

Position paper

Hepatitis E preventie

Doelgroep: immuun gecompromitteerde patiënten met:

- status na nier(pancreas)transplantatie
- een nierziekte behandeld immunosuppressiva

Deze achtergrond richtlijn is geschreven door Inez Jans (Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede) namens de DNN werkgroep richtlijnen.

Inhoud

1. Inleiding
2. Hepatitis E
3. Besmettingsroute
4. Besmet voedsel
5. Gevolgen voor immuun gecompromitteerde patiënten
6. Discussiepunten
7. Aanbeveling
8. Literatuur

Een hepatitis E-infectie kan bij immuun gecompromitteerde patiënten een ernstig chronisch beloop krijgen. Besmetting wordt overgedragen via het eten van rauw of onvoldoende verhit varkensvlees (met name lever, maar ook droge worst), wild zwijn en hert evenals schaal- en schelpdieren (zoals oesters en mosselen). Gebruik van deze voedingsmiddelen wordt daarom ontraden. Dit geldt eveneens voor leverworst en paté aangezien bij de bereiding de kern niet zodanig wordt verhit dat het HEV wordt geïnactiveerd.

Deze adviezen zijn een aanvulling op de algemene adviezen die transplantatie patiënten krijgen ter voorkoming van een voedselinfectie. En gelden tevens voor patiënten die vanwege een nefrotisch syndroom worden behandeld met immunosuppressiva.

1. Inleiding

Een Hepatitis E-virus (HEV)-infectie komt de laatste jaren steeds vaker voor. Volgens Sanquin maakt 1% van alle bloeddonoren een stille infectie (zonder klachten) door en is 1:1000 bloeddonaties HEV-positief [prof. dr. H.L. Zaaier, arts-microbioloog Sanquin – Bloedoverdraagbare Infecties en AMC - Klinische Virologie. persoonlijke communicatie, 2016].

2. Hepatitis E

Hepatitis E is een RNA-virus dat zich vooral in het cytoplasma van levercellen lijkt te vermenigvuldigen. Tijdens een infectie wordt het uitgescheiden via ontlasting. ^[1] Er zijn uit 4 genotypen. Genotype 3 en 4 (en mogelijk ook genotype 1) worden beschouwd als zoönose. Dit betekent dat het een infectieziekte is die kan worden overgedragen van dieren (varkens, wilde zwijnen en herten) op mensen door het eten van onvoldoende

verhit vlees. Bij het wel of niet krijgen van een infectie is de hoeveelheid virus die iemand binnenkrijgt waarschijnlijk een belangrijke factor. ^[1,4]

HEV komt wereldwijd voor, met verschillende verspreiding voor de genotypen:

Genotype 1 is endemisch in Azië en Latijns-Amerika

Genotype 2 is endemisch in Afrika en Mexico

Genotype 3 komt wereldwijd voor

Genotype 4 komt voornamelijk voor in Oost-Azië en Centraal-Europa

In China is 1 vaccin voor genotype 4 geregistreerd ne beschikbaar. Andere vaccins zijn nog in ontwikkeling.

In Nederland komt vooral HEV genotype 3 voor. Een acute infectie verloopt over het algemeen zonder ziekteverschijnselen. Zijn er wel klachten, dan is het beloop veelal mild (koorts en misselijkheid) en zonder complicaties. 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 worden verward met symptomen van een hepatitis A (HAV)-infectie. Een enkele keer ontstaat een acute pancreatitis. De incubatietijd is gemiddeld 40 dagen (spreiding 2 tot 8 weken). De ziekteduur varieert van 1 tot 4 weken. ^[1,4]

3. Besmettingsroute.

Hepatitis E kan op verschillende manieren worden overgebracht, zowel via de fecaal-orale route en transmissie via besmet water (met name HEV genotypen 1 en 2) als de orale route (HEV genotypen 3 en 4). Besmetting kan dan ook plaatsvinden via

- besmet bloed (bloedtransfusie);
- besmet en onvoldoende verhit voedsel;
- waarschijnlijk contact met besmette uitwerpselen;
- besmet drinkwater bij slechte hygiënische omstandigheden;
- besmet oppervlaktewater.

Besmetting van mens op mens is zeldzaam. ^[1,4]

4. Gevolgen voor immuun gecompromitteerde patiënten

Patiënten met immuunsuppressie hebben een verhoogde kans op een ernstig beloop van een hepatitis E-infectie. Dit betreft de volgende doelgroepen ^[4]:

- patiënten na orgaantransplantaties (nier, pancreas, hart, long, lever, dunne darm);
- patiënten na allogene stamceltransplantatie (vanwege lymfomen of leukemie);
- patiënten die behandeld worden met chemotherapie;
- patiënten die behandeld worden met steroïden of biologicals zoals anti-TNF;
- patiënten die behandeld worden voor HIV.

