

Hepatitis E

Sophie Willemse

Maag-Darm-Leverarts

Amsterdam UMC locatie AMC

Dutch Liver Week

21 juni 2019



Disclosures

Research support

AbbVie, Enyo Pharma, Gilead, Roche

Speaker's fees, consultancy or advisory board

AbbVie, Bristol-Myers-Squibb, Gilead



Leerdoelen

Hepatitis E

- Waar komt het voor?
- Hoe krijg je het (NIET)?
- Hoe stel je het vast?
- Voor wie is het gevaarlijk?
- Hoe behandel je het?



Casus 1

Patient E, 51 jaar

Voorgeschiedenis:

- Status na niertransplantatie vanwege hypertensieve nefropathie
- M. Bechterew

Medicatie:

- Tacrolimus
- Cellcept
- Prednison
- Etanercept



Casus 1

Consult op de polikliniek vanwege al geruime tijd licht verhoogde transaminasen:

- ALAT 130
- ASAT 65
- GGT 120
- Bilirubine 19 ug/L
- PTT 11.2 sec
- Albumine 40 g/L



Casus 1

Aanvullende diagnostiek?



Casus 1

Virus serologie

- HAV IgM en IgG negatief
- HBV
 - HBsAg negatief
 - Anti-HBc IgM negatief
 - HBV DNA negatief
- Anti-HCV en HCV RNA negatief
- CMV IgM en IgG negatief, PCR negatief
- EBV IgM en IgG negatief, PCR negatief



Casus 1

Hepatitis E diagnostiek

- IgM positief
- IgG zwak positief
- HEV RNA sterk positief

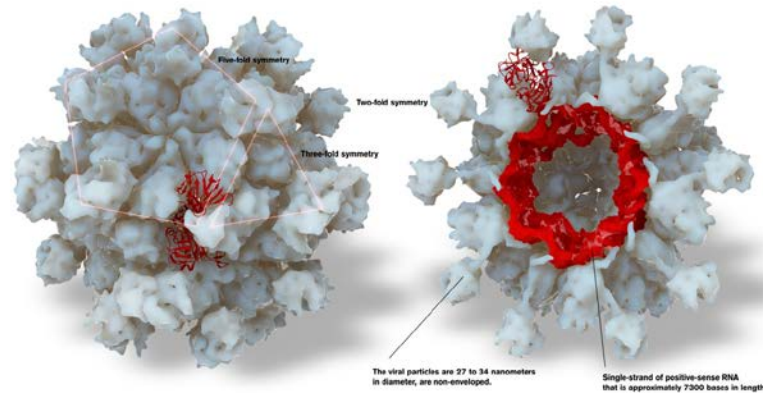


Hepatitis E virus

Single-stranded RNA virus

Genotype 1-4 (en 5-7)

