

Succesvolle behandeling van een chronische infectie met hepatitis E-virus, ondanks resistentie tegen ribavirine

Successful treatment of a chronic hepatitis E virus infection despite ribavirin resistance

drs. R.A. Mousset^{1,4}, dr. M.G.A. van Vonderen^{2,4}, dr. L.M. Kampschreur^{2,4}, drs. A. Al Moujahid³

SAMENVATTING

Bij een 51-jarige patiënt met gerecidiveerde chronische lymfatische leukemie werd de diagnose acute hepatitis E-virus (HEV)-infectie gesteld. Het virus werd niet spontaan geklaard, waarna een behandeling met ribavirine werd gestart. De HEV-‘viral load’ in plasma werd negatief, maar bleef aantoonbaar in feces. De behandeling met ribavirine werd daarom gecontinueerd tijdens de chemo- en immuuntherapie van de patiënt. Na 8 maanden behandeling was sprake van een klinische HEV-reativatie. Door middel van ‘sequencing’ werden 2 HEV-RNA-mutaties gevonden (D1384N en G1634R) die geassocieerd zijn met resistentie tegen ribavirine. Een langdurige behandeling met peginterferon-alfa leidde uiteindelijk tot klaring van het virus met ondetecteerbare HEV-‘viral load’ in zowel plasma als feces. Acute HEV-infecties zijn vaak asymptomatisch en genezen spontaan. Bij immuungecompromitteerde patiënten kan een acute infectie ontaarden in een chronische infectie, wat kan leiden tot cirrose en leverfalen. Een bepaling van de HEV-‘viral load’ is in deze patiëntcategorie het aangewezen diagnosticum, vanwege de onbetrouwbaarheid van serologisch onderzoek. Een antivirale behandeling met ribavirine is geïndiceerd

indien een verlaging van de dosis immuunsuppressiva niet leidt tot een spontane klaring van HEV. De behandelduur is afhankelijk van de HEV-‘viral load’ in plasma en feces. Recentelijk zijn meerdere mutaties in het HEV-genoom geïdentificeerd die geassocieerd lijken met resistentie tegen ribavirine. Deze casus toont aan dat peginterferon-alfa in deze patiëntcategorie een effectieve behandeling is.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(6):227-31)

SUMMARY

A 51-year-old patient with relapse of chronic lymphocytic leukemia was diagnosed with acute hepatitis E virus (HEV) infection. As spontaneous clearance did not occur, ribavirin therapy was initiated. Complete response was not achieved and after start of chemotherapy with continuation of ribavirin during 8 months, there was a flare of the HEV infection. Sequence analysis revealed 2 HEV RNA mutations (D1384N and G1634R) associated with ribavirin treatment failure. Long-term treatment with pegylated interferon-alpha therapy eventually led to HEV clearance with undetectable HEV in plasma and stool samples. Although acute HEV infections are often asymptomatic and self-limiting, immunosuppressed

¹aios maag-, darm- en leverziekten, ²internist-infectioloog, ³arts-microbioloog, Izore Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden, ⁴afdeling Inwendige Geneeskunde, MCL, Leeuwarden.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. M.G.A. van Vonderen, MCL, afdeling Inwendige Geneeskunde, Postbus 888, 8901 BR Leeuwarden, tel.: 058 286 60 10, e-mailadres: m.van.vonderen@znb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische hepatitis E-virusinfectie, peginterferon-alfa, immuungecompromitteerde patiënt, resistentie, ribavirine.

Keywords: chronic hepatitis E virus infection, immunosuppressed patient, pegylated interferon-alpha, resistance, ribavirin.

Dankwoord: onze speciale dank gaat uit naar prof. dr. R.A. de Man voor de behandeladviezen en prof. dr. H.L. Zaaijer voor het verrichten van de ‘sequencing’-analyses en het kritisch becommentariëren van dit artikel.

