

Ministerie van EL&I, t.a.v. de heer J.P. H.  
Ministerie van VWS, t.a.v. de heer P.H. H.

#### **Onderwerp**

Advies n.a.v. het deskundigenberaad 'Hepatitis E'

Geachte heer H., geachte heer H.,

#### **Datum**

20 juni 2011

#### **Ons kenmerk**

#### **Blad**

1/4

Tel (030) 274 7000

Fax (030) 274 4455

Zoals aangekondigd heb ik op 30 mei 2011 een deskundigenberaad belegd met betrekking tot de mogelijke toename van Hepatitis E in Nederland. Tijdens dit beraad is door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), het Centraal Veterinair Instituut (CVI), Sanquin, Gemeentelijke Gezondheidsdienst Groningen evenals medisch specialisten op het gebied van leverziekten, medische microbiologie en infectieziekten uit verschillende Nederlandse academische ziekenhuizen en laboratoria de huidige stand van zaken op het gebied van hepatitis E-verspreiding en de potentiële risico's voor de volksgezondheid besproken. Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad en de adviezen van de deskundigen.

#### **Achtergrond**

Virale hepatitis veroorzaakt door hepatitis E-virus (HEV) is lang gezien als oorzaak van sporadische reisgerelateerde hepatitis, veroorzaakt door genotype 1 en 2. Sinds medio jaren 90 jaren is duidelijk dat daarnaast incidenteel infecties gezien worden bij mensen die geen recente reis hebben gemaakt, met genotype 3-virussen die nauw verwant zijn met virussen die ook frequent gevonden worden in varkens in o.a. Nederland. Klassiek ziektebeeld is een acute hepatitis bij oudere mannen, maar daarnaast zien we sinds 2007 ook chronische infectie bij transplantatiepatiënten. Onder andere ten gevolge daarvan wordt in de grotere transplantatiecentra de diagnostiek van HEV frequenter gedaan, en lijkt het aantal diagnoses van (chronische) genotype 3 HEV-infecties toegenomen. Serologische testen zijn voornamelijk de basis voor diagnose, maar deze testen zijn vooral gericht op genotype 1 en 2, waardoor het werkelijke aantal infecties mogelijk wordt onderschat. Omdat hepatitis E niet aangifteplichtig is, valt echter lastig te concluderen of er een toename in het aantal gevallen is, of dat er door toename in aanvragen meer gevonden wordt.

Gezien de hoge mate van genetische verwantschap tussen virussen gevonden bij patiënten en in varkens is het aannemelijk dat varkens de bron van infectie vormen, maar ondanks studies gericht op in kaart brengen van risicofactoren in meerdere landen is onduidelijk wat precies de wijze van overdracht is van endemische Hepatitis E. Transmissie via voedsel lijkt mogelijk, aangezien HEV-RNA werd aangetoond in varkenslevers tijdens slacht en in de winkel, en omdat in de literatuur overtuigende voorbeelden van voedselinfecties door HEV zijn beschreven. Echter, HEV-RNA is ook

**Datum**  
20 juni 2011  
**Ons kenmerk**  
**Blad**  
2/4

aangetoond in oppervlaktewater, met mogelijk verspreiding van het virus via voedsel na irrigatie, of bijvoorbeeld via schelpdieren.

### **Klinische gevolgen**

Op basis van follow-up van cohorten lever- en harttransplantaties in Erasmus MC sinds 1985 lijken recent meer HEV infecties voor te komen. Mogelijk is dit ook het geval bij andere groepen patiënten, maar deze zijn niet systematisch getest. Absolute aantallen zijn laag, maar consequenties per individu in deze groep kan zeer groot zijn, met mogelijk cirrose, verlies van het transplantaat en mortaliteit. Daarbij kan de infectie chronisch worden. Infectie is vooral een probleem bij patiënten met onderliggend leverlijden, en bij mensen die er onopgemerkt lang mee rondlopen. Bij patiënten met onderliggend leverlijden en immuungecompromitteerden is behandeling en monitoren van chroniciteit nodig. Als we acute gevallen bij transplantatiepatiënten tijdig opmerken en opvolgen, is de kans op chroniciteit te verkleinen. Met een behandeling bestaand uit een combinatie van vermindering van immuunsuppressie met tegelijk het geven van antivirale therapie is HEV, vergeleken met hepatitis A, B of C, volgens de behandelaren in het deskundigenberaad relatief eenvoudig te klaren. Er is behoefte aan definiëren van de risicopopulatie en een toegesneden preventieboodschap als de transmissieweg bekend is (bv. voedingsadvies).