- Genotype 1 en 2 humane virussen
- Genotype 3 en 4 zoönosen





Hepatitis E transmissie

Faecaal-oraal

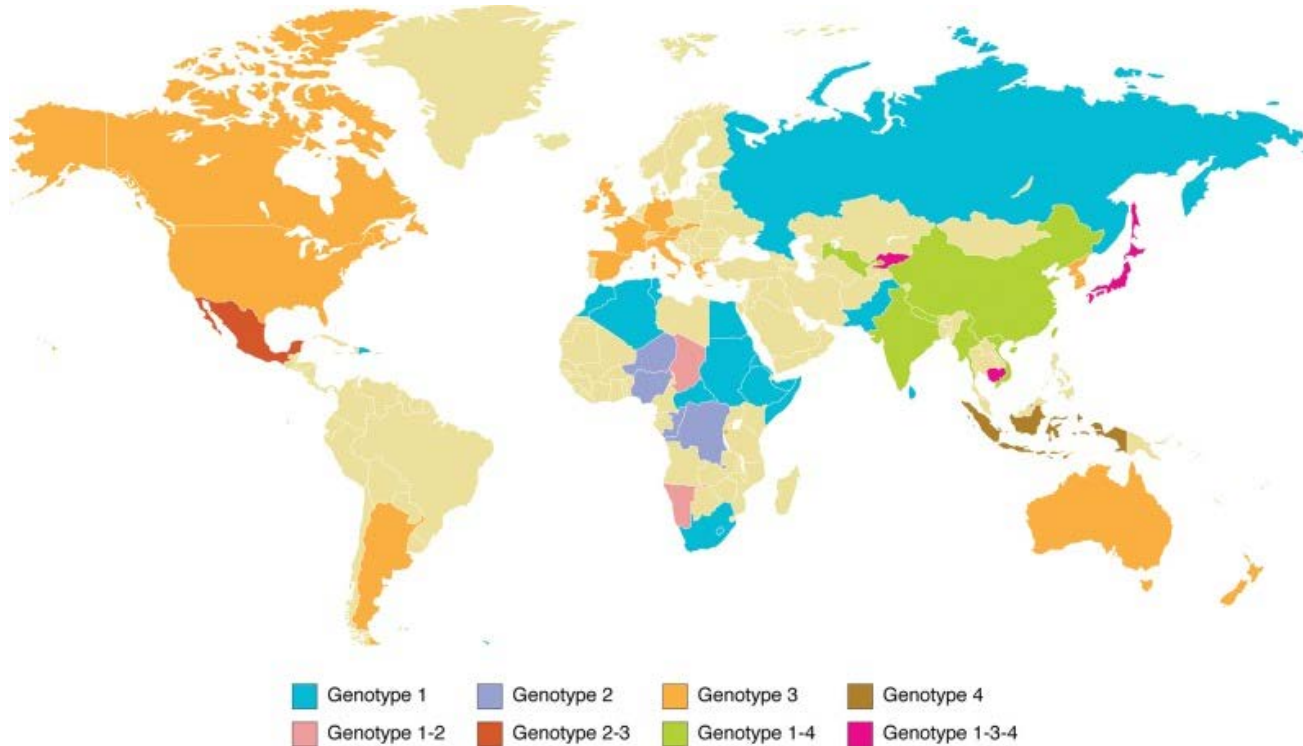
Vermoedelijk door onvoldoende verhit vlees ($< 70^{\circ}\text{C}$) dat hepatitis E virus bevat