ONTVANGEN 26 MAART 2019, GEACCEPTEERD 31 JULI 2019.

patients are at risk for developing chronic hepatitis, which may potentially lead to cirrhosis and liver failure. HEV viral load is the only reliable diagnostic test in these patients, because anti-HEV antibodies are often undetectable. Antiviral therapy with ribavirin should be considered as treatment of choice for patients who fail to achieve viral clearance after

reducing immunosuppression. Treatment duration should be determined by monitoring of HEV in plasma and stool samples. Ribavirin treatment failure can occur and has been associated with several mutations in the HEV genome. As illustrated in this case, pegylated interferon-alpha can be an effective treatment in these patients.

INLEIDING

In de Westerse wereld is hepatitis E-virus (HEV) genotype 3 een zoönose die frequent de bron is van kortdurende, asymptomatische infecties.¹ Bij immuungecompromiteerde patiënten kan een acute HEV-infectie leiden tot een chronische HEV-infectie met potentieel ernstige gevolgen, zoals cirrose, leverfalen en/of hepatocellulair carcinoom.^{1,2} Als het verminderen of staken van immuunsuppressieve behandeling niet leidt tot een spontane klaring van het HEV, is een behandeling met ribavirine geïndiceerd.² In dit artikel wordt een patiënt met een chronische HEV-infectie beschreven die resistentie voor ribavirine ontwikkelde als gevolg van mutaties in de viruspolymerase.

CASUS

Een 51-jarige man werd sinds 2010 behandeld op de polikliniek Interne Geneeskunde vanwege chronische lymfatische leukemie (CLL). Na aanvankelijk een goede respons op een behandeling met rituximab-fludarabine-cyclofosfamide, ontstond progressie van de CLL. Besloten werd om opnieuw te starten met chemo- en immuuntherapie.

Voorafgaand aan de behandeling bleek echter sprake van nieuwe leverenzymstoornissen. Behoudens langer bestaande vermoeidheid was de patiënt klachtenvrij. Hij gebruikte geen medicatie of alcohol en had nooit buiten Europa gereisd. Eerder PET/CT-onderzoek, verricht in het kader van de CLL, toonde pathologische lymfadenopathie in de hals, thoracaal en abdominaal, passend bij CLL, en verder een homogeën aspect van de lever zonder focale afwijkingen. Serologisch onderzoek op hepatitis A-, B- en C-virus, Epstein-Barr-virus en cytomegalovirus was negatief, maar liet wel het beeld zien dat paste bij een recente HEV-infectie. Dit werd bevestigd door een positieve HEV-‘viral load’ in plasma (zie *Figuur 1* op pagina 229).

Aangezien een HEV-infectie vaak vanzelf overgaat, werd aanvankelijk besloten tot een ‘wait-and-see’-beleid. Een systemische behandeling met chemo- en immuuntherapie werd uitgesteld.

