



Epidemiologie en Labdiagnostiek van hepatitis A t/m E

7 februari 2024

prof.dr.Hans Zaaijer, arts-microbioloog
Stichting Sanquin Bloedvoorziening
Amsterdam NL

Epidemiologie virale hepatitis = dynamisch

- hep A : **endemische A = uitgestorven in NL**
af en toe via import voedsel of terugkerende toerist
SOA bij MSM
- hep B : **universele vaccinatie**
instroom O.Europa, incl. hep. Delta
reactivatie door chemo / Tx / immuun sup. / mod.
- hep C : **bijna uitgestorven in NL**, Oekraïense vluchtelingen !
SOA bij MSM (binnenkort meer hep C door IVD/chemseks ?)
- hep E : endemische zoönose sinds ~2000
sluipend chronisch, na Tx / chemo / etc.

Virale hepatitis - transmissie

voedsel

water

bloed

gezin

sex

HAV

+

-

+

MSM

HEV

+

+

-

-

HBV
en delta

-

+

+

+

HCV

-

+

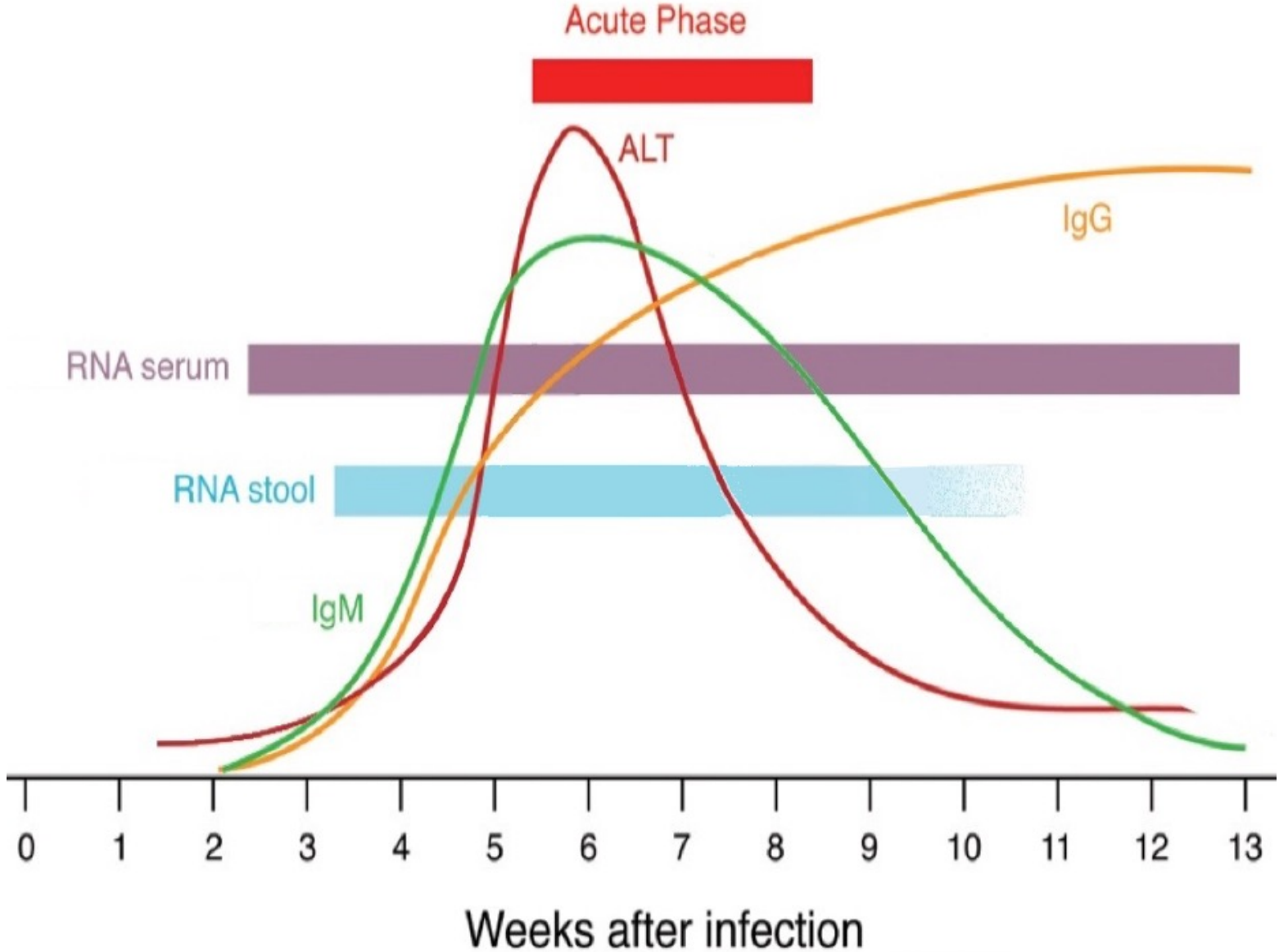
-

MSM

hepatitis A en E

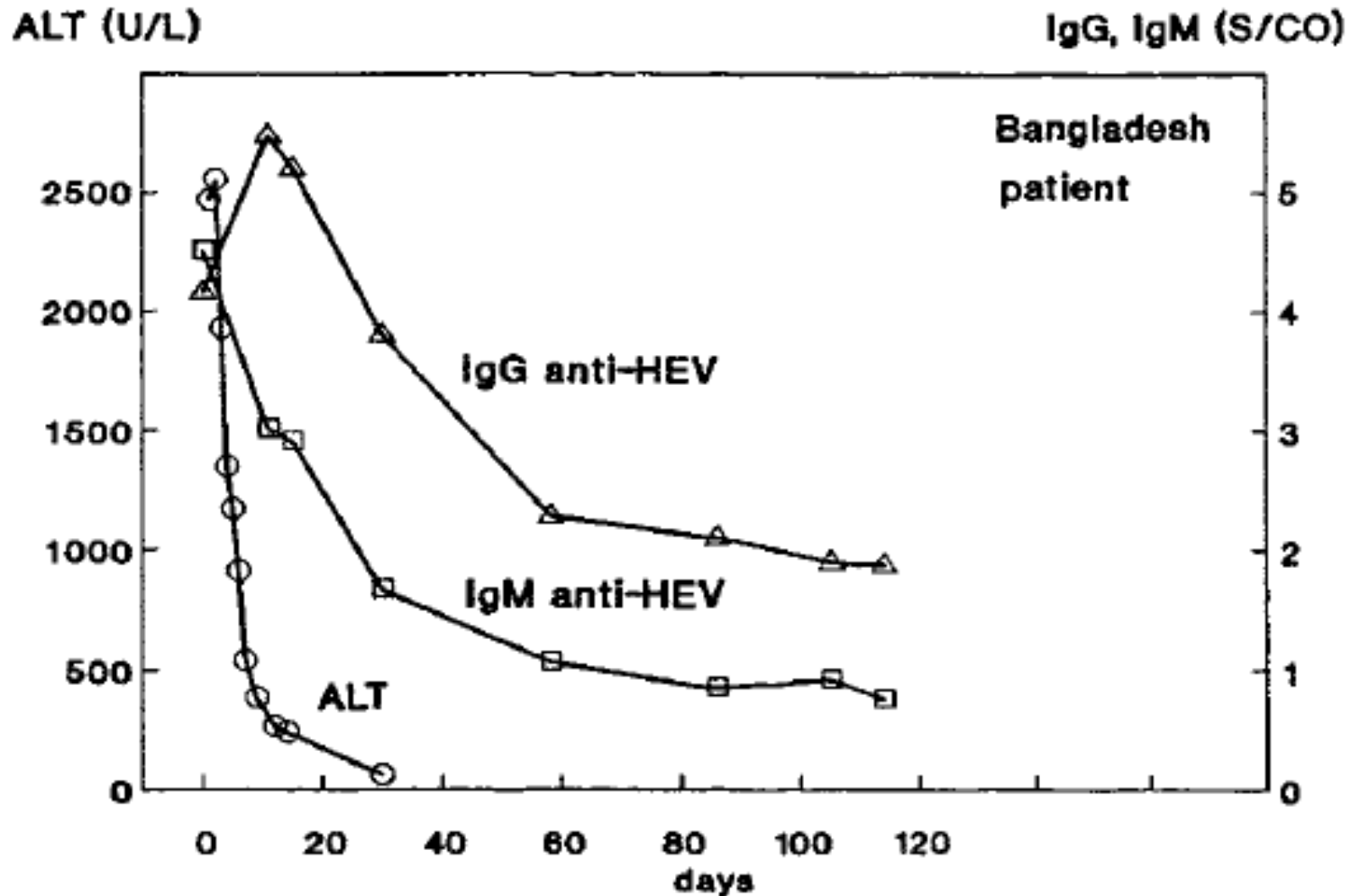
HAV en HEV zijn non-enveloped virussen

hepatitis E en A – verloop merkers



hepatitis E

bij de 2^e herkende NL patiënt,
net terug van familiebezoek in Bangladesh



Labdiagnostiek hep A:

klassieke serologie: 'IgG' en IgM

- 'IgG' is vaak 'totaal' test = IgG + IgM
- HAV-RNA: alleen tbv. moleculaire epidemiologie
- Chronische hepatitis A bestaat niet

Labdiagnostiek hep E:

- 1) *zonder onderliggend lijden*, met of zonder recente reis:
HEV IgG en IgM met goede test
- 2) indien immuun gecompromitteerd:
doe direct PCR op HEV-RNA, sla serologie over. cave kunstfout

"hepatitis E" = 2 aparte ziektes

	tropische/reizigers hep E HEV genotypes 1,2	zoönotische varkens hep E HEV genotype 3,4
zwangeren	20% mortaliteit in 3 ^e trim.	geen ziekte (!)
kinderen	acute hepatitis	geen ziekte
volwassenen	acute hepatitis	nauwelijks ziekte
middelbaren, ouderen	acute hepatitis	milde acute hepatitis
extra hepatisch:	?	soms: neuralgische amyotrofie Guilain Barré syndroom ?
orgaan- en stam cel transplant. patienten*	niet gerapporteerd	chronische hepatitis*, cirrhose*, leverfalen*, dood

