

Familiaire transmissie van hepatitis B-virus

Familiar transmission of hepatitis B virus

dr. A.M. Simoons-Smit¹, dr. H.L. Zaaijer², dr. J.A.R. van den Hoek³, J. Cremer⁴, dr. H.J. Boot⁵

Samenvatting

Beschreven wordt de transmissie van hepatitis B in een familie bestaande uit een 65-jarige vrouw, bekend met diabetes mellitus, haar 75-jarige echtgenoot, bekend met non-hodgkinlymfoom en hun 8-jarige kleindochter. Bij de indexpatiënte werd een acute hepatitis B gediagnosticeerd. Serologische screening bij contactonderzoek gaf aan dat de echtgenoot drager was van het hepatitis B-virus en dat de kleindochter een asymptomatische acute hepatitis B-infectie doormaakte. De belangrijkste risicofactoren voor de transmissie van hepatitis B-virus waren prikaccidenten bij het toedienen van epoëtine door de indexpatiënte aan haar echtgenoot en het onzorgvuldig gedeeld gebruik van naalden voor het meten van bloedsuikervwaarden in de familie. Moleculaire sequentieanalyse toonde aan dat het hepatitis B-virus van alle drie patiënten identiek was en verschillend van alle andere bekende hepatitis B-virussequenties. Serologische screening en hepatitis B-vaccinatie in de gezinssituatie dient overwogen te worden indien onzorgvuldig gebruik van injectienaalden wordt vermoed.

(*Tijdschr Infect* 2013;8(3):88-93)

Summary

We report the transmission of hepatitis B in a family of a 65-year-old female known with diabetes mellitus, her 75-year-old Turkish husband, known with non-Hodgkin lymphoma and their 8-year-old granddaughter. The female patient was diagnosed with an acute hepatitis B virus infection. Serological screening revealed the husband to be a chronic carrier of hepatitis B and showed an asymptomatic acute hepatitis B virus infection in the granddaughter. Predominant risk factors for transmission were needle accidents, which happened when the female patient injected her husband with epoetin and the careless sharing of injecting needles used for blood glucose detection between the family members. Molecular sequence analysis demonstrated the hepatitis B virus of all three patients to be identical and different from all other known hepatitis B virus sequences. Serological screening and hepatitis B vaccination of family members should be considered when careless sharing of injecting needles is suspected.

Inleiding

Transmissie van hepatitis B-virus (HBV) kan plaatsvinden via verschillende besmettingsroutes, waarvan

seksueel contact in Nederland de belangrijkste is. Maar ook bloed-bloed contacten zoals van moeder op kind tijdens de bevalling of door prikverwondingen en door

¹arts-microbioloog, gedetacheerd vanuit VU Medisch Centrum in het Sint Lucas en Andreas Ziekenhuis, Amsterdam (thans: VU Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam), ²arts-microbioloog, afdeling Bloedoverdraagbare Infecties, Sanquin & afdeling Klinische Virologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ³arts Infectieziektenbestrijding/epidemioloog, afdeling Algemene Infectieziekten, GGD, Amsterdam, ⁴onderzoeksmedewerker, Laboratorium voor Infectieziekten en perinatale screening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, ⁵moleculair viroloog, Laboratorium voor Infectieziekten en perinatale screening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.

Graag alle correspondentie richten aan: mw. dr. A.M. Simoons-Smit, arts-microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VU Medisch Centrum, de Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 4440484, e-mailadres: am.simoons@vumc.nl

Belangenconflict: geen. Financiële ondersteuning: geen.

Trefwoorden: Hepatitis B-virustransmissie, prikaccident, moleculaire sequentieanalyse, serologie.

Keywords: Hepatitis B virus transmission, needlestick injury, molecular sequence analysis, serology.

Ontvangen 8 januari 2013, geaccepteerd 7 maart 2013.

gemeenschappelijk gebruik van naalden zijn in Nederland bekende overdrachtsroutes. Een acute of chronische ontsteking van de lever met kans op chronisch dragerschap kan het gevolg zijn. Hepatitis B is in Nederland sinds 1976 een meldingsplichtige ziekte, ingedeeld in groep B. Dit houdt in dat een patiënt met een acute hepatitis B na vaststelling in het laboratorium binnen een werkdag gemeld moet worden aan de GGD. Ook chronisch dragerschap van hepatitis B is meldingsplichtig wanneer de infectie in die fase voor de eerste keer wordt vastgesteld. Bij een melding van acute of chronische HBV-infectie wordt door de GGD bronopsporing en contactonderzoek gedaan met een gestructureerde vragenlijst door een sociaal verpleegkundige. Bij acute hepatitis B is brononderzoek van belang om adviezen te kunnen geven om verdere overdracht te voorkomen. Bij chronische hepatitis B is actieve vaccinatie van onbeschermden contacten van belang.

