

CAT: Hepatitis E

Author	Apr. Tom Spiritus
Supervisor	Prof. Katrien Lagrou
Search verified by	
Date	25/5/2004
Expiry date	25/5/2006

Clinical bottom line

De prevalentie van hepatitis E virus (HEV) infectie is zeer laag in onze setting. Een aanvraag voor hepatitis E serologie is verantwoord indien er gestoorde transaminasen zijn, de patiënt terugkomt uit endemisch gebied en andere oorzaken (HAV) werden uitgesloten. In uitzonderlijke gevallen kan HEV ook worden aangevraagd zonder voorafgaandelijk verblijf in endemisch gebied.

In de praktijk zal een patiënt zich slechts presenteren bij aanwezigheid van symptomen, op het ogenblik dat er reeds antistoffen aanwezig zijn. De diagnose kan bijgevolg serologisch gesteld worden. De aanwezigheid van antistoffen dient, gezien de beperkte specificiteit, de lage prevalentie en de daarmee geassocieerde lage positief predictieve waarde, geconfirmeerd te worden door een specifiekere confirmatietest. Een kost-effectieve werkwijze bestaat erin op alle stalen IgG antistoffen te bepalen dmv. een Enzyme Immuno Assay (EIA) en, enkel indien deze positief is, ter confirmatie een IgM Western Blot uit te voeren.

Een (dure) HEV RT-PCR heeft in de praktijk weinig meerwaarde: hoewel het theoretisch mogelijk is om een HEV-infectie vroeger te diagnosticeren mbv. PCR, zal de patiënt op dit ogenblik nog geen medische hulp zoeken gezien hij nog asymptomatisch is.

Clinical/ Diagnostic scenario

Hepatitis E virus (HEV) wordt faeco-oraal overgedragen ("Enterically transmitted non-A non-B Hepatitis; ET-NANB"). Het endemisch gebied bestaat uit Centraal en Zuid-Oost Azië, Noord-en West-Afrika en Mexico [[Addendum 1](#)]. Nagenoeg alle gevallen in Westerse landen doen zich voor na verblijf in een endemisch gebied. Recent werd echter aangetoond dat ook sporadische zoönotische gevallen kunnen voorkomen in geïndustrialiseerde landen zonder voorafgaand verblijf in endemisch gebied (varkens; 20-80% v/d varkens hebben HEV antistoffen, koeien, knaagdieren, schapen, geiten... kunnen dienst doen als reservoir).

De incubatieduur van HEV bedraagt 3 tot 8 weken (mediaan 40 dagen). Tijdens de incubatieperiode en de vroege acute fase wordt het virus uitgescheiden in de faeces. HEV infectie verloopt frequent asymptomatisch (vooral bij kinderen). Symptomatische patiënten hebben meestal een zelf-limiterend ziektebeeld dat niet kan onderscheiden worden van andere vormen van acute hepatitis. Het verschijnen van antistoffen tegen HEV en de toename van transaminasen verlopen nagenoeg gelijktijdig met het ontstaan van de eerste symptomen [[Addendum 1](#)].

Ziekteverschijnselen beginnen meestal met koorts en misselijkheid. Ernstigere symptomen blijven vaak uit maar kunnen bestaan uit icterus, (donkere urine, lichtgekleurde faeces), anorexia, hepatomegalie, buikpijn en jeuk. HEV-infectie verloopt meestal ernstiger dan HAV-infectie met een mortaliteit van 1-2% (vs. < 0,4% voor HAV) maar wordt net zoals HAV nooit chronisch. Symptomatische infecties worden het meest gezien bij jonge volwassenen (15-40 jaar). Een bijzondere groep vormen zwangere vrouwen waarbij er een grotere kans op fulminant verloop; vooral in het laatste trimester van de zwangerschap: 10-20% mortaliteit. Er is tot op heden geen verklaring voor dit fenomeen.