* indien vermoeden bij deze patiënten: direct HEV PCR, geen serologie

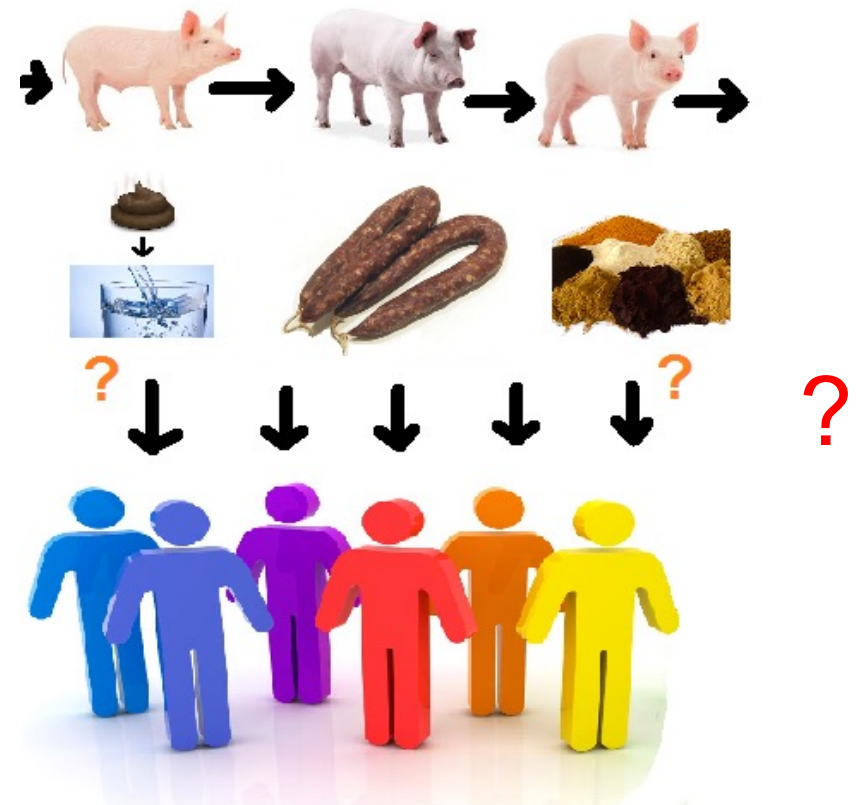
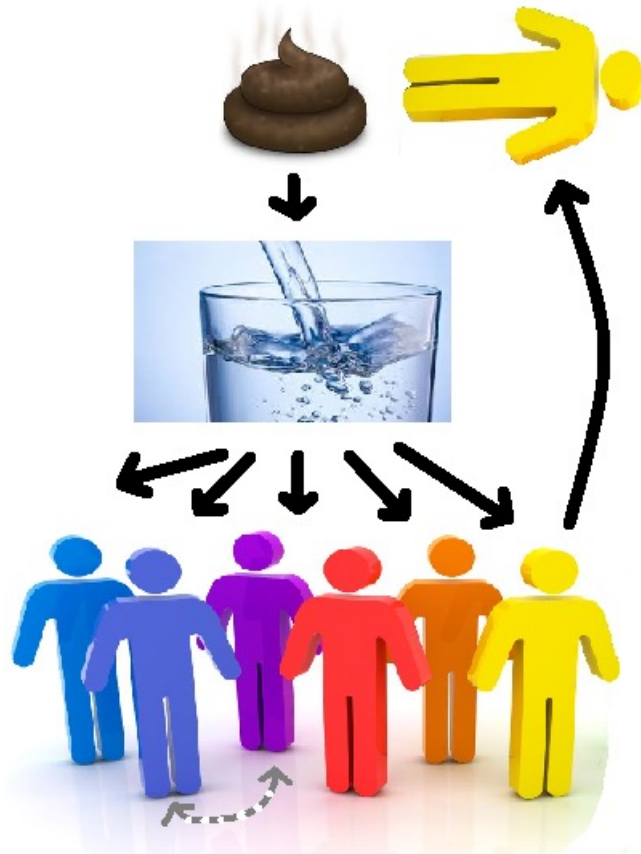
HEV transmissie

tropische/reizigers hep E

zoönotische varkens hep E

HEV genotype 1 en 2

HEV genotype 3 en 4



GB



mmm:
van buiten zwart,
van binnen niet ontdooid

NL



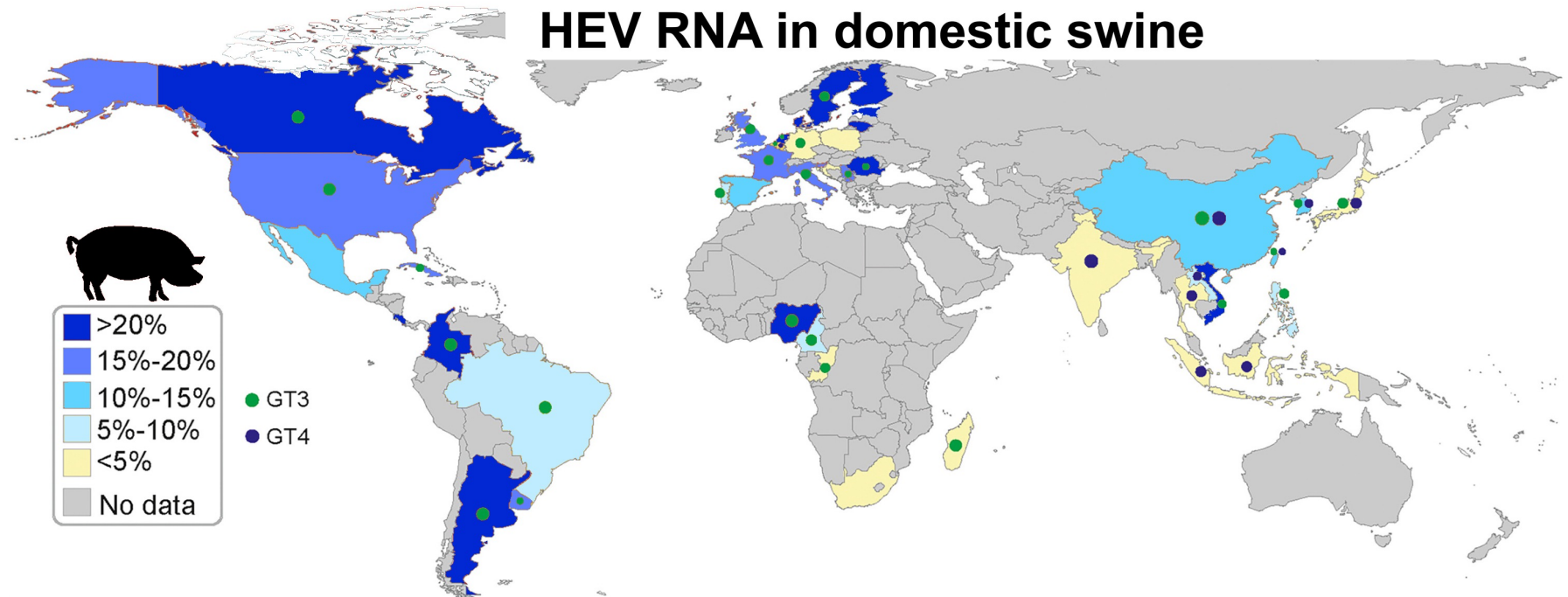
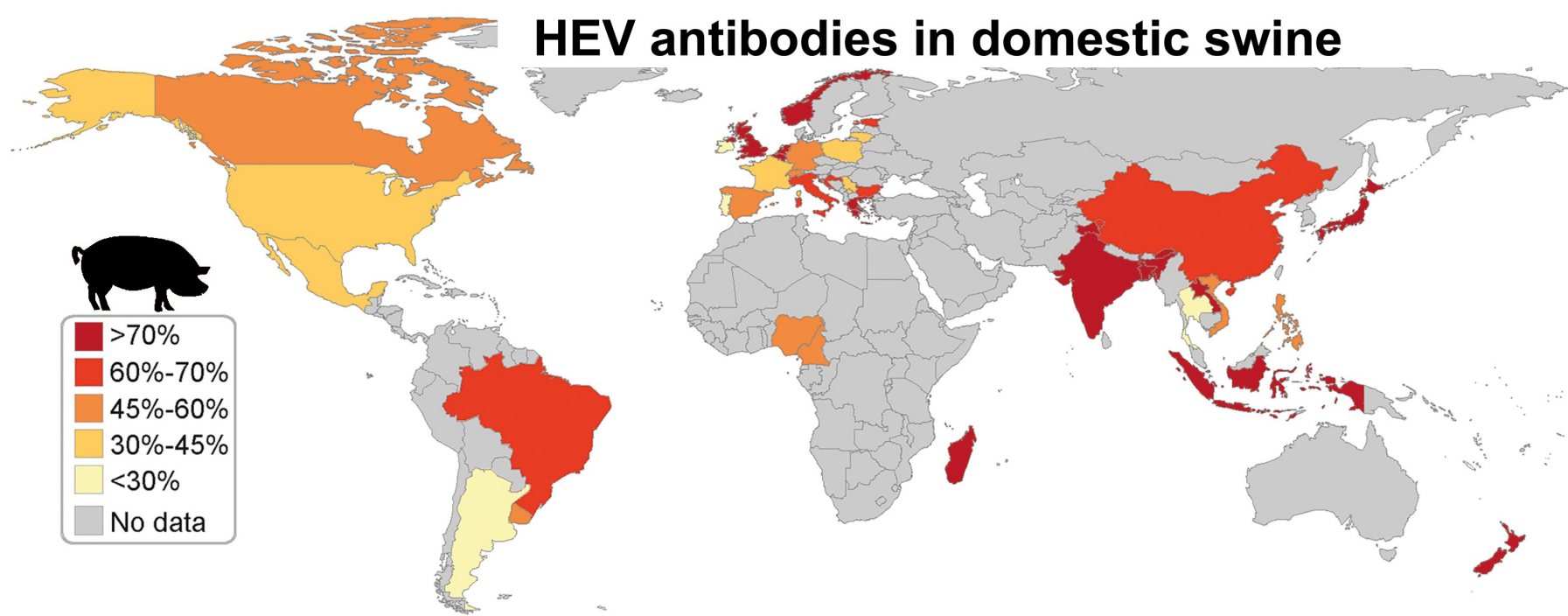
Dld: mmm, Mettbrötchen !

Varkens en HEV

adapted from:

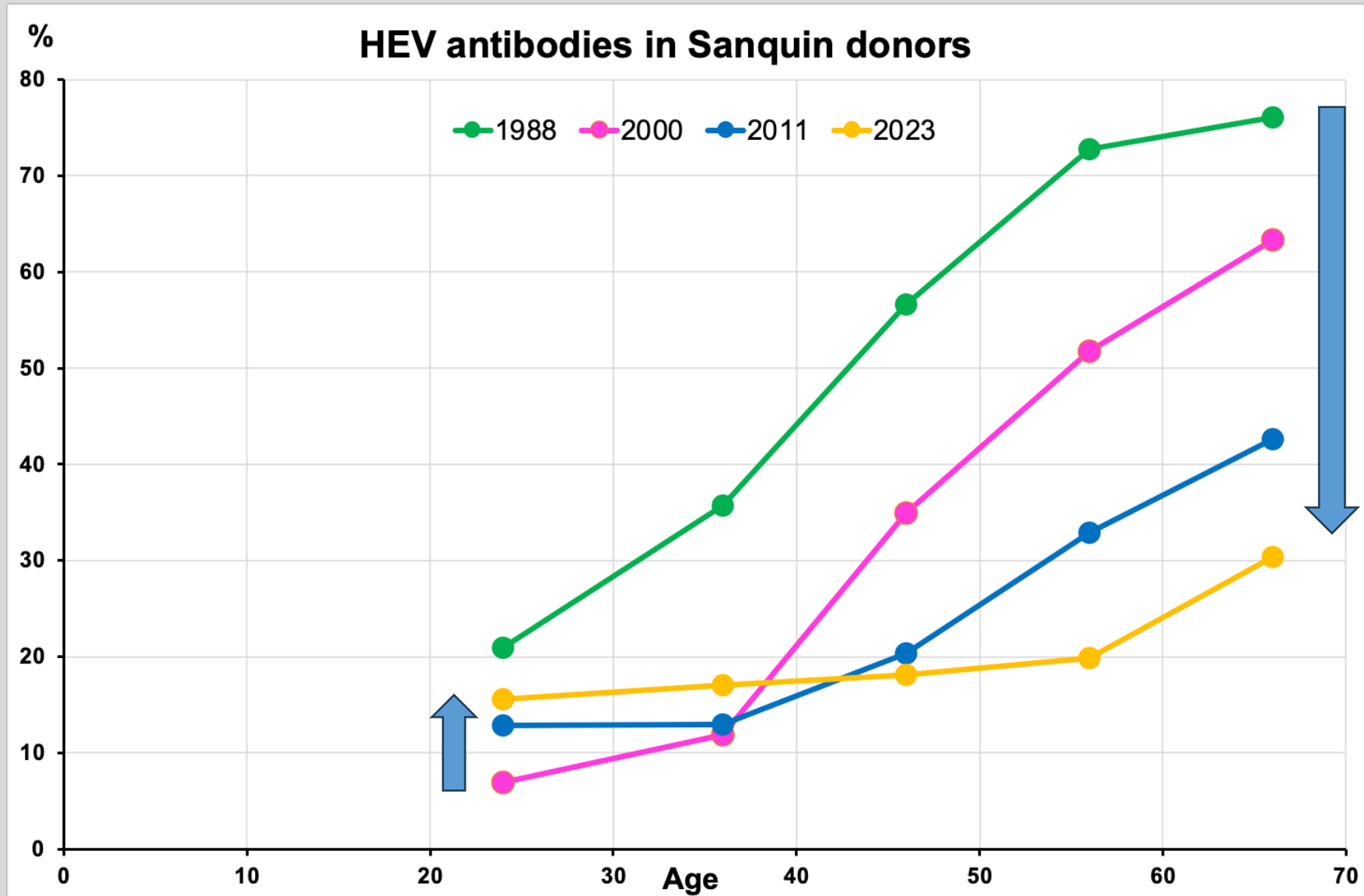
Estimating the global prevalence of hepatitis E virus in swine and pork products