In dit case report wordt beschreven hoe, na een melding van acute hepatitis B aan de GGD, met bronopsporing en contactonderzoek een bijzondere transmissie van HBV binnen een familie werd achterhaald.

Casus

Patiënt A is een 65-jarige vrouw van Nederlandse afkomst, bekend met diabetes mellitus, die begin januari 2011 gemeld werd bij de afdeling Infectieziekten van de GGD Amsterdam in verband met een serologisch bevestigde HBV-infectie. Bij overleg door de GGD met haar behandelend arts in een ziekenhuis elders bleek dat patiënte zich eind december 2010 aldaar gemeld had met klachten van geel zien en sinds november 2010 bestaande vermoeidheid, waarbij donkere urine was opgevallen. Door de behandelend arts werd acute HBV-infectie overwogen en gediagnosticeerd. Patiënte bleek getrouwd te zijn met een 75-jarige man van Turkse afkomst (patiënt B). Hij was bekend in ons ziekenhuis met een mantelcellymfoom (non-hodgkinlymfoom) waarvoor hij van oktober 2009 tot half juni 2010 behandeld was met chemotherapie in de vorm van fludarabine en cyclofosfamide. Patiënte A had haar man in de eerste helft van 2010 regelmatig epoëtine injecties gegeven voor de behandeling van anemie bij zijn maligniteit. Zij vertelde dat zij zichzelf hierbij tweemaal per ongeluk had geprikt. Tevens had patiënte A haar 8-jarige kleindochter (patiënt C) in september 2010 verdacht van diabetes en haar daarom voor controle op haar glucosewaarden geprikt met een naald die zij mogelijk zelf eerder had gebruikt voor bloedsuikerbepaling bij zichzelf voor haar diabetes mellitus.

Verder vertelde patiënte A dat zij met haar echtgenoot naar Turkije was geweest van 30 oktober tot en met 1

november 2010. Patiënte heeft in deze periode niet alleen bij zichzelf glucosewaarden geprikt, maar ook bij haar familieleden aldaar. Mogelijk is hierbij volgens haar een gebruikte naald in de houder blijven zitten en dus voor meerdere personen gebruikt. Anamnestic kon echter seksueel contact met haar man als risicomoment niet worden uitgesloten.

Van patiënt B en patiënte C, die overigens geen klachten hadden, werd op verzoek van de GGD via de behandelend arts, respectievelijk de huisarts serologisch onderzoek op hepatitis B ingezet. Beiden bleken hepatitis B-surface antigeen (HBsAg) positief te zijn. Door de GGD werd één van ons (AMS-S) vervolgens in consult gevraagd in verband met een bijzondere uitslag bij patiënt B, namelijk HBsAg-positief en antistoffen tegen hepatitis B-core antigeen (anti-HBcore) negatief. Zowel bij acute HBV-infectie (tenzij zeer vroeg na besmetting) als bij chronisch dragerschap van HBV past het aanwezig zijn van anti-HBcore antistoffen. Ook bij herhaling bleef het onderzoek op anti-HBcore bij onze patiënt negatief. In *Tabel 1* staan de uitslagen van patiënten A, B en C in de tijd vermeld. Hieruit kan geconcludeerd worden dat patiënt B waarschijnlijk chronisch drager was van HBV (HBsAg en HBe-antigeen (HBeAg) nog positief na enkele maanden) met een hoge HBV-DNA 'load' en dat patiënten A en C hun acute HBV-infectie in de tijd geklaard hebben (verdwijnen van HBsAg en HBeAg en het verschijnen van anti-HBcore, anti-HBs en anti-HBe).