- varken, zwijn, wild





Hepatitis E mondiale distributie





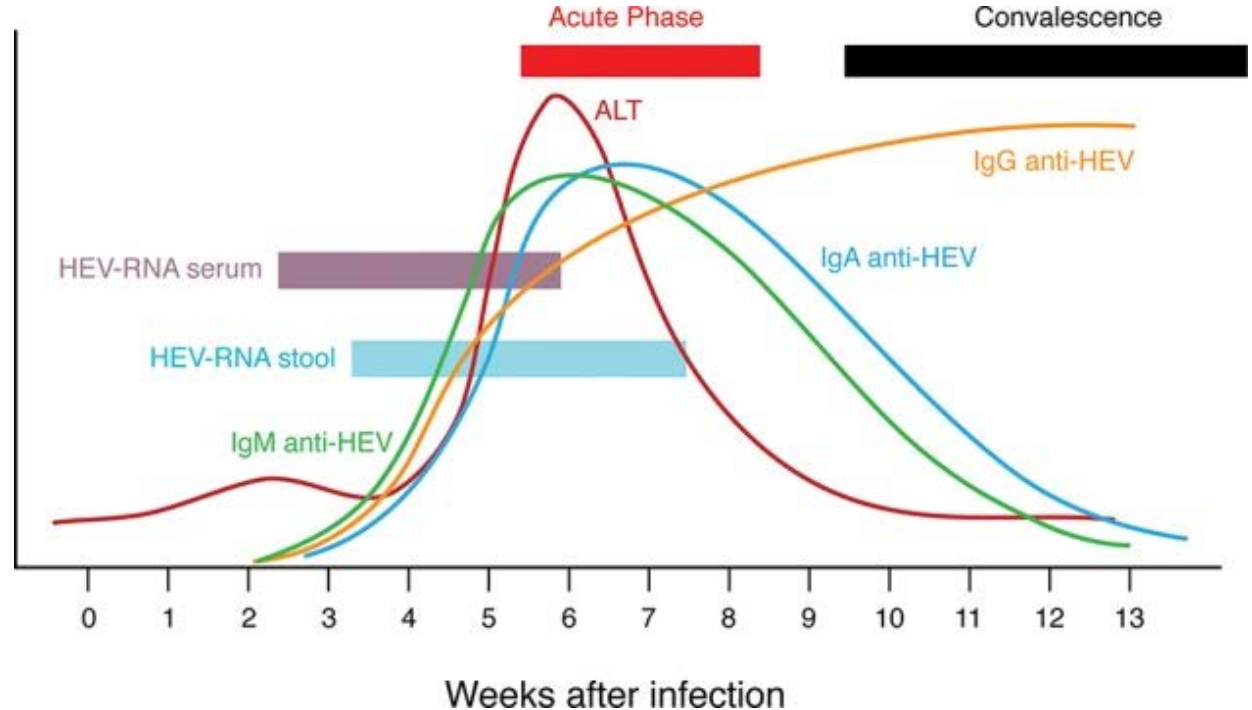
Hepatitis E diagnostiek

Anti-HEV IgM
Anti-HEV IgG

- Cave immunosuppressie

HEV RNA

- Serum
- Faeces





Hepatitis E klinische presentatie

Acute Hepatitis E

- Self-limiting acute hepatitis (vooral genotype 1/2)
 - Mogelijk gevaar voor zwangeren
- “Silent” voorbijgaande hepatitis (m.n. genotype 3/4)
 - Mogelijk gevaar voor immuun gesupprimeerde patiënten
- Vooral mannen middelbare leeftijd

Chronische Hepatitis E

- Genotype 3/4
- Uitsluitend bij immuun-gecompromitteerde patiënten
- Kan in korte tijd leiden tot ernstige leverschade



Hepatitis E

Extrahepatische manifestaties

Neurologische verschijnselen

- Guillain-Barré
- Neuralgische amyotrofie
- Meningo-encephalitis
- Mononeuritis multiplex
- Myositis
- Bellse parese, neuritis vestibularis, perifere neuropathie

Renale complicaties

- Glomerulonefritis
- IgA nefropathie

Haematologische complicaties

- Trombopenie
- Cryoglobulinemie
- Anemie aplastisch/haemolytisch

Overig

- Acute pancreatitis
- Arthritis
- Myocarditis
- Auto-immuun thyroiditis



Casus 1 - Aanvullend onderzoek

Fibroscan:

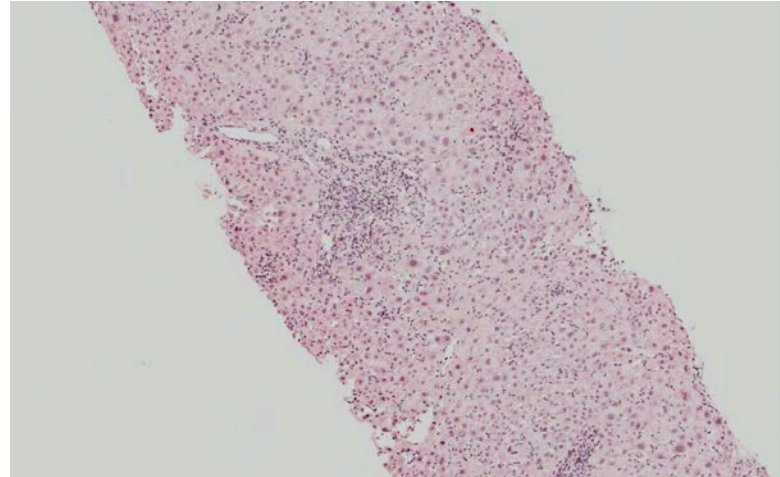
- 26 kPa

Leverbipt:

- Portaal ontstekingsinfiltraat
- Nodulaire afronding
- Beeld meest passend bij HEV-infectie

“Terugtesten” virologie:

- HEV RNA aantoonbaar reeds enkele jaren eerder
- Bij navraag blijkt patiënt toen op vakantie in Zuid-Frankrijk te zijn geweest





Casus 1 – Wat nu?



Casus 1 – Wat nu?