Pengfei Li et al, One Health, 2022



Seroprevalentie hep E in NL

HEV IgG: 4x meting bij bloeddonors: 1988, 2000, 2011 en 2023

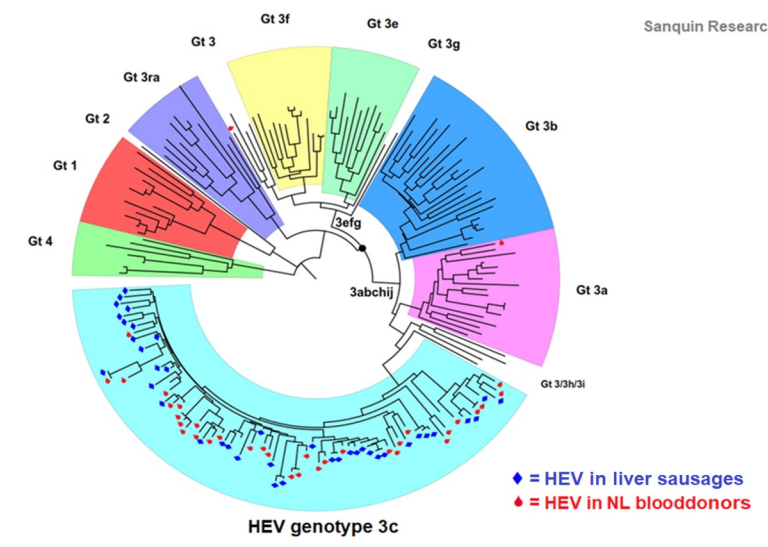


Bronnen van zoönotische HEV

NL, UK, Ierse bloeddonders: >99% varkens HEV

maar ook:

- één Ierse donor met **konijnen-HEV** (= een HEV gt3, "ra")
- Duitse hart-Tx patiënt met chron. konijnen-HEV
- M.Oosten lever-Tx pat met chron. **kamelen-HEV** (= HEV gt7/8)



routine serol: 😊
 routine PCR: 😊

en vanuit de Orthohepeviruses-C groep (ander genus; ratten en fretten) :

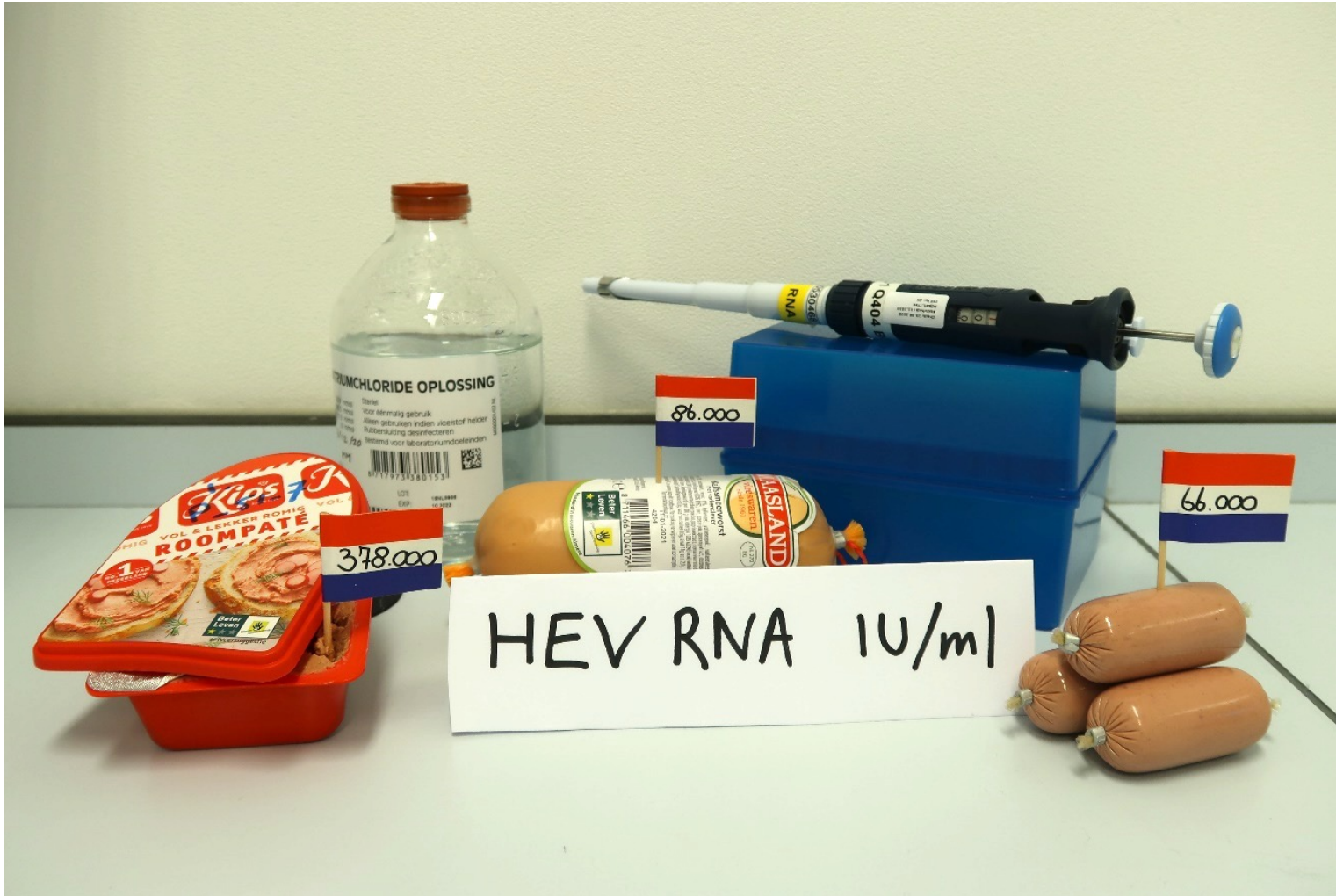
- reizende Canadees met acute **ratten-hep E** (routine PCR neg)
- Hong Kong lever-Tx patient met chron. ratten hep-E
- 267 Spaanse pats met acute hep: 3x ratten hep-E !

routine serol: 😊
 routine PCR: 😞
 ribavirine: 😊

zoönotische hep E, anders dan vanuit varkens:

Year	Article	link	Cases	Species	GenBank
2015	Hepatitis E Virus: First Description in a Pet House Rabbit. A New Transmission Route for Human?	https://doi.org/10.1111/tbed.12348	1 pet house rabbit	rabbit HEV	
2016	Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk	http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.048	1 patient	Orthohepevirus A genotype 7 (HEV-A)	KT336568
2017	Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France	http://dx.doi.org/10.3201/eid2307.170318	5 patients	rabbit HEV (HEV-3ra)	
2018	Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant	https://doi.org/10.3201/eid2412.180937	transplant patient	rat Orthohepevirus C (HEV-C)	MG813927
2019	Rat hepatitis E virus linked to severe acute hepatitis in an immunocompetent patient	https://doi.org/10.1093/infdis/jiz025	1 patient	rat HEV	
2020	Hepatitis E Virus Genotype 7 RNA and Antibody Kinetics in Naturally Infected Dromedary Calves, United Arab Emirates	https://doi.org/10.3201/eid2609.191758	11 dromedarisen	Orthohepevirus A genotype 7 (HEV-A)	MN781617
2020	Hong Kong man diagnosed with rat hepatitis E infection after being admitted to hospital for underlying illnesses	https://www.scmp.com/news/hong-kong/health-environment/article/3082391/hong-kong-man-found-be-infected-rat-hepatitis-e	1 patient	rat HEV	
2020	Rat Hepatitis E in an Immunocompromised Patient	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678593/pdf/133122020_Article_2051.pdf	1 patient	rat HEV	
2021	Hepatitis E virus species C infection in humans, Hong Kong	https://doi.org/10.1093/cid/ciab919	8 (new) patients (P9 – P16)	rat Orthohepevirus C (HEV-C1)	
2022	Identification of rabbit hepatitis E virus (HEV) and novel HEV clade in Irish blood donors	https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.04.015	3 blood donors	rabbit HEV (HEV-3ra)	OM777188, OM777189, OM777190
2022	Orthohepevirus C infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: first report in Europe	https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.028	3 patients	rat Orthohepevirus C (HEV-C1)	OK082152, OK082153, OK082154
2022	Health authorities probe case of rat hepatitis E after 55-year-old Hongkonger contracts virus	https://www.scmp.com/news/hong-kong/health-environment/article/3177719/health-authorities-probe-case-rat-hepatitis-e	1 patient	rat HEV	

winter 2021,
vleeswaren uit supermarkten rond Sanquin:

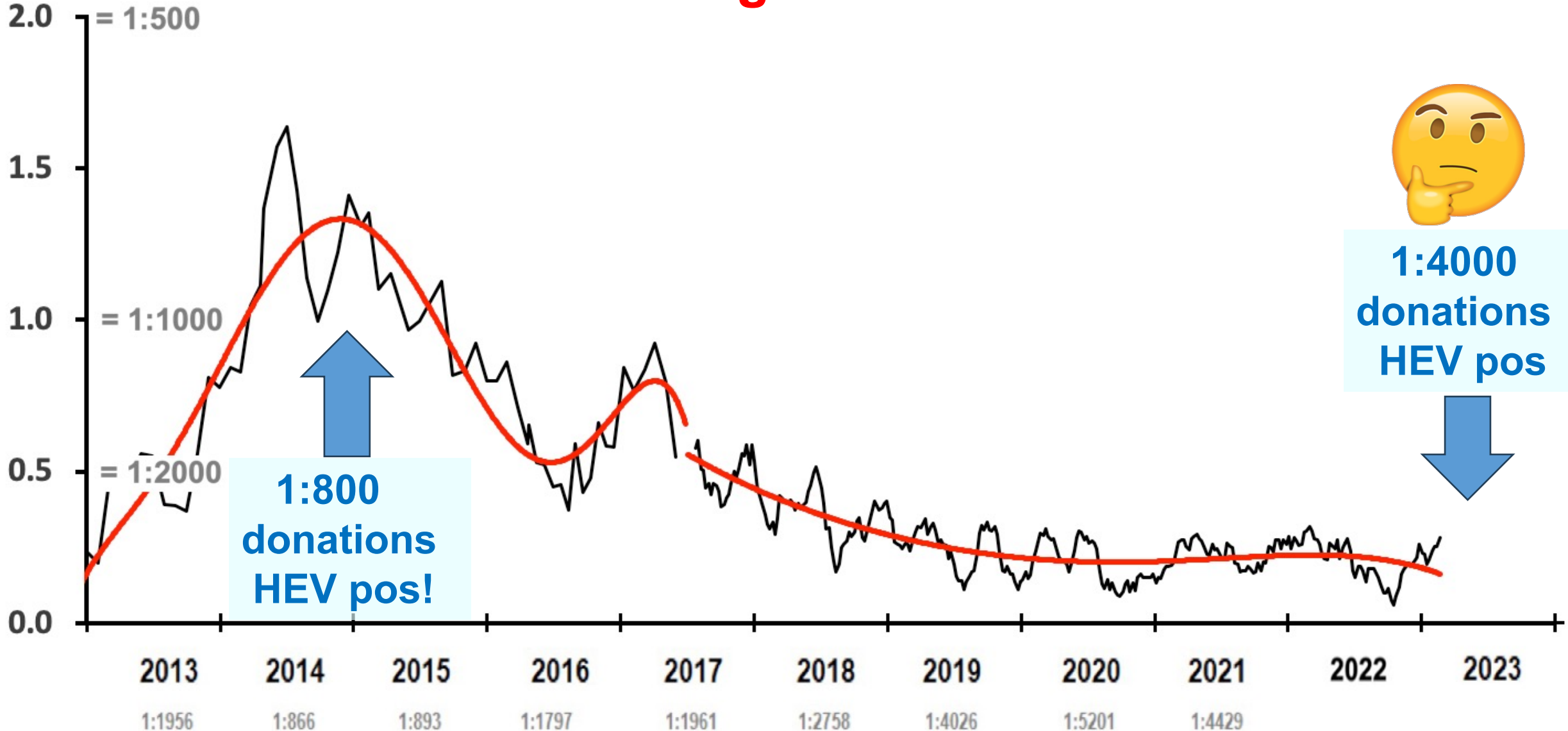


Geen regulering van voedsel-
veiligheid mbt HEV, maar wel:

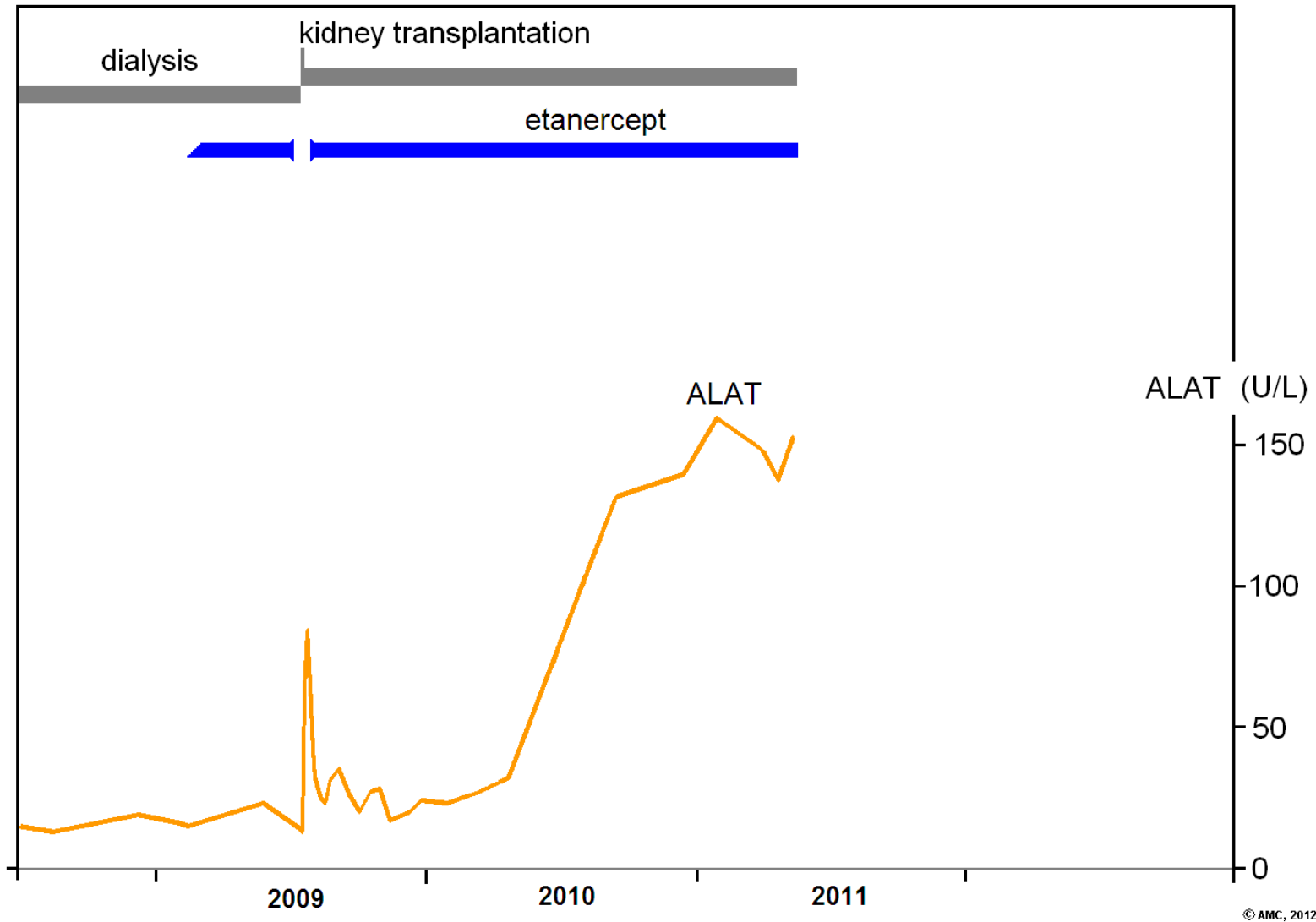
Screening van alle NL bloed
donaties op HEV RNA,
sinds juli 2017:

Opbrengst van HEV PCR donor screening in Nederland

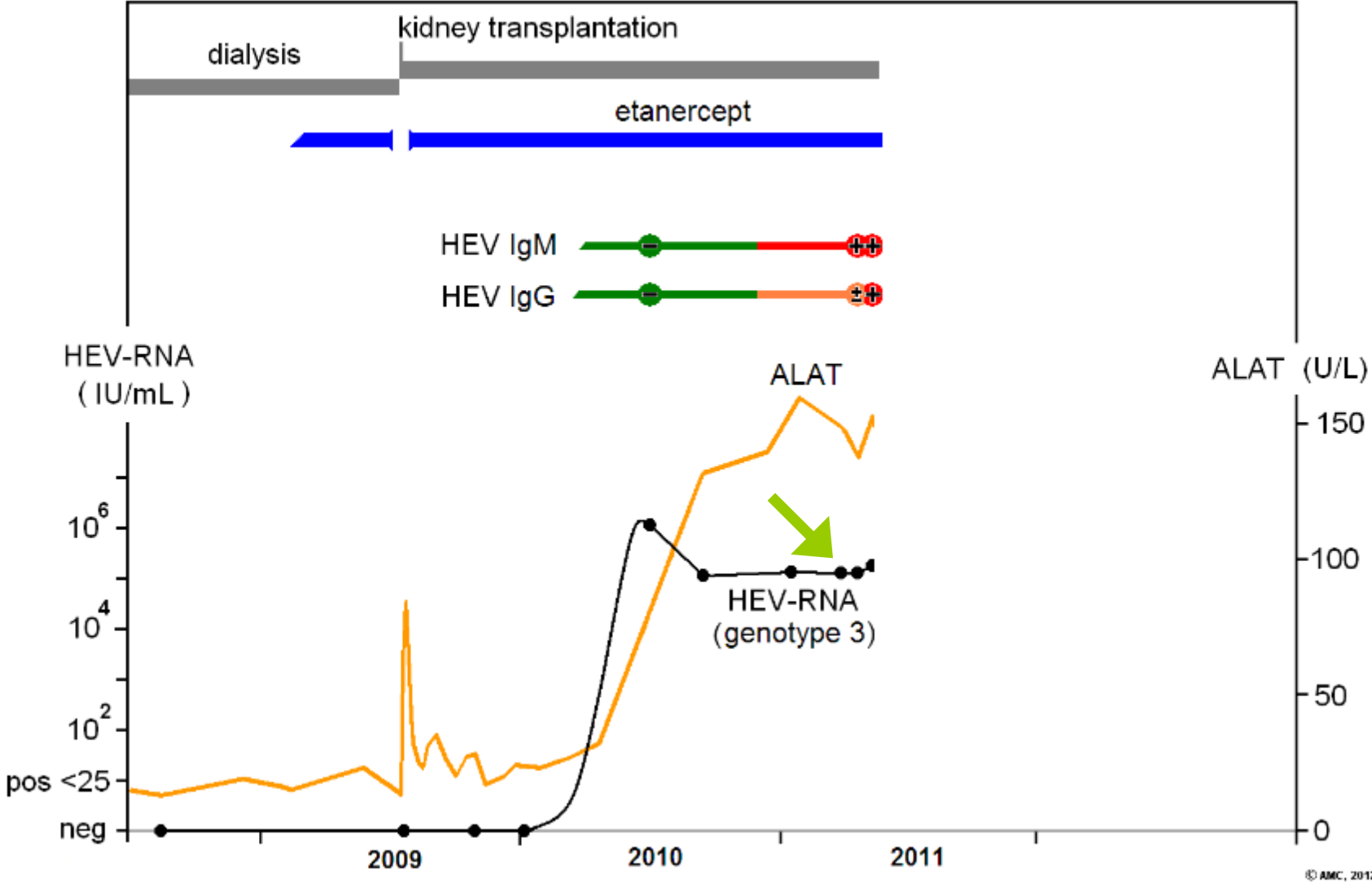
HEV PCR+ :
n per 1000
donations



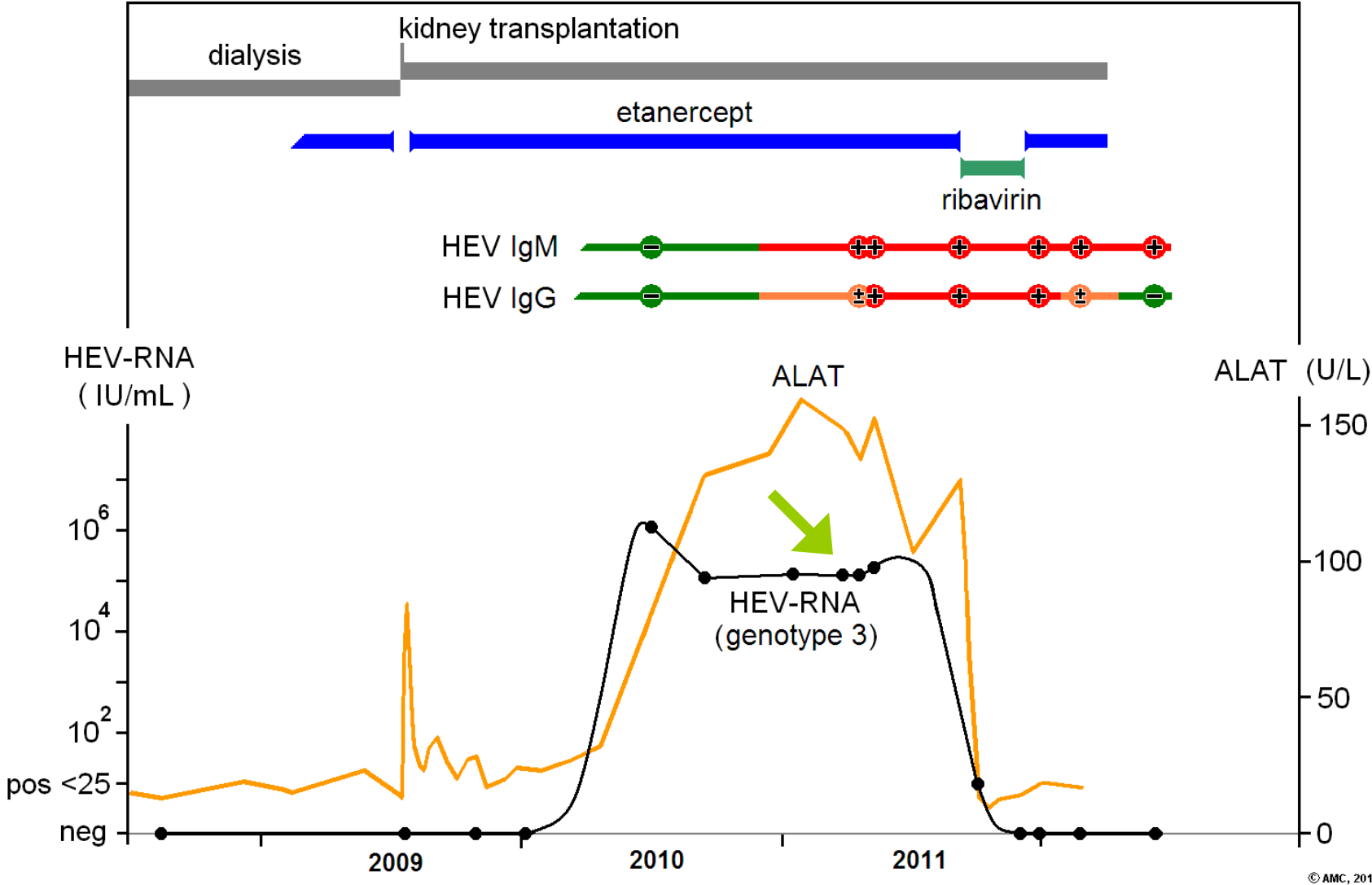
heer A, 51 jr



heer A, 51 jr



heer A, 51 jr



de Niet ea. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. Neth J Med 2012;70:261-266