Wij waren benieuwd of onze indexpatiënte A geïnfecteerd was door haar partner of dat de bron van de infectie bij patiënte A het in Turkije ook door anderen gebruikte bloedsuikernaaldje was of dat zij en haar kleindochter elkaar in de familiesetting besmet hadden. Daartoe werd door Sanquin (Amsterdam) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, Bilthoven) moleculaire sequentie- en phylogenetische analyse verricht op het hepatitis B-DNA uit de serummonsters van de drie patiënten. Bij patiënten A en B verrichte Sanquin sequentieanalyse van het volledige HBV-genoom. De HBV-sequenties bleken identiek te zijn. Bij patiënt C bepaalde het RIVM de genetische volgorde van het HBV-S(surface) gen en het HBV-C(core) gen. Deze bleken identiek aan die van patiënten A en B. Eén en ander maakt het zeer waarschijnlijk dat de patiënten A, B en C elkaar besmet hebben of door een gemeenschappelijke bron besmet zijn. Vervolgens vergeleek het RIVM de S-gen regio van patiënten A, B en C met die van aangegeven gevallen van hepatitis B in Nederland van de jaren 2010-2011. Deze sequenties worden sinds 2004 routinematig bepaald op alle HBV-stammen van

Tabel 1. Resultaten van laboratoriumonderzoek op hepatitis B-virus bij patiënten A, B en C.

	Patiënt A		Patiënt B		Patiënt C	
datum	30-12-2010	14-01-2011	13-01-2011	14-01-2011	14-01-2011	18-02-2011
HBsAg	positief	negatief	positief	positief	positief	negatief
anti-HBcore	positief	positief	negatief	negatief	negatief	positief
anti-HBs	negatief	negatief	n.b.	negatief	n.b.	positief
HBeAg	positief	n.b.*	positief	positief	negatief	n.b.
anti-HBe	negatief	positief	negatief	negatief	negatief	n.b.
HBV-DNA (IU/ml)	n.b.		1.7x10 ⁸ .	n.b.	1.3x10 ³	

* n.b. = niet bepaald

patiënten die in Nederland gemeld worden met acute HBV. Dit gebeurt in het kader van de evaluatie van het HBV-risicogroepen vaccinatieprogramma.¹

Grafische weergave (Minimal Spanning Tree) van de onderlinge verwantschap van de virussen laat zien dat deze drie isolaten een identieke sequentie hebben in de S-regio (zie *Figuur 1* op pagina 91) en zich onderscheiden van de andere genotype A-stammen door één kenmerkende mutatie. Deze nucleotide mutatie en de resulterende aminozuur mutaties zijn nooit eerder gevonden in Nederland onder acute HBV-patiënten (2004 t/m 2011, N = ~1600) en ook niet bekend in de wereldwijde sequentiebank (NCBI). Door combinatie van chronologische, epidemiologische en sequentiedata is in dit geval aanemelijk dat transmissie in de familiesetting van patiënt B naar patiënten A en C heeft plaatsgevonden.

Discussie

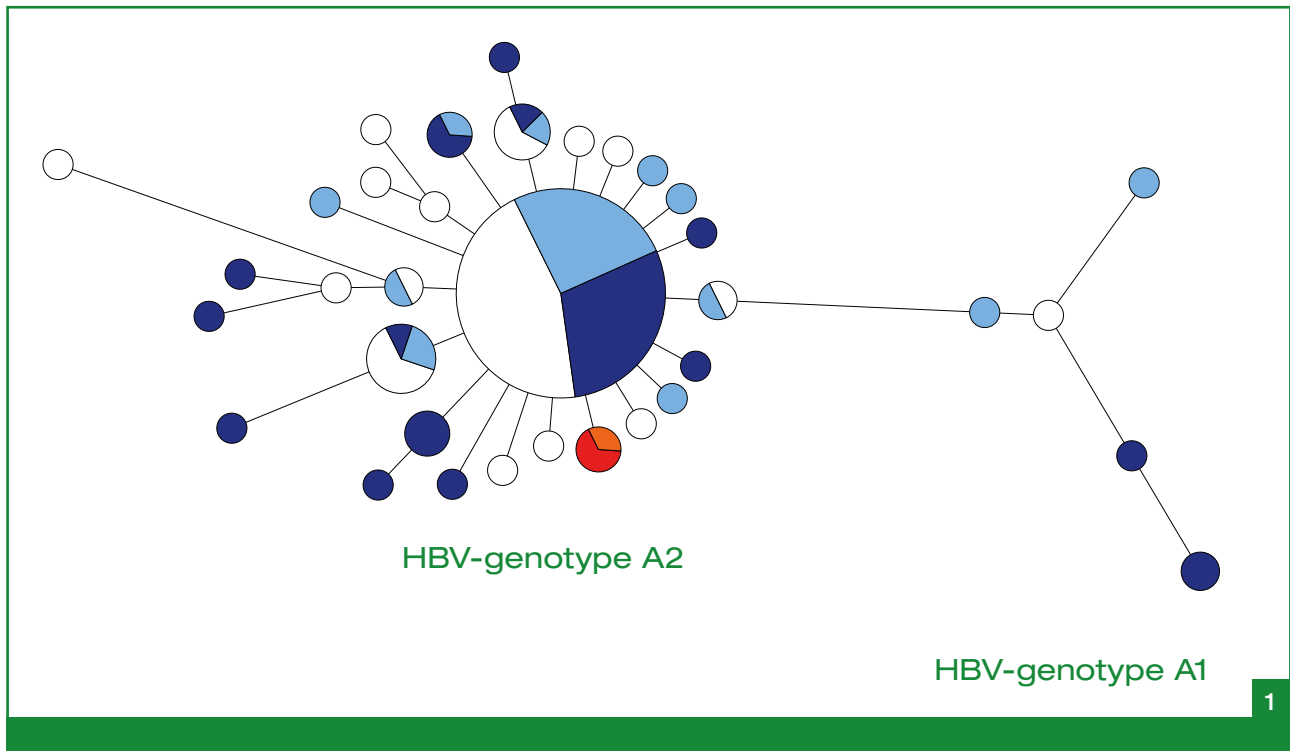
In de beschreven familie is de meest aannemelijke optie dat transmissie van HBV kon plaatsvinden door prik-accidenten met injectienaalden en/of het gebruik van dezelfde bloedsuikernaalden bij meerdere personen. Seksuele overdracht tussen patiënten B en A kan echter niet worden uitgesloten, het echtpaar was langdurig getrouwd en nog seksueel actief. Van de in Nederland gemelde gevallen van acute hepatitis B is seksueel contact de meest gerapporteerde transmissieroute.²