Na besmetting heeft deze groep 60% kans om een chronisch infectie te ontwikkelen. Dit kan uiteindelijk leiden tot ernstige leverproblemen, levercirrose of leverfalen.

5. Besmet voedsel

Het hepatitis E-virus komt voor in (jonge) varkens, wilde zwijnen en sommige hertensoorten (edelhert). ^[3] In Nederland maakt het merendeel van de slachtvarkens een HEV infectie door, aangezien bij meer dan 80% van de slachtvarkens HEV-specifieke antilichamen worden aangetroffen. Dit betreft zowel varkens uit de traditionele varkenshouderij als varkens uit de biologische varkenshouderij en vrije-uitloop varkens. ^[5] Naar schatting 10% van de varkenslevers is HEV-positief. ^[3] In het buitenland kunnen schaal- en schelpdieren (zoals oesters en mosselen) een bron van besmetting vormen. Tenslotte is in verschillende Europese landen op groente en fruit HEV-RNA aangetroffen, waarschijnlijk veroorzaakt door besproeiing met verontreinigd oppervlaktewater. HEV genotype 3 is aangetoond in oppervlaktewater van een aantal rivieren. Adequate verhitting van voedsel beschermt tegen besmetting. ^[3,5]

In 2016 heeft Sanquin bij 43/55 leverworsten en 12/15 paté's (grootweg 80%) HEV RNA-deeltjes aangetoond. Het betreft HEV genotype 3 sequenties, zoals eerder gevonden is bij Nederlandse bloeddonoren, patiënten en varkens. Er zijn vele merken en soorten leverworst en paté onderzocht. De bevinding is bevestigd door de Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit. Positieve HEV PCR (het aantonen van DNA of RNA door middel van een polymerase chain reaction test) betekent niet automatisch besmettelijkheid, het kan om virus-fragmenten gaan. Leverworst en paté worden bij de bereiding onvoldoende verhit om de virusdeeltjes te inactiveren, waardoor een besmetting met het hepatitis E-virus kan worden overgedragen. ^[2,4]

Hoewel er meer (varkens)vleesproducten die bij de bereiding niet of onvoldoende worden verhit betrof het advies van het RIVM / Sanquin in 2016 alleen leverworst en paté. Op dat moment ontbrak het bewijs om gedroogde, gepekde en/of op een lage temperatuur gerookte vleessoorten, zoals droge worst (o.a. metworst, cervelaat-worst, salami en chorizo) en rauwe ham (o.a. Ardenner ham, Coburger ham, Parma ham, Serrano ham en Schwarzwaller ham) in het kader van Hepatitis E preventie af te raden. Rauwe ham als bron lijkt onwaarschijnlijk aangezien er geen lever in is verwerkt; mocht het al HEV bevatten dan is het wellicht geïnactiveerd. Droge worsten zijn getest en waren allemaal HEV-negatief [prof. dr. H.L. Zaaijer, arts-microbioloog Sanquin – Bloedoverdraagbare Infecties en AMC - Klinische Virologie, persoonlijke communicatie, 2016].

Het RIVM adviseert daarom solid organ en allo-stamcel transplantatiepatiënten geen leverworst en paté te eten. ^[8] Op theoretische gronden kan worden overwogen dit advies ook te geven aan andere immuun-gecompromitteerde patiënten. Daadwerkelijk bewijs dat ook zij extra risico lopen op een Hepatitis E-infectie was echter (nog) niet geleverd.

Mooij et al. publiceerden in 2018 hun onderzoek waarin van bloeddonoren 2100 bloedmonsters zijn onderzocht op HEV-IgG-antilichamen. 31% was seropositief, dit nam toe met de leeftijd. Het positief testen op HEV is geassocieerd met het eten van producten met rauw varkensvlees (waaronder droge rauwe worst zoals cervelaat en salami), rauw rundvlees en gerookt rundvlees alsmede het regelmatig in contact zijn met verontreinigd water. De onderzoekers adviseren mensen met een risico op chronische hepatitis E-infectie, transplantatiepatiënten maar nu ook immuun-gecompromitteerde patiënten, geen rauwe of bewerkte varkensvleesproducten en -producten die van varkens afgeleide bloedproducten kunnen bevatten te eten. ^[3] Volgens recentere gegevens is de seroprevalentie onder bloeddonoren opgelopen tot 43%.

In 2017 heeft het Voedingscentrum, samen met het RIVM en de NVWA het advies aangescherpt. ^[5] Ter preventie van een hepatitis E infectie wordt, naast het naleven van algemene hygiënemaatregelen, gebruik van onderstaande levensmiddelen afgeraden.