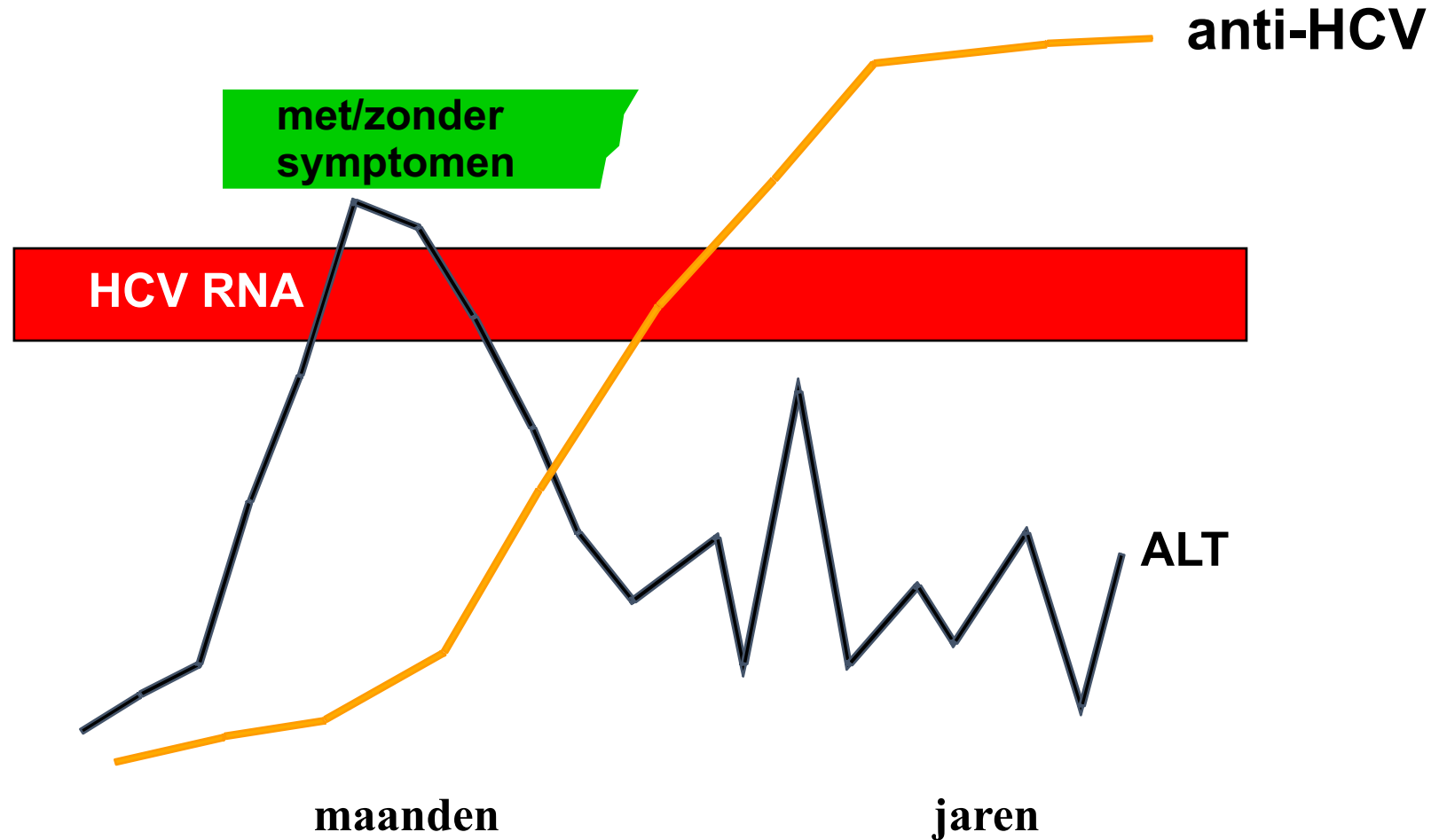
hepatitis E: vermijd 3 valkuilen:

- 1) “graft-versus-host of the liver“ (PA) is soms hep E.
- 2) “drug induced liver injury” of “steatose“ is soms hep E.
- 3) transaminitis bij **Tx of hemato patiënt**: direct HEV PCR, geen serologie.
 - anti-HEV kan jarenlang negatief blijven bij chronische hep E.
 - HEV-IgG sluit chronische hep E niet uit.



hepatitis C

hepatitis C - verloop merkers



HCV-Ag test zonder dissociatie stap:
HCV-Ag test met dissociatie stap:

alleen positief in eerste, acute fase (nutteloos dus)
functioneel bijna even gevoelig als PCR, mn. chronisch

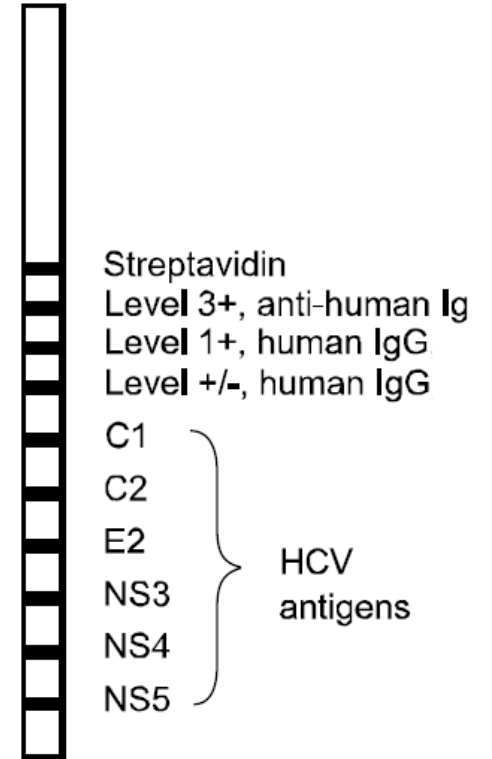
Diagnostiek bij hep C

- anti-HCV positief: er is of was HCV infectie;
of fout-positieve test.

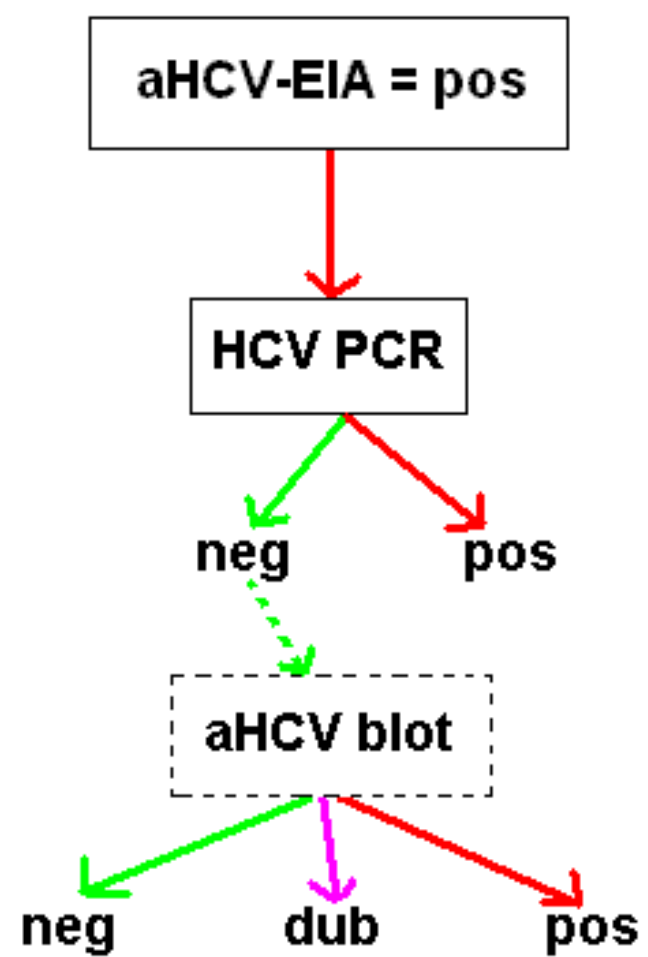
▶ PCR

anti-HCV immunoblot is m.i. overbodig

- Indien recente HCV infectie:
HCV-PCR fiks eerder (2mnd) pos. dan anti-HCV
- tbv. therapie: HCV genotypering nodig
- follow-up na prikaccident:
met PCR, na 1 en 3 maanden
niet meer met anti-HCV test (3 en 6m)