Men is bezig met de ontwikkeling van een recombinant vaccin tegen HEV (Fase II klinische studies aan de gang). Er is geen specifieke antivirale therapie voor een HEV-infectie; de behandeling is supportief. Het is onduidelijk of anti-HEV IgG bescherming bieden tegen re-

infectie.

Questions

1. Wanneer hepatitis E serologie aanvragen?
2. Welke testen uitvoeren in een niet-endemisch gebied?
3. Gewenste frequentie van uitvoering?
4. Heeft PCR voor hepatitis E een bijkomende waarde?

Search terms

Zoektermen: "Hepatitis E" [MESH], "Hepatitis E virus" [MESH], "Diagnosis" [MESH], "Serology" [MESH], "Polymerase Chain Reaction" [MESH], "Serologic Tests" [MESH]
Databases: Medline, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, Sumsearch, Google, NACN, [HTA: Health Technology Assessment Database (incl. DARE), CCOHTA (Canadian Coordinating Office for HTA), Diagnostic Guidelines of the Ministry of Health Services Canada: geen resultaten]

Relevant Article(s)/ References

1. GUIDELINES: Hepatitis E. World Health Organisation. 2001. <http://www.who.int/emc>
2. GUIDELINES: Laboratory Guideline for Serological Testing for Suspected Viral Hepatitis. Alberta medical association. 2000.
3. GUIDELINES: Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. NACB. 2000.
4. REVIEW: Hepatitis E Virus Epidemiology in Industrialized Countries. Clemente-Casares P. et al. Emerging Infectious Diseases 2003; 9: 448-454.
5. REVIEW: Hepatitis E: an overview. Harald CW, van der Poel WH, Brandstätter G. Microbes and Infection 2002; 4: 657-666.
6. REVIEW: Hepatitis E-virus in Nederland. Van der Poel et al. Infectieziekten bulletin 2002; 8: 299-303.
7. REVIEW: Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. Aggarwal R and Krawczynski K. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2000; 15: 9-20.
8. REVIEW: Hepatitis E Virus: an update on its molecular, clinical and epidemiological characteristics. Irshad M. Intervirology 1999; 42: 252-262.
9. REVIEW: Epidemiology and serologic diagnosis of hepatitis E. Anna SF, Consuelo SP. Journal of Hepatology 1994; 20: 567-569.
10. ORIGINAL: Detection and quantitation of hepatitis E virus in human faeces by real-time quantitative PCR. Orru G et al. Journal of Virological Methods 2004; 118: 77-82.
11. ORIGINAL: Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. Journal of Hepatology 2004; 40: 869-873.
12. ORIGINAL: Evaluation of the reliability of three different hepatitis E diagnosis reagents on the clinical acute hepatitis E. Zheng YJ et al. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2004; 20: 16-17.
13. ORIGINAL: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Tei S, Kitajima N, Takashashi K and Mishiro S. The Lancet 2003; 362: 371-373.
14. ORIGINAL: Evaluation of antibody-based and nucleic acid-based assays for diagnosis of hepatitis E infection in a rhesus monkey model. Zhang J et al. J Med Virol. 2003; 71(4): 518-26.
15. ORIGINAL: Quantitation of Immunoglobulin to Hepatitis E Virus by Enzyme Immunoassay. Innis BL et al. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2002; 9(3): 639-648.
16. ORIGINAL: Antibody Levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine, and murids. Withers MR et al. Am. J. Trop. Med. 2002; 66(4): 384-388.