Voedingsmiddel	Onderbouwing
• Producten waar rauwe varkenslever in is verwerkt, zoals een type Franse gedroogde worst genaamd 'Figatellu'. • Onvoldoende verhitte (of rauwe) varkenslever. • Onvoldoende verhit (of rauw) varkens-, zwijnen- en hertenvlees.	Hepatitis E-infecties bij de mens na het eten van deze voedingsmiddelen zijn aangetoond.
• Alle soorten leverworst die varkenslever bevatten. Let op: controleer de ingrediëntendeclaratie (kalfsleverworst kan bv. ook varkenslever bevatten). • Alle soorten paté die varkens-, zwijnen- of hertenlever bevatten. • Varkensbloed. • Varkensbloedproducten die zijn gebruikt als ingrediënt in voedingsmiddelen. Deze staan op het etiket vermeld als varkenseiwit of varkenshemoglobine. • Gedroogde of gefermenteerde worsten waar varkensvlees in is verwerkt, zoals boerenmetworst salami, chorizo en fuet.	Genetisch materiaal van HEV is in deze voedingsmiddelen aangetoond. Het is niet bekend of dit kan leiden tot een besmetting met HEV. Ook is nog onduidelijk of de verhitting tijdens de bereiding dusdanig is dat het HEV wordt geïnactiveerd.
• Leverkaas, likkepot. • Hoofdkaa, balkenbrij, Gentse kop. • Bloedworst. • Alle soorten terrines die varkens-, zwijnen- of hertenlever bevatten. • Gebakken pastei.	Deze voedingsmiddelen kunnen varkenslever of -bloed bevatten en zijn daarom mogelijk besmet met HEV. Er is tot nu toe echter geen onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van HEV. Ook is nog onduidelijk of de verhitting tijdens de bereiding dusdanig is dat het HEV wordt geïnactiveerd.

Tabel 1. Af te raden voedingsmiddelen

6. Discussiepunten

- In het artikel van Mevius (2016) staat dat 'het RIVM en Sanquin patiënten die op de *wachtlIJst* staan voor een orgaan- of allogene stamceltransplantatie adviseren voorlopig geen leverworst en paté te eten'. ^[2] In de publicaties van het RIVM wordt echter alleen gesproken over immuun gecompromitteerde patiënten; patiënten op de wachtlIJst zijn dat niet. In theorie is het mogelijk dat patiënten op het moment van transplantatie een stille infectie doormaken die na start van de immunosuppressiva tot doorbraak komt. Er is momenteel echter onvoldoende bewijs om ook patiënten op de wachtlIJst het eten van leverworst en paté te ontraden [prof. dr. H.L. Zaaijer, arts-microbioloog Sanquin – Bloedoverdraagbare Infecties en AMC - Klinische Virologie, persoonlijke communicatie, 2016].
- Voor zover bekend is hepatitis E niet aangetoond in kippen en runderen. In theorie betekent dit dat paté van kip, kalf en rund wel veilig gebruikt kunnen worden. In de Nederlandse producten blijkt echter veelal onduidelijk te zijn welk type vlees is verwerkt. Om elk risico uit te sluiten blijft het advies: eet geen leverworst en paté, ongeacht de herkomst [prof. dr. H.L. Zaaijer, arts-microbioloog Sanquin – Bloedoverdraagbare Infecties en AMC - Klinische Virologie, persoonlijke communicatie, 2016].

7. Aanbeveling

De DNN werkgroep richtlijnen adviseert patiënten die een nier- of nier-pancreas-transplantatie hebben ondergaan én patiënten met een nierziekte die langdurig worden behandeld met immunosuppressiva te adviseren geen risico producten, zoals leverworst, paté en droge worst te eten.

8. Literatuur

1. De Weerd-De Jong, E., Peters van Ton, A. M., Rahamat-Langdendoen, J. C., & Blijlevens, N. M. A. (2017). Actuele dilemma's rond de transmissie van hepatitis E-virus. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161:D1951
2. Mevius, L. (2016). Voorlopig geen leverworst voor transplantatiepatiënten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 160:C3116.
3. Mooij, S. H., Hogema, B. M., Tulen, A. D., Van Pelt, W., Franz, E., Zaaijer, H. L., Molier, M., & Hofhuis, A. (2018). Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC Infectious Diseases*, 18, 173.
<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3078-9>
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, z.d.). *LCI-richtlijn (Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding) Hepatitis E*. Geraadpleegd op 17 juni 2023, van <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-e#literatuur>
5. Voedingscentrum. (z.d.). *Voedingsadvies voor risicogroepen ter voorkoming van een infectie met het hepatitis E virus*. Geraadpleegd op 17 juni 2023, van <https://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Ziekten/hevinfo.pdf>