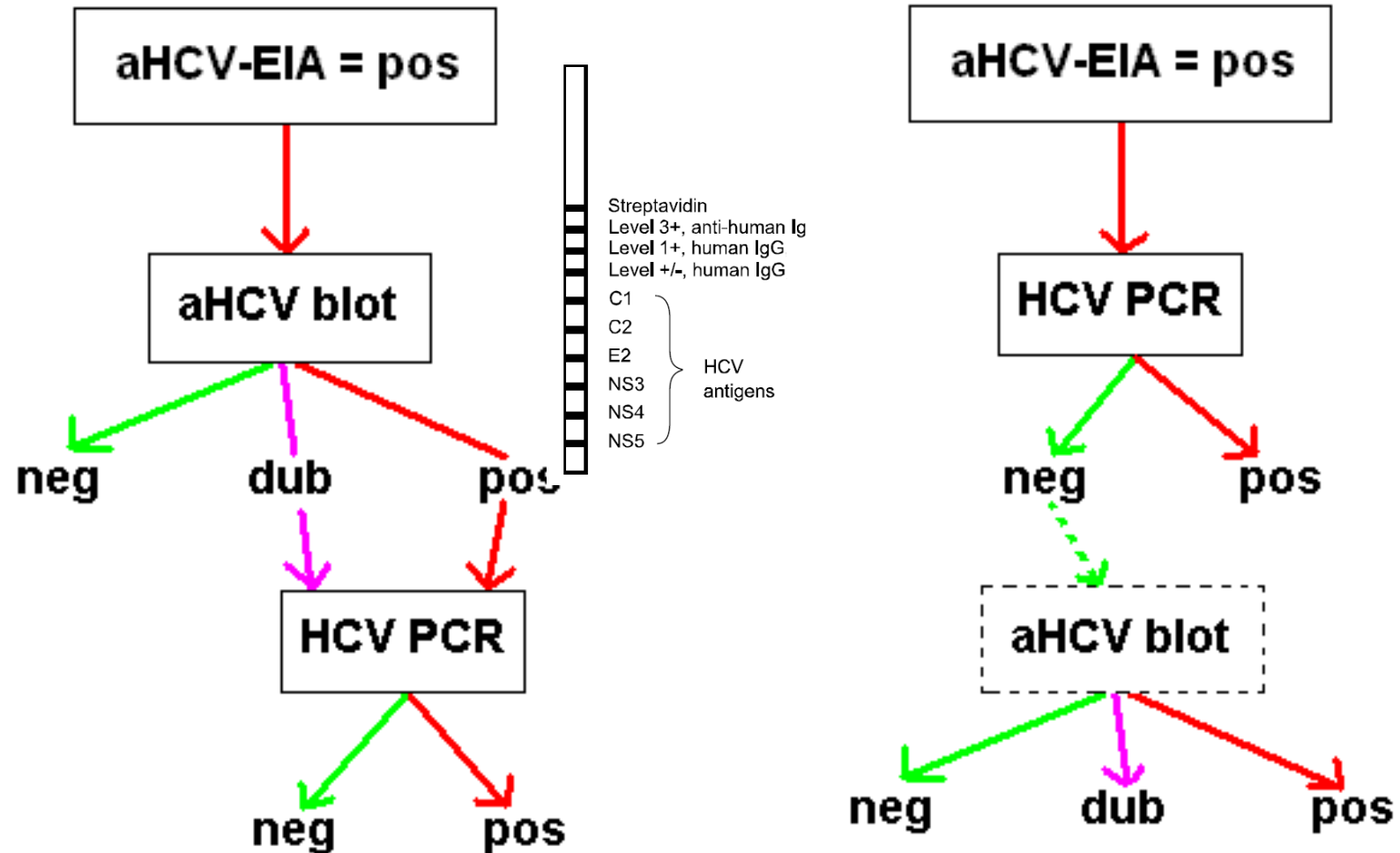
- Na klaring is HCV echt weg, geen latente infectie



2 algoritmes:

B

A



HCV genotypering: tbv. keuze behandeling

Genotype 1b? , 3? , overig?
Resistentie na eerdere behandeling?

datum NS5A mutatie overzicht **A**

Zis-nr	Labnummer	Genotype	Wildtype	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93	
<i>5.8.15</i> 9651135? <i>BL</i>	21535088	4a	JA <i>8</i>	Sequentie	AAA	CTA	CTC	ATG	CCA		CCC	GCT	TAC
				Amino Acid	K	L	L	M	P		P	A	Y
<i>13.11.14</i> 9651135	21640922	4a	SA /NEE	Sequentie	AAA	CTA	CTC	ATG	CCA		CCC	GCT	YAC
				Amino Acid	K	L	L	M	P		P	A	Y/H
				Sequentie									
				Amino Acid									

Paraaf: *28-9-16 KW*
Technische autorisatie: *MD*

*YAC < CAC
= H
TAC
= Y*

Gt1a	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93
	K	M	Q	L	P		H	A	Y
Daclatasvir		T	D/E/H/K/R	M/V	L		D		C/H/N
Elbasvir			H/R	F/V					C/H
Ledipasvir		T/A	R/H/E	M/I/V	L	Del	D		H/C/N/T
Velpatasvir			R						N
Ombitasvir		T/V	E/R	V		Del	D		C/H/N/S

Gt1b	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93
	Q	L	R	L	P		P	A	Y
Daclatasvir		A	Q/H/E	I/M/V/F	L	Del		K	H/N
Elbasvir				F					H
Ledipasvir				M		Del	D/S	K	H/S
Velpatasvir			L/R	M					H
Ombitasvir		T/M ¹ /V ¹	Q ¹	F ¹ /V ¹		Del	S ¹	E ¹	H ¹ /S

Gt2a	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93
		F		L				C	Y
Daclatasvir		S		M				R	H
Elbasvir									
Ledipasvir									
Velpatasvir									
Ombitasvir									

Gt3a	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93
	S	M	A	L	P		P	E	Y
Daclatasvir			K	F/M/V					H
Elbasvir			K						
Ledipasvir			K						
Velpatasvir									
Ombitasvir			K						

Gt4a	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93
	K	L	L	M	P		P	A	Y
Daclatasvir			E/H/I ¹ /R/G						R/H
Elbasvir									
Ledipasvir									
Velpatasvir									
Ombitasvir		S ¹ /V		I ¹		Del			

Gt4d	24	28	30	31	32	32 del	58	92	93
	K	L	R	M	P		T	A	Y
Daclatasvir			G						
Elbasvir									
Ledipasvir									
Velpatasvir									
Ombitasvir		S/V		I		Del			

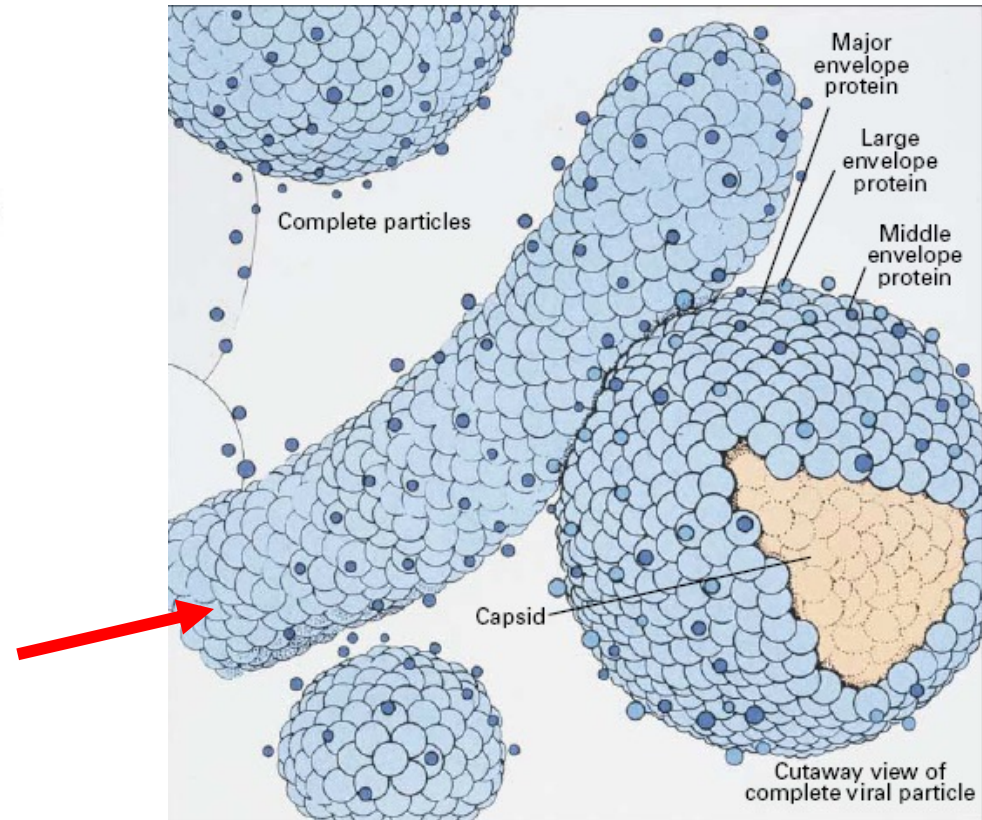
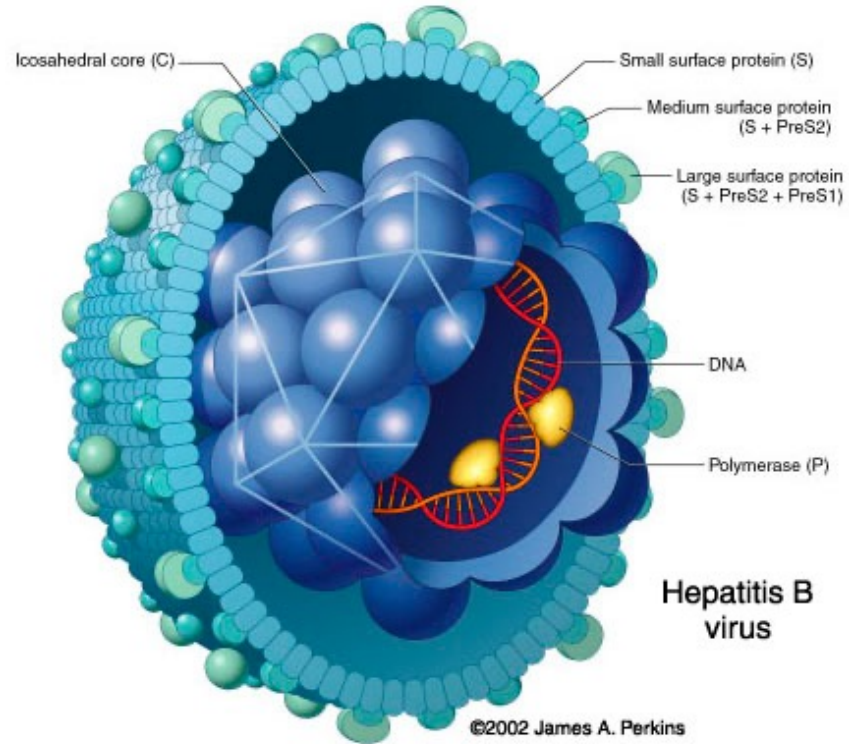
1=in combinatie Resistent Mogelijk Resistent

HCV casussen: welke HCV test?