17. ORIGINAL: Clinical and epidemiological relevance of quantitating hepatitis E virus-specific immunoglobulin M. Seriwatana J. et al. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2002; 9(5): 1072-1078.
18. ORIGINAL: Genetic Heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese Patients with acute sporadic hepatitis. Takahashi K et al. The journal of Infectious Diseases 2002; 185: 1342-5.
19. ORIGINAL: Perspectives of Vaccination against hepatitis E. Safary A. Intervirology 2001; 44: 162-166.
20. ORIGINAL: Occurrence of hepatitis E virus IgM, low avidity IgG serum antibodies, and viremia in sporadic cases of non-A, -B and -C acute hepatitis. Zhang JZ et al. J Med Virol. 2002; 66(1): 40-48.
21. ORIGINAL: Hepatitis E Virus Antibody Prevalence among persons who work with swine. Drobeniuc J et al. The journal of infectious diseases. 2001; 184: 1594-7.
22. ORIGINAL: Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. Tanaka E et al. J. Gastroenterol 2001; 36: 317-321.
23. ORIGINAL: Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. The Lancet 2000; 356: 1081-1082.
24. ORIGINAL: Diagnostic Value of Immunoglobulin G (IgG) and IgM Anti-Hepatitis E Virus (HEV) Tests Based on HEV RNA in an Area Where Hepatitis E Is Not Endemic. Journal of Clinical Microbiology 2000; 38: 3915-3918.
25. ORIGINAL: Evaluation of Assays for Antibody to Hepatitis E Virus by a Serum Panel. Marc EE, Alter MJ, Holland PV et al. Hepatology 1998; 2: 857-861.
26. ORIGINAL: Comparison of tests for antibody to hepatitis E virus. Ghabrah TM et al. J. Med. Virol. 1998; 55(2): 134-7.
27. ORIGINAL: Detection of Hepatitis E virus RNA in Stools and Serum by Reverse Transcription-PCR. Turkoglu S. et al. Journal of Clinical Microbiology 1996; 34(6): 1568-1571.
28. ORIGINAL: Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian Children. Goldsmith R and Yarbough PO. Lancet 1992; 339: 328-331.
29. TEXT BOOK: Manual of Clinical microbiology 8th edition. 2003. American Society for Microbiology. P1495-1511.
30. TEXT BOOK: Manual of clinical microbiology 7th edition. 1999. American Society for Microbiology. P1053-1069.

Critical Appraisal

1. Wanneer hepatitis E serologie aanvragen?

- CDC-criteria opdat een staal kan getest worden voor HEV:
ALT > 2.5 bovenlimiet en Anti-HAV, Anti-HBc IgM en Anti-HCV negatief.
- NACB Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury:
"Individuals with acute hepatic injury who have travelled to or reside in endemic areas should be tested for anti-HEV."
- Laboratory Guideline for Serological Testing for Suspected Viral Hepatitis; Alberta medical association:
Indien ALT >= 5 bovenlimiet en Anti-HAV en Hepatitis BsAg negatief en verblijf in endemisch gebied.

Besluit: Een aanvraag voor hepatitis E serologie is enkel verantwoord indien er gestoorde transaminasen zijn, de patiënt terugkomt uit endemisch gebied en meer voor de hand liggende oorzaken (HAV, HBV) werden uitgesloten. In uitzonderlijke gevallen kan HEV ook worden aangevraagd zonder voorafgaandelijk verblijf in endemisch gebied.

2. Welke testen uitvoeren in een niet-endemisch gebied?

Gezien de zeer lage seroprevalentie is de test-strategie in een niet-endemisch gebied verschillend van deze in een endemisch gebied (waar een aanzienlijk % van de bevolking HEV IgG positief is). Het is wenselijk een gevoelige screeningstest te confirmeren met een meer specifieke test om de positief voorspellende waarde te verhogen.

2.1. Welke test gebruiken als screeningstest?

De screeningstest dient liefst gevoelig, automatiseerbaar en goedkoop te zijn. Er is slechts één commercieel beschikbare EIA voor HEV: Genelabs® IgM EIA en Genelabs® IgG EIA.

Uit het typische serologische verloop van een HEV-infectie kan men afleiden dat IgG antistoffen nagenoeg gelijktijdig aanwezig zijn als IgM antistoffen ([Addendum 1](#)).