### **Gevolgen voor de volksgezondheid**

Gezien de situatie dat zowel vanuit de kliniek als vanuit moleculaire surveillance de indruk is dat er recent iets is veranderd in de epidemiologie van Hepatitis E, heeft het deskundigenberaad gediscussieerd over interpretatie van de Hepatitis E surveillancedata om te proberen vast te stellen of er inderdaad sprake zou kunnen zijn van een toename en een nieuwe bron.

### **Vraag 1**

*Is er iets bijzonders aan de hand?*

Het is onduidelijk of er sprake is van een toename of niet. Door analyse van de gegevens van de laboratoria die HEV-diagnostiek doen zien we de afgelopen jaren circa 10-20 nieuwe diagnoses per jaar bij patiënten zonder ernstige immunosuppressie, en geen duidelijke stijging. Bij transplantatiepatiënten is in diezelfde centra de afgelopen jaren een lichte toename te zien, maar er is twijfel over of dit een nieuw fenomeen is. De alertheid neemt toe, waarmee mogelijk de onderdiagnostiek aan het licht komt. De seroprevalentie in de algemene populatie is binnen het Pienterproject bepaald op 2%, maar zou een onderschatting kunnen zijn vanwege de eerdergenoemde tekortkomingen van serologie (onderdiagnostiek van genotype 3-infecties). Op dit moment lijken varkens de meest aannemelijke bron van endemische infectie met genotype 3 in Nederland. Eerste resultaten van screening van bloeddonoren zou suggereren dat transmissie via bloeddonoren tot de mogelijkheden behoort. Voor Nederland zijn dergelijke gegevens nog niet beschikbaar, maar er moet worden opgemerkt dat er geen meldingen zijn van HEV na bloeddonatie. Meer gegevens zijn nodig om deze vraag met zekerheid te kunnen beantwoorden.

### **Vraag 2**

*Moet er een meldingsplicht komen?*

Men is het erover eens dat het nu te vroeg is voor meldingsplicht, omdat het nut daarvan op dit moment niet te onderbouwen is. Eerst is gedegen onderzoek nodig voor afstemmen van een goede diagnostische methode, en om zicht krijgen op omvang van het probleem, risicogroepen en transmissieroutes, of het uitsluiten van transmissieroutes. De motivatie voor verder onderzoek zijn de ernstige gevolgen voor transplantatiepatiënten en de mogelijke relatie met de varkens waardoor de verdere verspreiding van het virus moeilijk te voorspellen is. Therapeutisch zijn er mogelijkheden voor transplantatiepatiënten, en dit zou ook voor overige

**Datum**  
20 juni 2011  
**Ons kenmerk**  
**Blad**  
3/4

immuungecompromitteerden kunnen gelden. In een kleinere deskundigengroep die al gestart is met onderzoek naar HEV zal bekeken worden wat de juiste onderzoeksvragen zijn en hoe deze beantwoord kunnen worden.