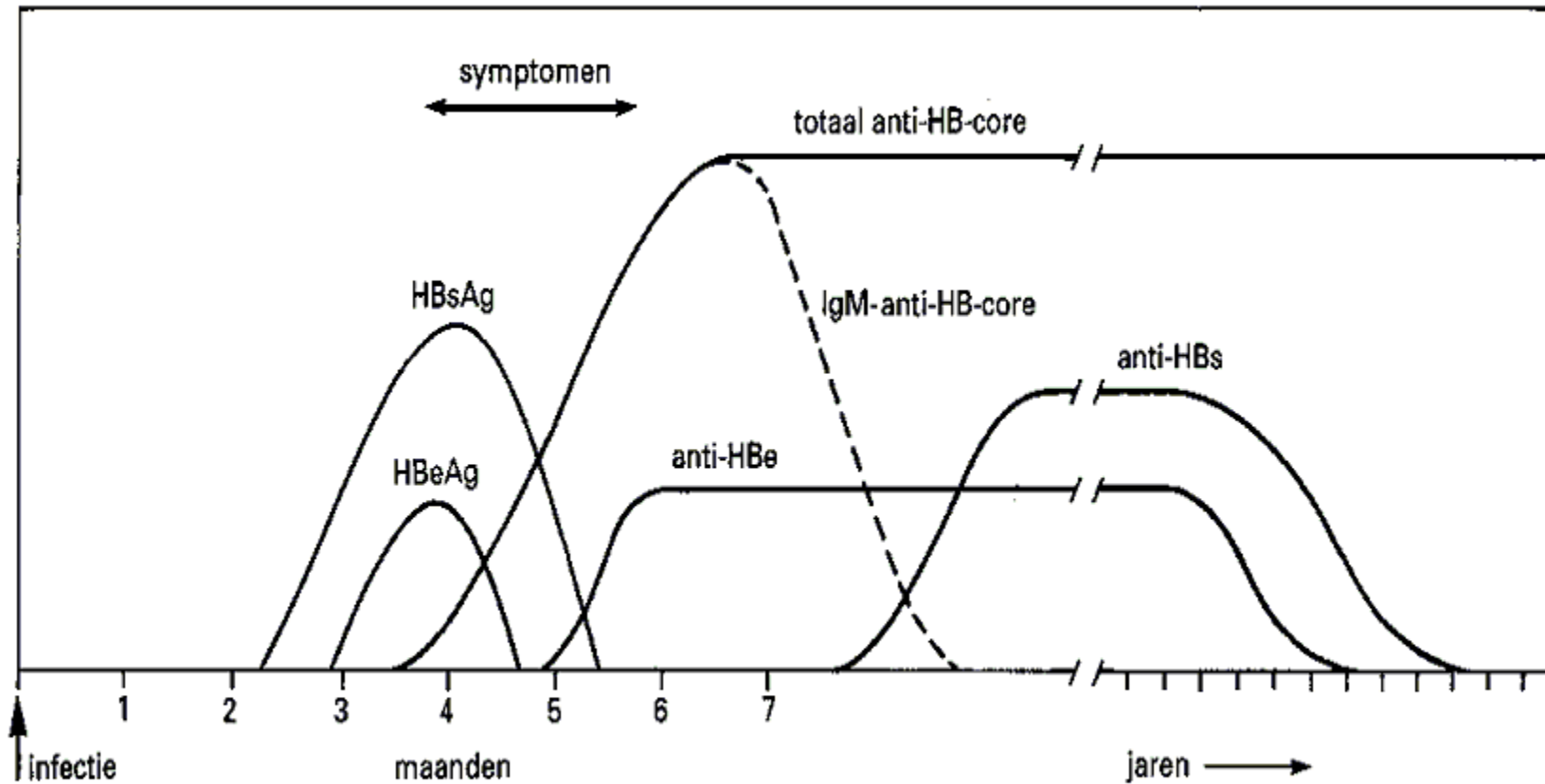
- 40 jarige HIV+ MSM, 3x lues: frequent risicokontakten, nu acuut onwel met transaminasen ↑↑ eci
- 30 jarige AIOS chirurgie: zojuist percutaan hollow-needle prikaccident tijdens hechten HCV+ iv-druggebruiker
- 40 jarige dialyse patient:
1 maand geleden vakantie-dialyse in India
- alle risicolopers in uw ziekenhuis: ...
- alle risicovormers in uw ziekenhuis: ...

hepatitis B

HBV partikels

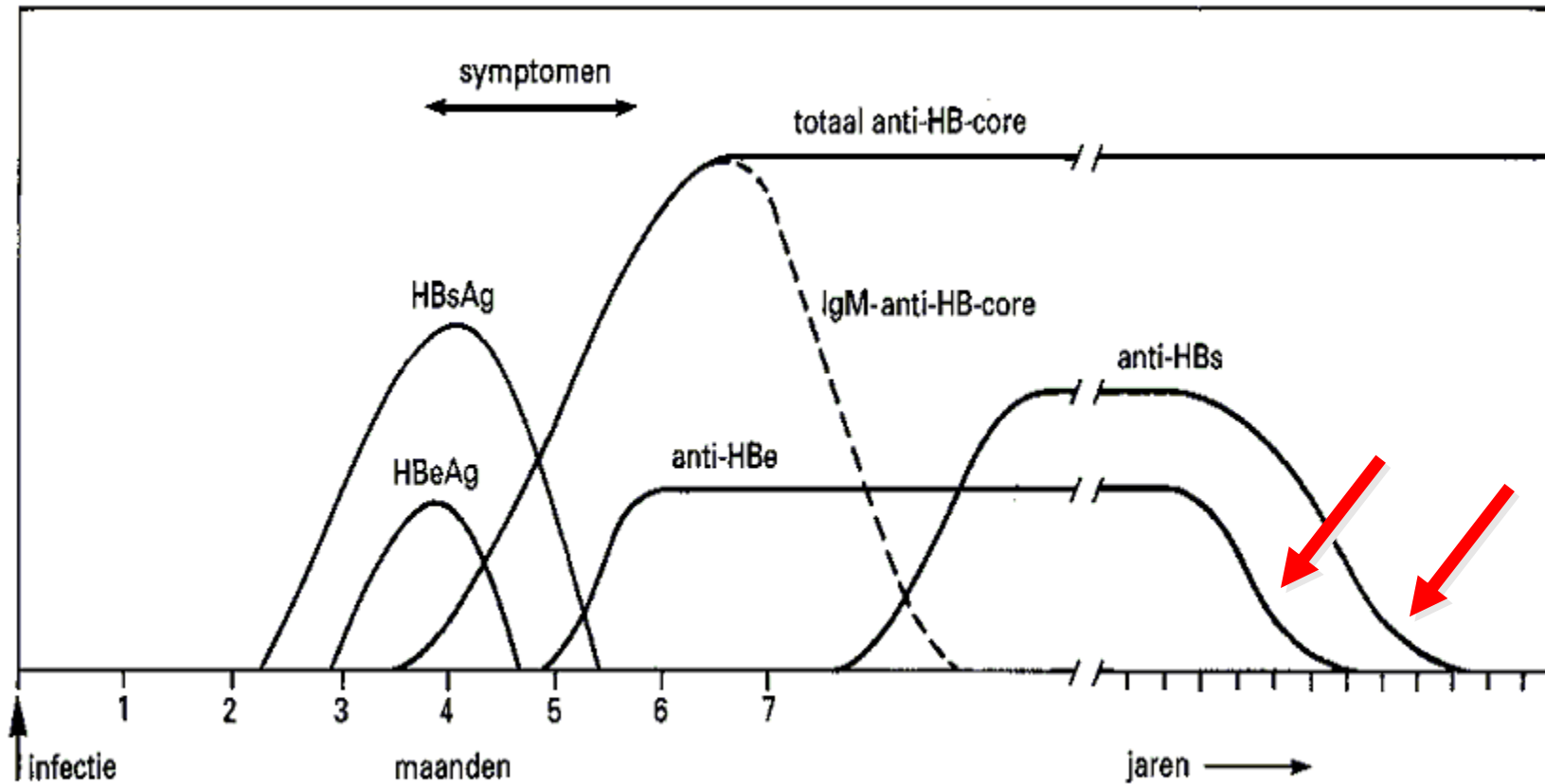


Hepatitis B - verloop markers



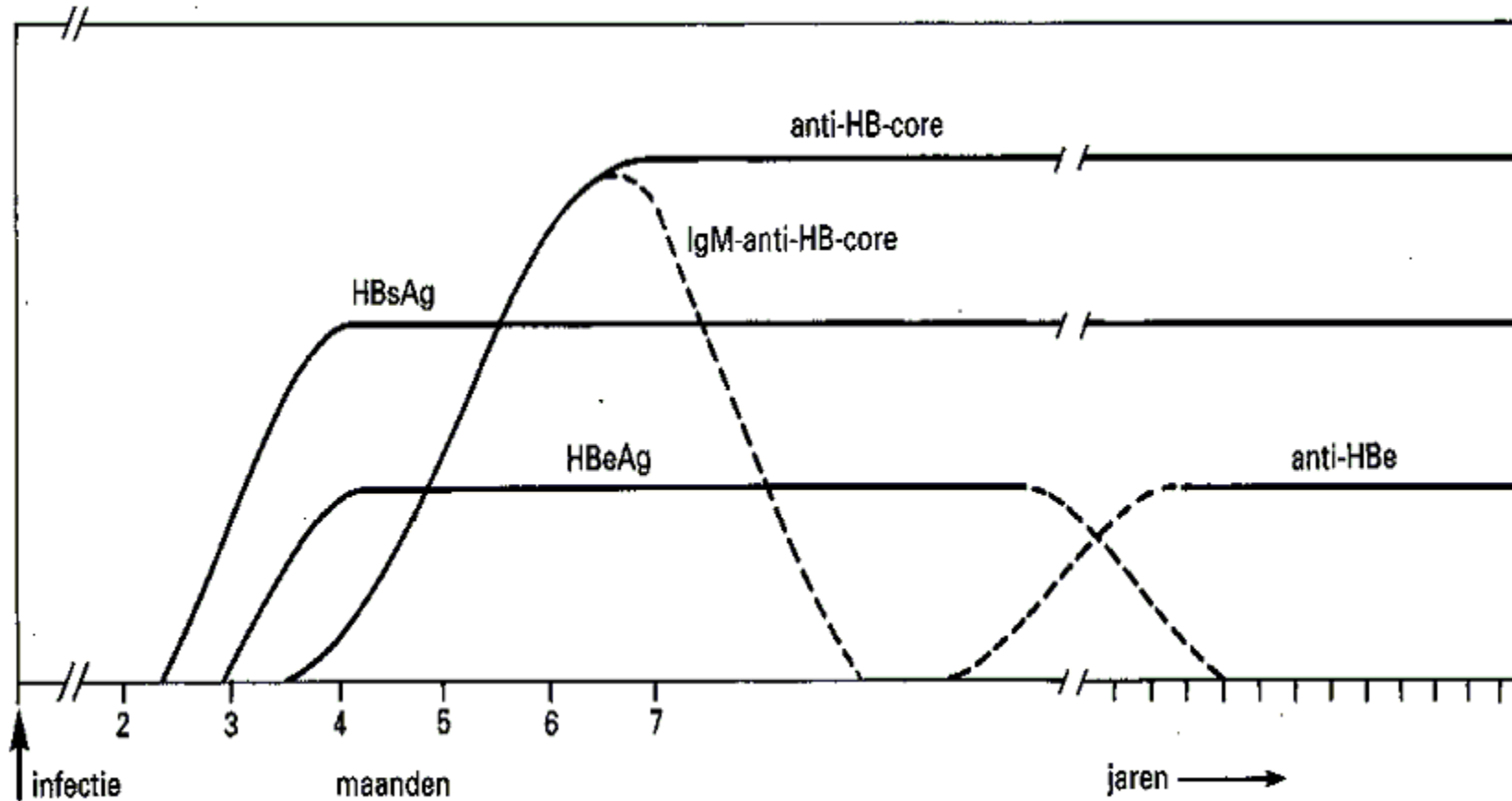
Serologie van genezen, acute hepatitis B

