederland en waarschijnlijk ook overal in Europa opgelopen worden. In alle landen van Europa waar varkens gehouden worden en onderzoek gedaan is naar HEV wordt een hoge seroprevalentie bij varkens gevonden. Producten van varkens die potentieel gecontamineerd kunnen zijn met HEV gt 3 kunnen over grote afstanden vervoerd worden en HEV gt 1,2 en 4 kunnen, en mogelijk gt 3, in waterige en gekoelde omgeving lang overleven. (Van der Poel 2014)

## Preventie

### Immunisatie

Een recombinant vaccin is beschikbaar namelijk Hecolin<sup>®</sup> (HEV-239). Het is geregistreerd in China en tot nu toe alleen daar op de markt gebracht. (Krain 2014, WHO 2014, Zhang 2015) Het vaccin is werkzaam tegen gt 1 en 4, , geeft een goede bescherming (getest in een volwassen populatie). Andere vaccins zijn nog in ontwikkeling (waaronder rHEV).

### Algemene preventieve maatregelen

- Reizigers naar endemische gebieden doen er verstandig aan het algemene reizigersadvies te volgen en geen ongekookt water van onbekende afkomst te drinken, of ongekookte schelpdieren, vlees, groente of ongewassen fruit te eten.
- Het is raadzaam om op te passen met rauw varkensvlees/-lever vooral bij immuunsuppressie. Zie 'Informatie voor ziekenhuisdiëtisten - Voedingsadvies voor risicogroepen ter preventie van HEV' op <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/hepatitis.aspx> en onder bijlagen.

### Preventieve maatregelen bij dieren

Er is weinig toe te voegen aan de standaard richtlijn voor de preventie van HEV-infecties. Dit komt vooral omdat er onvoldoende bekend is over de attributie van de diverse potentiële transmissieroutes.

### Desinfectie

Er zijn niet veel onderbouwde gegevens van de stabiliteit van HEV maar effectieve inactivatie door verhitting bij 71 graden Celsius gedurende 20 minuten is aangetoond. Onderzoek naar de



stabiliteit van HEV wordt bemoeilijkt door het feit dat het virus moeilijk kweekbaar is. Behandeling met Chloor, UV en door verhitting zijn bruikbaar gebleken voor inactivatie van HEV. (Cook 2015)

Conform de richtlijn [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#); bij textiel een wastemperatuur van minimaal 60°C aanhouden.

## **Maatregelen Meldingsplicht**

Geen.

Er bestaat ook geen meldingsplicht voor HEV bij dieren.

### **Melden als beroepsziekte**

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening, moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB, <http://www.beroepsziekten.nl>). De afgelopen 5 jaar (2011-2015) zijn er geen HEV-meldingen geweest.

### **Inschakelen van andere instanties**

Bij HEV opgelopen in Nederland kan het in het kader van brononderzoek nodig zijn om omgevingsonderzoek te doen, waarbij de NVWA wordt ingeschakeld. Dit gebeurt in samenwerking met Clb. HEV-contactonderzoek is momenteel ondergebracht in een onderzoeksproject van Clb. Als daaruit duidelijker wordt hoe de transmissie in Nederland verloopt, kan bekeken worden in hoeverre contactonderzoek nog zinlijk is.

### **Bronopsporing**

Bij bevestigde gevallen van HEV zonder reisanamnese kan in het kader van een cluster brononderzoek gedaan worden. Onder 'bevestiging' wordt verstaan IgM serologisch positief of bevestigd met HEV-RNA-PCR (beide testen kunnen worden uitgevoerd door het Clb/IDS).

### **Contactonderzoek**

Bij een vermoedelijke besmettingsbron in Nederland is het zinvol om na te gaan of ook anderen aan deze bron zijn blootgesteld. HEV-contactonderzoek is momenteel ondergebracht in een onderzoeksproject van Clb/EPI en IDS. Als daaruit duidelijker wordt hoe de transmissie in Nederland verloopt, kan bekeken worden in hoeverre contactonderzoek nog zinlijk is.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Hoewel de kans op overdracht binnen de gezinssituatie klein lijkt te zijn, kunnen bij bewezen infectie, uit voorzorg, dezelfde hygiënemaatregelen, gedurende 3 weken na het ontstaan van de symptomen, geadviseerd worden als bij andere fecaal-oraal overgedragen aandoeningen (HAV). Dit geldt nadrukkelijk als er zwangeren in de directe omgeving zijn.