Dit blijkt tevens uit de literatuur:

- “Anti-HEV IgG is detectable in nearly all patients when they initially present with hepatitis” ...“Anti-HEV IgG develops rapidly after anti-HEV IgM, is usually present at high levels when jaundice appears” (Manual of Clinical Microbiology).

De Genelabs® IgG EIA is mogelijk gevoeliger dan de Genelabs® IgM EIA (Lin et al.):

	Genelabs® IgG	Genelabs® IgM	
Gevoeligheid	86,7%	53,3%	N = 13
Specificiteit	92,1%	98,6%	N = 431

Besluit: De Genelabs® IgG EIA kan gebruikt worden als screeningstest.

2.2. Welke test gebruiken als confirmatietest?:

Zoals eerder aangehaald is het nodig een positieve IgG bepaling te confirmeren; enerzijds om de positief predicatieve waarde te verhogen (stel prevalentie=1%, gevoeligheid en specificiteit=95%; dan PPV=16%) , anderzijds om het onderscheid te maken tussen acute en doorgemaakte infectie:

- “As understanding of HEV prevalence increases and as data accumulate for rapid assays, it might be appropriate to consider two-step testing in settings where the likelihood of HEV infection is low....for detecting anti HEV, the first step would almost certainly be an EIA. Second step candidates would include Western blotting,...” (Manual of Clinical Microbiology)
- “Total anti-HEV or anti-HEV IgG are the only viral markers that currently are detectable in nearly all acutely infected patients, but they do not define when infection occurred.”

Uit onze eigen validatiegegevens blijkt dat de Genelabs IgM EIA teveel vals positieve resultaten opleverd en bijgevolg niet kan gebruikt worden als confirmatietest ([addendum 5](#)).

Wel kan een HEV IgM Western-Blot of een HEV RT-PCR gebruikt worden als confirmatietest.

Diagnostische eigenschappen *recom*Blot (niet gepubliceerde data Mikrogen):

	HEV IgM Blot	HEV IgG Blot	
Gevoeligheid	85,7%	97,5%	N = 40
Specificiteit	99,5%	85,3%	N = 197 (Bavaria)
Specificiteit	94,5%	39%	N = 200 (Madras)

Besluit: De Mikrogen HEV IgM blot is geschikt als confirmatietest.

3. Gewenste frequentie van uitvoering?

Omwille van volgende redenen is een HEV-bepaling niet urgent:

- HEV infecties zijn meestal zelf-limiterend en hospitalisatie is meestal niet nodig.
- Er is geen specifieke behandeling voor HEV-infectie
- Er is geen postexposure profylaxe mogelijk met immuunglobulines
- Er is geen vaccin voorhanden om toe te dienen aan contactpersonen
- Er is een lager risico op overdracht van persoon tot persoon in vergelijking met hepatitis A (owv. laag aantal intacte HEV in faeces). Horizontale transmissie blijft doorgaans beperkt tot 1-2% in huishoudens, terwijl dat bij hepatitis A rond 15% ligt.

4. Heeft de PCR voor hepatitis E een bijkomende waarde?

- De duur van virale excretie in diverse lichaamsvochten is niet goed gekend en gebaseerd op een beperkt aantal gegevens.
- HEV is aanwezig in gal en faeces tijdens de late incubatiefase en tijdens een 2-tal weken na het begin van de symptomen. Het is organisatorisch niet zo eenvoudig om confirmatie uit te voeren dmv. RT-PCR op een faecesstaal; indien er een positieve IgG EIA is, zal er immers om een faecesstaal moeten gevraagd worden. Gezien de analyse slechts 1x om de 2 weken wordt uitgevoerd kan de RT-PCR op dit ogenblik mogelijk reeds negatief zijn.
- HEV is transiënt aanwezig in bloed tijdens de late incubatiefase, kan verdwijnen juist vóór het begin van de symptomen of detecteerbaar blijven gedurende een aantal weken na het begin van de symptomen. De klinische gevoeligheid op serum zou echter lager zijn dan op faeces owv. lagere titers en sneller verdwijnen van HEV uit de circulatie.
- Hoewel theoretisch de diagnose van HEV mbv. RT-PCR reeds kan gesteld worden tijdens de incubatieperiode is dit in de praktijk geen meerwaarde.
- De gevoeligheid van RT-PCR is lager dan van serologie; zeker tijdens de late acute fase. Een negatieve RT-PCR sluit een acute infectie dus niet uit.
- De specificiteit van RT-PCR is hoog en bevestigt een acute infectie.