Hepatitis B - verloop markers



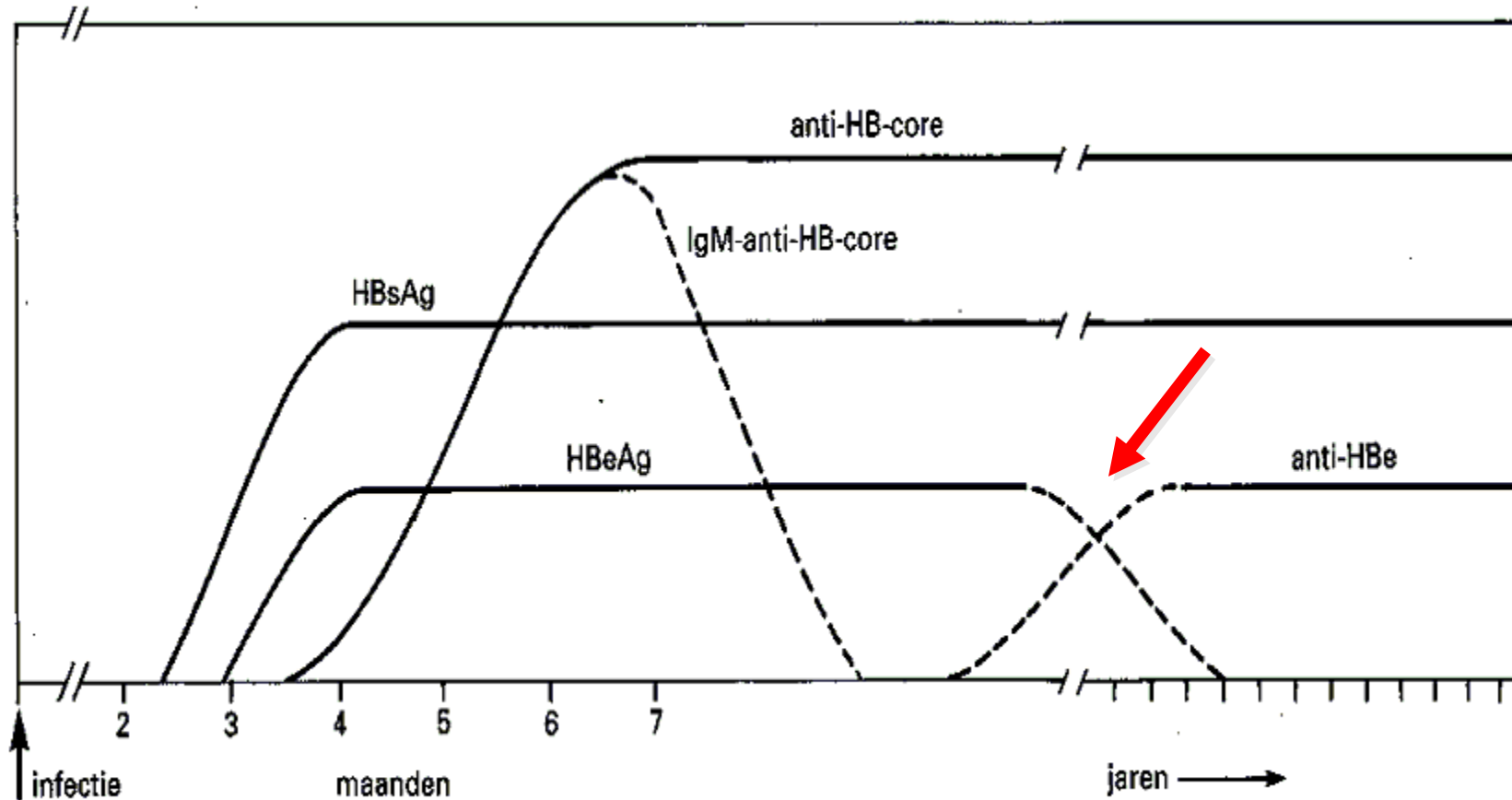
Serologie van genezen, acute hepatitis B

Hepatitis B - verloop markers



Serologie van chronische hepatitis B

Hepatitis B - verloop markers



Serologie van chronische hepatitis B

Serologie bij hepatitis B: de kern

- HBsAg = pos

er is HBV infectie.

≥ 6 mnd: chronische infectie

- anti-HBcore = pos

er is of was HBV infectie.

- IgM anti-HBcore = pos

recente HBV infectie,
of flare bij chronische infectie.

- IgM anti-HBcore = neg

geen recente HBV infectie.

- anti-HBs = pos

er is immuniteit.

≥ 10 IU/L is positief

- HBeAg = pos

er is ws. hoge viremie.

Serologie bij hepatitis B voor gevorderden

HBsAg en anti-s zijn niet mutually exclusive (beide positief bij ~10% chron. hep B patiënten)
eAg en anti-e zijn niet mutually exclusive (anything goes bij HIV+ pats, dynamisch.)

HBsAg positief maar geen HBV infectie: in weken na HBV vaccinatie. (2 soorten immuniteit na vaccinatie)

HBsAg negatief en toch HBV infectie:

- korte, stille, onderdrukte infectie na vaccinatie (DNA+).
- bij HIV co-infectie (regelmatig HBsAg- en HBV-DNA+)
- bij geïsoleerde HBV genotype G infectie?
- bij zeer ernstige acute hep.B met leverfalen?
- vroeger: gemiste HBsAg-varianten (HBsAg-test fout-negatief).

anti-core negatief en toch chronische of doorgemaakte HBV infectie:
- bij HIV, na stamcel Tx.
- na geklaarde infectie bij hoogbejaarde Aziaten?

Na HBV vaccinatie:

anti-HBs \geq 10 IU/L = beschermd, mits geen risicovormer.

anti-HBs \geq 100 IU/L = beschermd en hws HBV-vrij, mbt. risicovormers.

elke test is soms fout-positief

Graag uw interpretatie van HBV serologie

heer X, 46 jaar: chronisch licht verhoogde transaminasen

	HBsAg	anti-HBs	anti-core	eAg	anti-e
16-7-2018	neg <0,03	45 IU/L	neg 1,97		
15-3-2019 <small>Liaison waarden</small>	neg <0,03	45 IU/L	neg 1,35	neg 0,01	neg 1,77

HBV serologie past bij:

1. Status na HBV vaccinatie.
2. Status na lang geleden geklaarde HBV infectie.
3. Chronische HBV infectie

Graag uw interpretatie van HBV serologie

heer X, 46 jaar: chronische HBV infectie !

	HBsAg	anti-HBs	anti-core	eAg	anti-e	HBV-DNA	HIV	CD4
16-7-2018	neg <0,03	45 IU/L	neg 1,97			75 IU/mL	pos	
15-3-2019 <small>Liaison waarden</small>	neg <0,03	45 IU/L	neg 1,35	neg 0,01	neg 1,77	86 IU/mL	pos	110 xE6/L

3 opgestapelde uitzonderingen:

1. bij HIV/HBV co-infectie ontbreekt HBsAg regelmatig.
2. bij HIV/HBV co-infectie ontbreekt anti-HBcore soms.
3. bij 10% van chronische HBV-infecties is anti-HBs aantoonbaar.

Na genezen hepatitis B:

- Ofwel latente infectie

HBsAg en HBV-DNA = neg, maar:
klein deel van hepatocyten is latent geïnfecteerd,
aantoonbare 'infectie' (+/- de ziekte hep. B) kan terugkomen.

- Ofwel geklaarde infectie

HBV is echt weg, kan niet terugkomen

- “occulte infectie” (*onhandig begrip*)

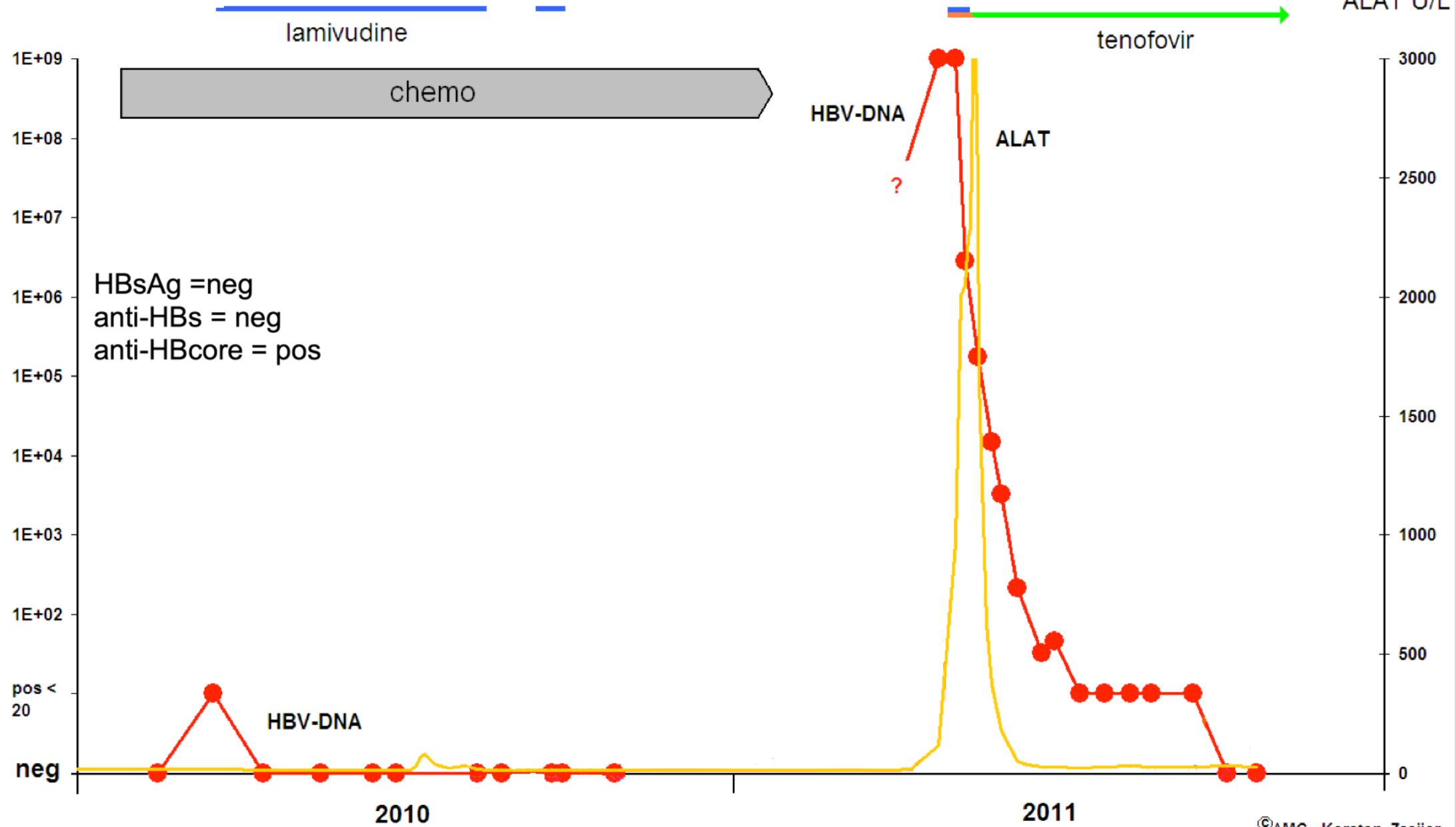
HBsAg = neg en HBV-DNA = pos ; en niet acuut

HBV-DNA = "neg": <10 cps/mL ? ooit: < 300.000 cps/mL

♀ 30 jr : lymfoom

HBV-DNA (IU/mL),

ALAT U/L



casus

60-jarige heer ('Boukema') uit Drachten:

- terminale nierinsuff. door hypertensie, wachtlijst transplantatie.
- protocollaire screening: HBsAg = neg
anti-HBs = neg
anti-HBc = pos

confirmatie van anti-HBcore?
beleid?

hepatitis D

Diagnostiek bij hep. D

- 1) **anti-Delta IgG = pos** er is of was delta infectie
- 2) **Delta RNA = pos** er is delta infectie

Delta infectie is super- of co-infectie bij HBV infectie
Geen delta infectie zonder HBV infectie, maar:

instinker

bij opvlamming delta hepatitis:

- ▶ HBsAg kan tijdelijk negatief worden,
- ▶ anti-HBs kan tijdelijk positief worden.

Delta heeft HBV nodig, maar niet teveel ➡ Delta remt HBV

Slot: enkele conclusies

hepatitis E: vermijd 3 valkuilen:

- 1) “graft-versus-host of the liver“ is soms hep E *
- 2) “drug induced liver injury” of “steatose“ is soms hep E *
- 3) transaminitis bij Tx patiënt: direct HEV PCR doen, geen serologie

*dit geldt even hard voor PA uitslagen



hepatitis C:

ruim 1% van de Oekraïense vluchtelingen,
ook de 'keurige huisvrouw/man', heeft hep C.
blind screenen?



hepatitis A en C: SOA bij MSM

hepatitis B en C: tattooage en piercing buiten NL is **niet** safe.

hepatitis B:

vaker hepatitis delta co-infectie →
elke chronische hep-B patiënt testen op anti-delta.

Na genezen, acute hep B: verantwoordelijkheid voor
reactivatie door immuunsuppressie ligt bij de volgende arts,
niet bij de patiënt.

Tijdig screenen op doorgemaakte of actieve HBV infectie.



Dank voor je
aandacht