### **Wering van werk, school of kinderdagverblijf**

Wering is niet zinvol gezien de kans van mens-op-mensoverdracht uitermate klein is. Hierbij is voorlichting aan mogelijk zwangeren wel van belang. Als hygiëeadviesen worden opgevolgd zijn de risico's minimaal.



# Profylaxe & Behandeling

## Profylaxe

Niet beschikbaar.

## Behandeling

Symptomatische behandeling.

Bij personen die immunosuppressiva gebruiken kan een chronisch verlopende HEV-infectie genezen door tijdelijk de dosering van de immunosuppressiva te verminderen. Dit is succesvol in ongeveer 1/3 van de patiënten. Er is geen geregistreerd geneesmiddel voor HEV; gunstige effecten zijn beschreven van oraal ribavirine voor ernstige of chronische HEV-infecties. ((PHE , Kamar, Dalton et al. 2014)Kamar 2014)(PHE)

## Behandeling bij dieren

Varkens (en ook wildlife) worden op geen enkele manier behandeld tegen HEV.

## Historie

Hepatitis E wordt sinds de twintigste eeuw herkend als een van de verwekkers van virale hepatitis. Er worden vier belangrijke genotypen onderscheiden, waarbij genotype (gt) 3 en 4 (en mogelijk ook gt 1) beschouwd worden als een zoönose. Onderling verschillen de genotypen zeer en worden waar nodig in de deze richtlijn apart beschreven.

De eerste uitbraken van een op hepatitis E lijkende ziekte zijn in de vroegere koloniën van West-Europa beschreven in de achttiende eeuw. (Teo 2012) Epidemiologisch onderzoek in 1978-1979 in Kashmir, India (Khuroo 1980) naar een virale hepatitis en retrospectieve analysis van een uitbraak in 1955-1956 in Delhi, India (Viswanathan 2013) suggereerden een nieuw non-A non-B hepatitisvirus dat weldra hepatitis E werd genoemd. (Balayan 1983) Begin jaren negentig, na identificatie en karakterisering van het virale genoom met behulp van sequencing is de verwekker, het hepatitis E-virus (HEV), verder beschreven en konden commerciële immunologische assays ontwikkeld worden met behulp van recombinant antigenen en bleek het virus (gt3) in Nederland ook endemisch voor te komen. (Dawson 1992, Reyes 1990, Tam 1991)

## Literatuur

- Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2011;54:2218-26.
- Arends JE, Ghisetti V, Irving W, et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2014;59:81-8.
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
- Blaak Hr, van den Berg HHJLr, Docters van Leeuwen AEr, et al. Emerging pathogenen in oppervlaktewater [ Emerging pathogens in surface water]. RIVM rapport 703719049 2010:47.
- Bouwknecht M, Engel B, Herremans MM, et al. Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiology and infection* 2008;136:567-76.
- Christou L, Kosmidou M. Hepatitis E virus in the Western world--a pork-related zoonosis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:600-4.
- Cook N, van der Poel WH. Survival and Elimination of Hepatitis E Virus: A Review. *Food and environmental virology* 2015.
- Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA. Hepatitis e virus: current concepts and

future perspectives. *Current infectious disease reports* 2014;16:399.

- Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *Journal of virological methods* 1992;38:175-86.
- Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis E virus. *Antiviral Research* 2014;102:106-18.
- Deroux A, Brion JP, Hyerle L, et al. Association between hepatitis E and neurological disorders: two case studies and literature review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2014;60:60-2.
- Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014;21:78-89.
- Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, van der Poel WH. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PloS one* 2011;6:e22673.
- Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
- Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *The New England journal of medicine* 2014;370:1111-20.
- Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *The American journal of medicine* 1980;68:818-24.
- Kim JH, Nelson KE, Panzner U, Kasture Y, Labrique AB, Wierzbza TF. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC infectious diseases* 2014;14:308.
- Knoester M, Vossen ACTM. Autochtone hepatitis E in Nederland. *Tijdschr Infect* 2014;9(3):56-63 2014.
- Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, et al. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food and environmental virology* 2012;4:179-91.
- Koning L, Pas SD, de Man RA, et al. Clinical implications of chronic hepatitis E virus infection in heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013;32:78-85.
- Koot H, Hogema BM, Koot M, Molier M, Zaaier HL. Frequent hepatitis E in the Netherlands without traveling or immunosuppression. *Journal of Clinical Virology* 2015;62:38-40.
- Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *The New England journal of medicine* 2014;370:2211-8.
- Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2014;90:365-70.
- Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. 2014.
- Laperche S, Izopet J, Lefrere JJ. Safety measures to prevent hepatitis E virus transmission by blood transfusion. *Transfusion* 2014;54:2134-5.
- Mansuy JM, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a hematology ward. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48:373-4.
- Maunula L, Kaupke A, Vasickova P, et al. Tracing enteric viruses in the European berry fruit supply chain. *International journal of food microbiology* 2013;167:177-85.
- Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Seminars in liver disease* 2013;33:41-9.

- Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepatic medicine : evidence and research* 2014;6:45-59.
- Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. 2008.
- Pas SD, de Man RA, Mulders C, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:869-72.
- Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2013;58:629-34.
- Perez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 2014;22:40-59.
- Petrik J, Lozano M, Seed CR, et al. Hepatitis E. *Vox sanguinis* 2015.
- Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus research* 2011;161:31-9.
- Reyes GR. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science (New York, NY)* 1990;247:1335-9.
- Rutjes SA, Lodder WJ, Bouwknegt M, de Roda Husman AM. Increased hepatitis E virus prevalence on Dutch pig farms from 33 to 55% by using appropriate internal quality controls for RT-PCR. *Journal of virological methods* 2007;143:112-6.
- Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerging infectious diseases* 2009;15:381.
- Rutjes SA, Lodder-Verschoor Fr, van der Giessen Jr, Reesink H, Bouwknegt Mr, de Roda Husman AMr. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J Virol Methods* 2010; 168(1-2):197-206 2010.
- Smith DB, Simmonds P, Jameel S, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *The Journal of general virology* 2015;96:1191-2.
- Tam AW. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991;185:120-31.
- Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiology and infection* 2012;140:767-87.
- Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World journal of hepatology* 2011;3:285-91.
- van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:491-7.
- Van der Poel WH. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Current opinion in virology* 2014;4:91-6.
- Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59:689-97.
- Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122:1079-86.
- Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study-epidemiology. 1957. *The National medical journal of India* 2013;26:362-77.
- Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-97.e1.
- WHO. Factsheet Hepatitis E. Update June 2014 ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/#](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/#)). 2014.
- WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 June 2014. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des*

Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations 2014;89:325-35.

- Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;40:1282-91.
- Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *The New England journal of medicine* 2015;372:914-22.
- **Literatuur veterinair**
- Bouwknegt, M., Saskia A. Rutjes, Chantal B. E. M. Reusken, Norbert Stockhofe-Zurwieden, Klaas Frankena, Mart C. M. de Jong, Ana Maria de Roda Husman, Wim H. M. van der Poel (2009) The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res* 5:7
- Casas M, Pina S, de Deus N, Peralta B, Martín M, Segalés J. Pigs orally inoculated with swine hepatitis E virus are able to infect contact sentinels. *Vet Microbiol.* 2009 Jul 2;138(1-2):78-84.
- Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004, 85:240-244.
- Sanford BJ, Dryman BA, Huang YW, Feagins AR, Leroith T, Meng XJ. Prior infection of pigs with a genotype 3 swine hepatitis E virus (HEV) protects against subsequent challenges with homologous and heterologous genotypes 3 and 4 human HEV. *Virus Res.* 2011 Jul;159(1):17-2
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR.
- Hepatitis E. *Lancet.* 2012 Jun 30;379(9835):2477-88
- Poel van der WHM. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Current Opinion Virology* 2014 Feb;4:91-6.
- Bouwknegt, M., B. Engel, et al. (2008). "Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands." *Epidemiol Infect* 136(4): 567-576.
- Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. *J Viral Hepat* 2006, 13:835-839.
- Teo CG: Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect* 2010, 16:24-32.