Dosering immunosuppressiva geminimaliseerd



Casus 1 – Wat nu?

Dosering immunosuppressiva geminimaliseerd

→ Geen effect



Casus 1 – Wat nu?

Dosering immunosuppressiva geminimaliseerd

→ Geen effect

Succeskans 30%¹



Hepatitis E - Behandeling

Minimaliseren immunosuppressie

Ribavirine



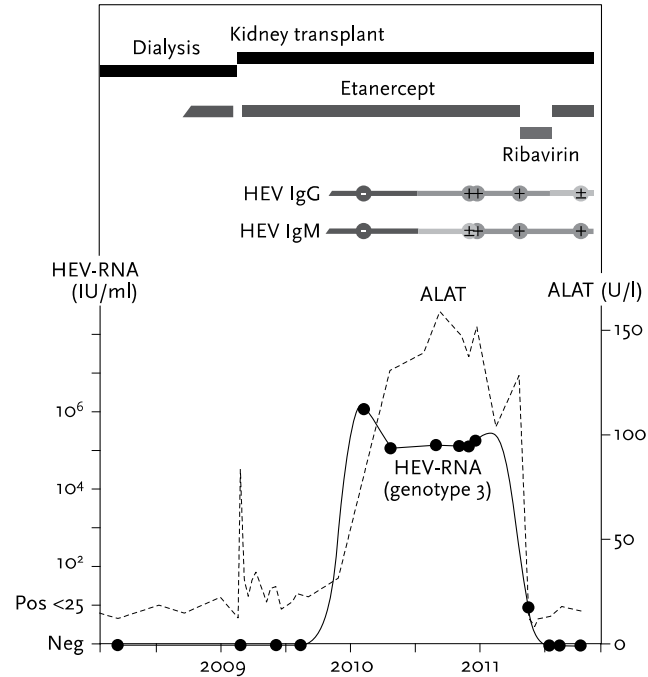
Casus 1 Behandeling

Ribavirine 800 mg per dag gedurende 3 maanden

Etanercept gestaakt tijdens behandeling hepatitis E



Casus 1 Beloop





Hepatitis E Behandeling - Ribavirine

Op basis van case series uit 2014¹ eerder advies 600 mg per dag gedurende 3 maanden

- Hierbij relatief vaak relapse (SVR in 63-74%)^{1,2}

Predictie succes/falen therapie

- Vroege (week 1-4) daling/negatief worden HEV RNA serum voorspelt succes²
- HEV RNA in faeces aan einde behandeling voorspelt relapse³
- HEV RNA mutaties kunnen mogelijk leiden tot verminderde gevoeligheid voor ribavirine⁴

¹ Kamar et al. N Engl J Med 2014

² Kamar et al. Transplantation 2015

³ Abravanel et al. Clin Inf Dis 2014

⁴ Todt et al. Gut 2016



Hepatitis E Behandeling - Ribavirine

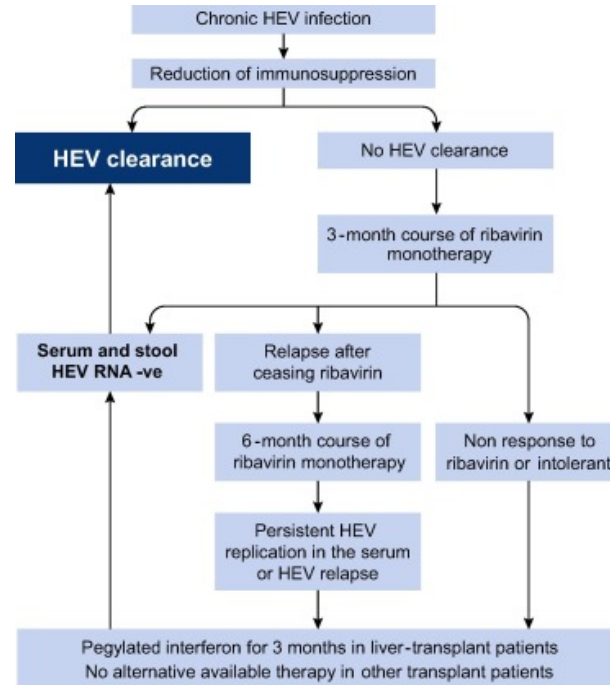
Aanbevelingen:

- Ribavirine zo hoog mogelijk doseren, streven naar weight-based
 - < 75 kg 1000 mg per dag
 - > 75 kg 1200 mg per dag
 - Bij nierinsufficiëntie op geleide van ribavirine-spiegels (streven naar > 2.0 mg/L)
- HEV RNA 3-4 weken na start behandeling
 - Negatief: 2 maanden door behandelen
 - Positief: overweeg HEV RNA elke 4 weken te bepalen, zodra negatief nog 2 maanden door
- Voor beoogde stop HEV RNA serum en faeces bepalen
 - Positief: behandeling langer door, in totaal 6 i.p.v. 3 maanden

Maar wat als dat niet helpt?



Hepatitis E Behandeling





Hepatitis E Behandeling

Minimaliseren immunosuppressie

Ribavirine

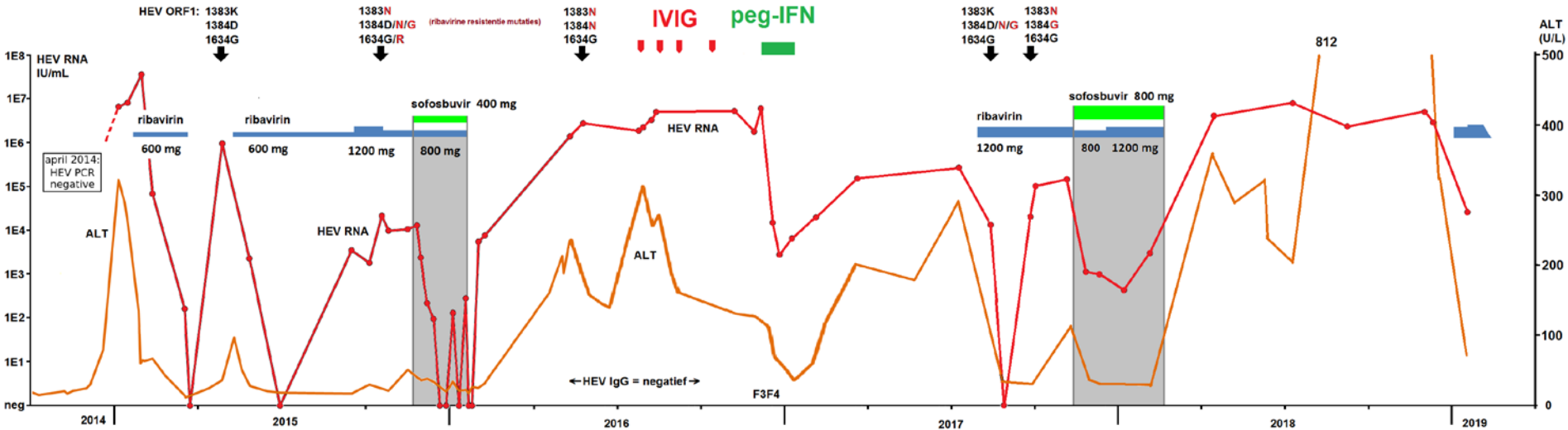
Peginterferon

Sofosbuvir?

Immuunglobulinen?



Hepatitis E Behandeling - Sofosbuvir?



© Amsterdam University Medical Center 2018; prof.dr. A.Kater (hematology), dr. M. van der Valk (hepatology), prof.dr. H.L.Zaaijer (clinical virology).



Hepatitis E - Take home messages

Denk aan hepatitis E bij immuungecompromitteerde patiënten

- Bepaal HEV RNA

Aanbevelingen t.a.v. behandeling

- Ribavirine zo hoog mogelijk doseren
- Duur behandeling 3-6 maanden
- Voor beoogde stop HEV RNA in faeces bepalen

Als verlagen/staken van immunosuppressiva of ribavirine niet werken?

Adviseer je immuungecompromitteerde patiënten om geen onderverhit vlees te nuttigen van...



Boerderijdieren...





Wild...





En dit...





Vragen?