Besluit: Ook RT-PCR kan gebruikt worden als confirmatietest. Een positief resultaat is zeer specifiek voor hepatitis E. Een negatief resultaat sluit hepatitis E echter niet uit.

Comments

Situatie UZLeuven:

- Vóór 11/2003 : EIA voor totaal IgG/IgM (Abbott) uitgevoerd op BEPIII. Deze EIA werd uit de handel genomen wegens het niet aanvragen van een CE-label.
- Na 11/2003: Screening met IgG EIA (Genelabs) uitgevoerd op BEPIII. Positieve stalen worden geconfirmeerd dmv. Western-Blot (Mikrogen). Beide nieuwe testen werden gevalideerd aan de hand van positieve en negatieve stalen ([addendum 5](#)).

Uitvoerfrequentie:

- HEV IgG EIA: om de 14 dagen
- Western-Blot: ad hoc

Aantal aanvragen en aanvragers: [addendum 2](#)

Flow-chart: [addendum 3](#)

To do/ Actions

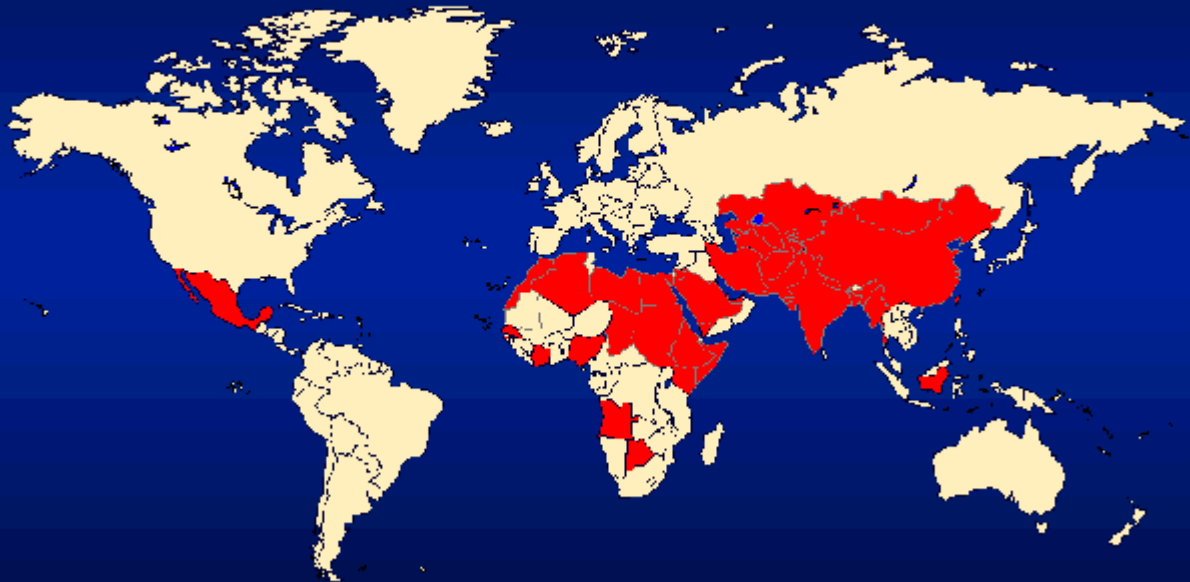
Het verplaatsen van HEV op de aanvraagbon naar "Bepalingen die afspraak met het lab vereisen" zou het aantal "accidentele" aanvragen doen dalen.