Gerelateerd aan bloedsuikermonitoring zijn uitbraken van acute HBV-infecties beschreven, het vaakst in de Verenigde Staten, maar ook in andere landen waaronder Nederland.³⁻⁵ Als vector voor HBV-transmissie kan het lancet van de glucosemeter bij gedeeld gebruik optreden, maar ook al of niet zichtbaar met bloed gecontamineerde apparatuur of een slechte handhygiëne van de gebruiker. HBV kan een week of langer infectieus blijven op gecontamineerde oppervlakken.⁴

Diagnostiek van HBV-infecties

De diagnose acute of chronische HBV-infectie wordt gesteld door serologisch onderzoek waarbij antigenen van en antistoffen tegen HBV worden aangetoond middels ELISA-technieken. De incubatietijd kan variëren van één tot zes maanden (meestal twee tot drie maanden). HBsAg is de eerste merker die serologisch gedetecteerd kan worden na infectie, vrij snel gevolgd door HBeAg. HBV-DNA kan eerder aangetoond worden: gemiddeld vier weken voor HBsAg op-komt. Daarna (na enkele weken tot maanden) komt de antistofvorming op gang met anti-HBcore IgM als eerste en later anti-HBcore IgG. Wanneer de infectie geklaard wordt verdwijnen HBsAg en HBeAg en verschijnen antilichamen tegen beide antigenen (anti-HBs en anti-HBe). De patiënt kan dan als levenslang immuun worden beschouwd hoewel reactivatie van HBV-infectie kan optreden. Dit kan leiden tot acute hepatitis en in ernstige gevallen tot acuut leverfalen. Risicofactoren voor het optreden van hepatitis B-activatie zijn onder andere behandeling met chemotherapie, het gebruik van immuunsuppressiva, orgaan- en beenmergtransplantatie en hiv-infectie.⁶ Recent werd in een Nederlands tijdschrift reactivatie van hepatitis B door glucocorticoïden beschreven.⁷ Voorafgaand aan het starten van immuunsuppressieve therapie is daarom serologisch onderzoek naar de HBV-status van de patiënt geïndiceerd. Helaas is bij patiënt B voorafgaand aan zijn behandeling met chemotherapie geen screening op HBV gedaan.