### **Vraag 3**

*Is er een noodzaak voor standaardiseren diagnostiek?*

Allen zijn het erover eens dat deze noodzaak er is. Er zijn diverse serologische testen beschikbaar, maar de interpretatie daarvan is niet eenduidig en deze testen zijn onderling moeilijk vergelijkbaar. De serologische testen die op dit moment gebruikt worden, zijn niet voldoende gevalideerd voor een laag-endemisch gebied. Om die reden is op dit moment de consensus om diagnostiek te baseren op moleculaire testen zoals de polymerase ketting reactie (PCR), hoewel ook deze bepaling gestandaardiseerd dient te worden vanwege verschillen in sensitiviteit. De consequentie daarvan is dat een positieve uitslag duidelijk is, maar negatieve uitslag HEV-infectie niet uitsluit. Er wordt al gewerkt aan de optimalisatie van de PCR d.m.v. een rondzending. Men is het er over eens dat testen op HEV-RNA met PCR nu al zinvol is bij onverklaarde leverstoornissen, of bij hepatitis A, B en C-aanvragen. Dit heeft wel financiële consequenties, en de omvang daarvan is nu onduidelijk. Daarom is het zinvol dit eerst te bekijken met een kleinere groep laboratoria. Een diagnostisch algoritme en communicatie hierover zal worden opgesteld door de virologen.

### **Advies**

1. Het is raadzaam om een advies op te stellen over de diagnostiek van HEV, inclusief indicatiestelling. Deze activiteit is door de beroepsgroep in gang gezet.
2. Meldingsplicht achten wij op dit moment niet zinvol, maar het is wel belangrijk verder onderzoek te doen. Hiervoor wordt extra financiering gezocht door de deelnemende partijen. Er is een projectgroep die een voorstel zal uitwerken.
3. Het is raadzaam om de Gezondheidsraad te vragen om een onderbouwd advies, gericht op een breder perspectief van de volksgezondheid, en gebaseerd op de nu bekende mogelijke transmissieroutes en omvang van het probleem, op basis van een goed overzicht van literatuur en aanvullend onderzoek naar incidentie.

Hoogachtend,

Prof.dr. R.A. Coutinho  
Directeur Centrum Infectieziektebestrijding

Bijlage:

- Deelnemerslijst deskundigenberaad 'Hepatitis E' 30 mei 2011

Datum

20 juni 2011

Ons kenmerk

Blad

4/4

## Deelnemerslijst deskundigenberaad 30 mei 2011

**Prof.dr. R.A.C. (voorzitter)**

Directeur Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, CIb

**Dr. C.A.B.**

Medisch microbioloog, Laboratorium voor Infectieziekten Groningen

**Dr.ir. E.D.**

Hoofd sectie enterale virussen RIVM, CIb, LIS

**Dr. A.A. van der E.**

Arts-microbioloog, viroloog, Erasmus MC

**Prof.dr. J.M.D.G.**

Viroloog, UMC St. Radboud, NVMM

**Mw. dr. E.B.H.**

Hepatooloog, UMCG

**Dr. B.H.**

Moleculair-bioloog, Sanquin

**A.J.J.**

Beleidsmedewerker, RIVM, CIb, LCI

**Mw. prof.dr. M.P.G.K.**

Hoofd virologie LIS, RIVM, CIb, LIS

**Dr. R.A. de M.**

Maag-darm-leverarts, Erasmus MC

**Prof.dr. H.G.M.N.**

Viroloog, UMCG

**Prof.dr. A.D.M.E.O.**

Viroloog, Erasmus MC

**Mw. S.P.**

Onderzoeker, teamleider van de moleculaire virologisch diagnostiek, Erasmus MC

**Dr. W. van P.**

Afdelingshoofd gastro-enteritis, RIVM, CIb, LIS

**Prof.dr. W.H.M. van der P.**

Onderzoeksleider, viroloog, Universiteit Wageningen, Centraal Veterinair Instituut

**Dr. A. R.-B.**

Arts-microbioloog, viroloog, UMCG

**Mw. dr. A.T.**

Hoofd LCI, RIVM, CIb, LCI

**Dr. H.V.**

Moleculair viroloog, RIVM, CIb, LIS

**Mw. dr.ir. L.P.B.V.**

Onderzoeker, RIVM, CIb, LIS

**Mw. dr. A.C.T.M.V.**

Arts microbioloog, LUMC

**B.A. W.**

Arts infectieziektebestrijding, GGD Groningen

**Prof.dr. H.L.Z.**

Hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, Sanquin