Modified from: Sackett DL., *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*,

Addendum 1:

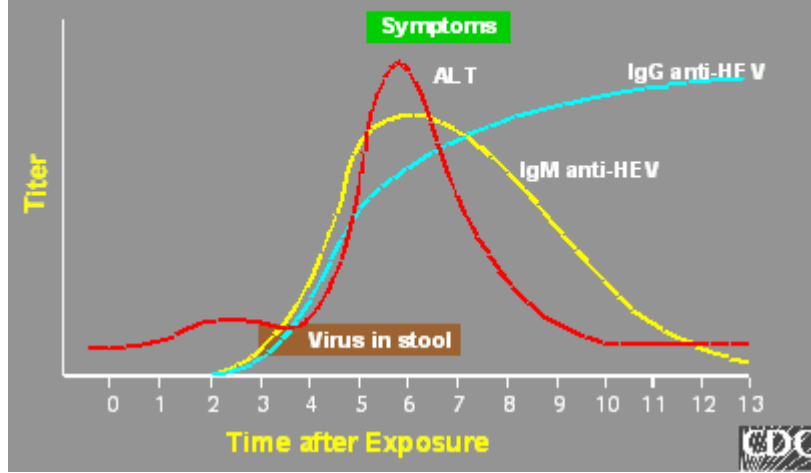
Geographic Distribution of Hepatitis E

Outbreaks or Confirmed Infection in >25% of Sporadic Non-ABC Hepatitis



Hepatitis E Virus Infection

Typical Serological Course



Addendum 2: aantal aanvragen en aanvragers

Tabel 1: aantal aanvragen en aantal positieve resultaten van 2000-2003:

JAAR	Aantal aanvragen	Aantal positieven	Aantal zwak positieven	Aantal limietwaarde
2000	168	6 (3,6%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
2001	204	6 (2,9%)	1 (0,5%)	0
2002	192	6 (3,1%)	2 (1%)	1 (0,5%)
2003	172	3 (1,7%)	1 (0,5%)	0

Tabel 2: aanvragers (2002):

EENHEID		Aantal N (%)	ALT>2 bovenlimiet	Aantal Pos
20	Extra-muros	40 (21%)	Onbekend	4
499	Gynaecologie	20 (10%)	0 (slechts bij 2 ptn gevraagd)	0
409	Consultatie	20 (10%)	7	0
595	Spoedgevallen	15 (8%)	9	0
341	Pediatrie infectieA	13 (7%)	2	0
302	Consultatie pediatrie	8 (4%)	1	0
305	Pediatrie dagverblijf	7 (4%)	0	0
497	Fertiliteit	7 (4%)	0 (slechts bij 1 pt gevraagd)	0
445	Hepatologie	6 (3%)	3	0
331	Pediatrie Heelkunde	4 (2%)	2	0
453	Algemeen inwendige	4 (2%)	0	1
516	MIVE	2 (1%)	2	1

OPMERKINGEN:

1) In het UZ-Leuven wordt HEV niet gericht aangevraagd hetgeen geïllustreerd wordt door het lage aantal positieve resultaten (5 op 4 jaar tijd; prevalentie = 5/548 <1%). Slechts bij 25% van de stalen waarbij hepatitis E antistoffen werden aangevraagd waren de transaminasen gestegen !