Bij chronische HBV-infectie blijft HBsAg gecombineerd met HBe of anti-HBe aantoonbaar. HBeAg is een merker voor actieve virusreproductie. Deze patiënten hebben een hoge HBV-'load', kwantificeerbaar door het meten van HBV-DNA middels polymerase kettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR). Ook onze patiënt B had een hoge HBV-DNA 'load'. Voorafgaand aan zijn chemo-



Figuur 1. Minimal spanning tree van de S-regio sequenties van acute hepatitis B-virusisolaten in Nederland. De figuur geeft een grafische weergave van de genetische verwantschap van in Nederland gevonden HBV-genotype A1-en A2-stammen. Verschillen in DNA-sequenties tussen verschillende isolaten worden weergegeven door strepen, waarbij de lengte proportioneel is met het verschil tussen de sequenties (=aantal nucleïnezuurverschillen). Door optimale verdeling wordt de totale lengte van de strepen zo klein mogelijk gehouden. Een isolaat wordt weergegeven met een cirkel, waarbij het oppervlak van de cirkel proportioneel is met het aantal isolaten met exact dezelfde sequentie. De rood/oranje gekleurde cirkel representeert de drie isolaten die in dit case report besproken zijn: die van de patiënt A (oranje) en die van haar twee familieleden (rood). In licht- en donkerblauw zijn de isolaten weergegeven waarvan respectievelijk een heteroseksueel of homoseksueel contact de meest waarschijnlijke overdrachtsroute is.

kuren was patiënt B niet gescreend op HBV en daardoor niet bekend als drager.

Voor de screening op HBV-infectie wordt gebruik gemaakt van de bepaling van HBsAg en anti-HBcore in serum. Afhankelijk van de uitslagen hiervan worden door het laboratorium automatisch vervolgtesten ingezet. Bij een geconfirmeerde positieve HBsAg-test worden HBeAg en anti-HBe bepaald. Indien HBsAg gedurende zes maanden aantoonbaar blijft, wordt aangenomen dat er sprake is van chronische HBV-infectie. Serologische screening met alleen de anti-HBcore test, zoals soms gebruikelijk is voor bronopsporing en contactonderzoek, zou onze patiënten B en C gemist hebben.

Onze indexpatiënt A maakte een acute hepatitis B door waarbij serologische klaring van de infectie kon worden aangetoond (zie *Tabel 1* op pagina 90). Patiënt C, de kleindochter, maakte subklinisch een acute HBV-infectie door. In het eerste serum van patiënt C kon alleen HBsAg (met een lage HBV-DNA 'load') worden aangetoond, hetgeen op een zeer recente infectie duidt, terwijl in het tweede serum geen HBsAg meer aantoonbaar

was, maar wel anti-HBcore en anti-HBs. Dit duidt op doorgemaakte HBV-infectie met volledige seroconversie. Het tweede serum was niet meer beschikbaar voor een aanvullende anti-HBcore-IgM-bepaling.

Bij patiënt B hebben we kunnen aantonen dat hij minimaal drie maanden HBsAg-positief was. Er van uitgaande dat dit berust op chronisch dragerschap van HBV is de persisterende negatieve anti-HBcore uitslag ongewoon. In de literatuur wordt dit fenomeen vooral beschreven bij co-infectie met hiv (ook bij normaal CD4-gehalte) en bij immuunsuppressie zoals bij chemotherapie, hetgeen bij patiënt B het geval was.^{8,9}

Moleculaire analyse van hepatitis B-virus-infectie

Het HBV-genotype kan bepaald worden met behulp van DNA-isolatie, amplificatie en sequentieanalyse van de S-gen regio van het HBV-DNA. Van HBV zijn acht verschillende genotypes (A-H) beschreven. In Nederland worden genotype A en D het meest aangetoond (respectievelijk 65% en 22%).¹⁰

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Indien onzorgvuldig (injectie)naaldgebruik wordt voorzien in gezinnen en zeker in gezinnen met eerste-graads migranten uit een voor HBV hoog endemisch gebied dient serologische screening op HBV en eventueel HBV-vaccinatie van de patiënt en alle gezinsleden te worden overwogen.
2. Voorafgaand aan immuunsuppressieve behandeling van een patiënt dient serologische screening op HBV (HBsAg en anti-HBcore bepaling) plaats te vinden.
3. De interpretatie van afwijkende serologische bevindingen bij screening op HBV-infectie is complex en dient gedaan te worden met inachtneming van klinische en epidemiologische gegevens van de patiënt. Overleg met een arts-microbioloog dan wel MDL-arts / internist-infectioloog wordt aanbevolen.
4. Moleculaire analyse van HBV-stammen is onontbeerlijk voor de epidemiologie en het aantonen van transmissieroutes van HBV-infecties.