Vb. E302, E305, E331: Van de 19 aanvragen voor HEV was ook steeds serologie voor HAV, HBV en HCV gevraagd en bij 6 patiëntjes zelfs HDV. Slechts bij 3 patiëntjes waren de transaminasen gestegen (ALT > 2 bovenlimiet) [In 2 gevallen waren er geen transaminasen gevraagd, in 6 gevallen waren de transaminasen normaal en in 8 gevallen waren de transaminasen licht gestegen (ALT < 2 bovenlimiet)]

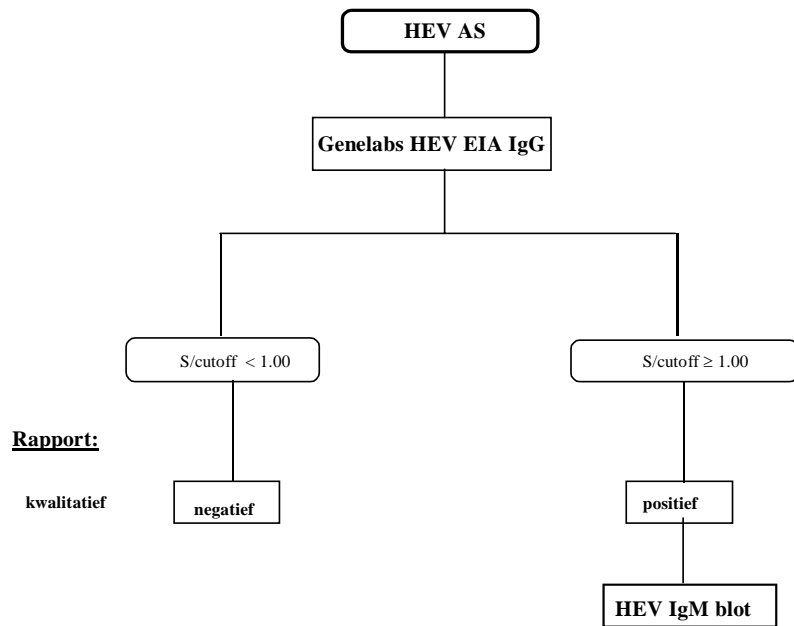
2) Van de 21 Positieve stalen in de periode 2000-2003 waren er 16 (76%) Extra-muros stalen. Prevalentie positieve Extra-muros stalen = 16/188 ≈ 9%

Mogelijke verklaringen van dit verschil in prevalentie:

- Perifere laboratoria hebben HEV niet op hun aanvraagformulier staan: geen "accidentele" maar gerichte aanvragen
- Verwarring tussen HbeAg, HbeAS en HEV

Addendum 3:

Hepatitis E virus antistoffen



Update 031030

Addendum 4: financiële implicaties

Kostprijs van de verschillende testen (bron = boordtabellen 3^e kwartaal 2003):

	Totale reagenskost	Totale Kostprijs	Terugbetaling
Hepatitis E IgG Genelabs	3,92	12,88	B250*
Hepatitis E IgM Genelabs	6,37	15,33	B250*
Hepatitis E IgM blot	88	150	B250*

*Nomenclatuur: Virus- bepaling van antistoffen tegen virussen, andere dan die waarvoor een specifiek nomenclatuurnummer voorzien is, per test: B250 met cumulregel: maximaal 8 nummers.

Zoals blijkt uit onderstaande berekening is het uitvoeren van een HEV IgM Western Blot op stalen die HEV IgG EIA positief zijn meer kosten-effectief dan systematisch uitvoeren van HEV IgM EIA en HEV IgG EIA op alle stalen:

- Indien op ieder staal IgG en IgM: 5416 EUR in 2002 [192 x (12,88+15,33)]
- Indien enkel IgM blot op IgG positieve en zwak-positieve stalen: 3823 EUR in 2002 [(192 x 12,88) + 9 x 88]

Addendum 5: Validatiegegevens UZ-Leuven

	Genelabs IgG	Genelabs IgM	Mikrogen IgM blot	
Gevoeligheid*	100%	100%		N = 6
			89%	N = 9
Specificiteit	95%	85%		N = 75
			96%	N=28**

*Ten opzichte van de Abbott HEV EIA

**Inclusief 6 stalen die fout positief waren met Genelabs IgM