Patiënt B, de waarschijnlijke infectiebron, was drager van HBV-genotype A. De prevalentie van chronische HBV-infectie onder eerstegraads migranten uit landen met een hoge prevalentie (China, Indonesië, maar ook Turkije en bepaalde Afrikaanse landen) ligt naar schatting dertien keer hoger dan onder autochtone Nederlanders.¹¹ Bij het merendeel van deze chronische dragers uit endemische gebieden is de HBV-infectie verkregen door besmetting van moeder op kind, of op jonge leeftijd binnen het gezin. Het feit dat patiënt B geïnfecteerd was met HBV-genotype A en niet met het in Turkije endemische genotype D doet echter vermoeden dat hij zijn HBV-infectie niet bij de geboorte opliep.

Fylogenetische analyse van de HBV-DNA sequenties kan worden uitgevoerd met een softwareprogramma waarin referentiestammen uit een databank ter vergelijking worden meegenomen. Grafische weergave in de vorm van 'minimal spanning trees' wordt gebruikt om diversiteit en clustering van sequenties te laten zien. Kennis van de genetische variatie van HBV kan op deze wijze worden ingezet om transmissieroutes in kaart te brengen.

Preventie van HBV-infecties

In Nederland zou HBV-vaccinatie in individuele gevallen overwogen moeten worden in situaties, zoals bijvoorbeeld bij diabetici, waarin langdurig gebruik van injectienaalden plaats vindt; zeker indien onzorgvuldig gebruik wordt vermoed, en in de gezinssituatie eerstegraads migranten uit endemische gebieden met een hoog risico op chronisch HBV-dragerschap (zoals Turkije) voorkomen. Serologische screening op HBV en vaccinatie van de patiënt en van de gezinsleden is dan aangewezen.

Een recent rapport van de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in de Verenigde Staten beveelt zelfs HBV-vaccinatie aan bij alle volwassen diabetici ongeacht andere risicofactoren.¹²

Conclusie

Transmissie van hepatitis B kan ook heden ten dage nog voorkomen door prikaccidenten en/of onzorgvuldig gebruik van injectienaalden. Hepatitis B-vaccinatie moet overwogen worden in gezins- of familiesituaties waarin langdurig onjuist gebruik van injectienaalden wordt vermoed. Zeker indien in deze situaties eerstegraads migranten uit een endemisch gebied aanwezig zijn is serologische screening op HBV infectie en eventuele vaccinatie van de betrokkenen aangewezen. Moleculaire typering van HBV kan in combinatie met epidemiologische gegevens en gedragsgegevens uitsluitsel geven over transmissieroutes van HBV.

Wij danken prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog, voor de kritische beoordeling van een eerdere versie van het manuscript.

Referenties

1. Van Houdt R, Koedijk FDH, Bruisten SM, et al. Hepatitis B vaccination targeted at behavioural risk groups in the Netherlands: Does it work? *Vaccine* 2009;27:3530-5.
2. Koedijk FDH, Van der Sande MAB, Hahné SJM. Aangifte acute hepatitis B in 2009. *Infectieziekten Bulletin*. 2010;21(10):380-4.
3. Thompson ND, Perz JF. Eliminating the blood: ongoing outbreaks of hepatitis B virus infection and the need for innovative glucose monitoring technologies. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(2):284-8.
4. Counard CA, Perz JF, Lichangco PC, et al. Acute hepatitis B outbreaks related

to fingerstick blood glucose monitoring in two assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:306-11.

5. Götz HM, Schutten M, Borsboom GJ, et al. A cluster of hepatitis B infections associated with incorrect use of a capillary blood sampling device in a nursing home in the Netherlands, 2007. *Eurosurveillance* 2008;13(27):1-5.

6. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5):S156-65.

7. Ramsoekh D, Metselaar HJ, de Man RA. Reactivatie van hepatitis B door glucocorticoiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3710.

8. Avettand-Fenoel V, Thabut D, Katlama C, et al. Immune suppression as the etiology of failure to detect anti-HBc antibodies in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2250-3.

9. Gärtner BC, Jung W, Welsch C, et al. Permanent loss of anti-HBc after reactivation of hepatitis B virus infection in an anti-HBs and anti-HBc positive patient after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2007;38:146-8.

10. Koedijk FDH, Van Houdt R, Hahné SJM, et al. Afname in meldingen van hepatitis B in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A900.

11. Hahné SJM, De Melker HE, Kretzschmar ML, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in the Netherlands in 1996 and 2007. *Epidemiol Infect.* 2011;140(8):1469-80.

12. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1709-11.