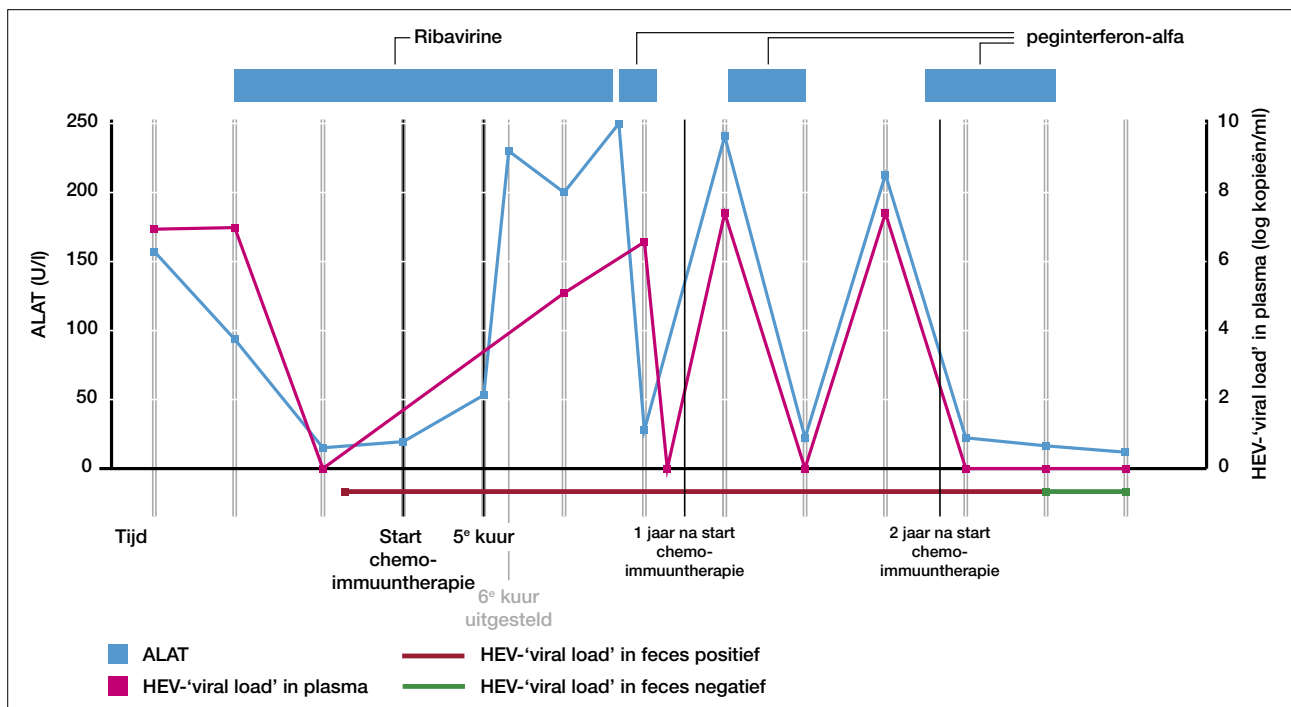
De leverwaarden normaliseerden echter niet. De IgM- en ook IgG-antistoffen tegen HEV verdwenen en HEV bleef in

plasma aantoonbaar. Geconcludeerd werd dat de patiënt het HEV niet klaarde als gevolg van zijn immuungecompromiteerde status door CLL. Besloten werd om een behandeling met ribavirine te starten (2 dd 400 mg). Na 3 maanden was HEV in plasma niet meer aantoonbaar, maar nog wel in feces. De behandeling met ribavirine werd daarom gecontinueerd. Vanwege progressieve lymfocytose werd besloten om, ondanks de inmiddels chronische HEV-infectie, te starten met chemo- en immuuntherapie (rituximab-bendamustine). Na 5 kuren, een jaar na het starten van de behandeling met ribavirine, was opnieuw sprake van leverenzymstoornissen. HEV in plasma bleek wederom positief, wat duidde op reactivatie van HEV onder ribavirine. De chemo- en immuuntherapie werden daarom gestaakt.

Door middel van ‘sequencing’ (Sanquin Virusdiagnostiek) werden 2 mutaties (D1384N en G1634R) in het *ORF-1*-gen van het HEV-genoom geïdentificeerd. Deze mutaties zijn geassocieerd met resistentie tegen ribavirine. Een analyse van spijtserum wees uit dat de mutaties tijdens de behandeling met ribavirine waren ontstaan. Besloten werd om de behandeling met ribavirine te staken en te starten met peginterferon-alfa. De patiënt werd op grond van ‘expert opinion’ aanvankelijk 6 weken en later 3 maanden behandeld. Tijdens de behandeling normaliseerden de leverenzymen en werd HEV in plasma ondetecteerbaar. In feces bleef het virus echter aantoonbaar, waardoor een volledige respons niet werd bereikt. Na nogmaals 8 maanden behandeling, waarvan 6 maanden in gereduceerde dosis vanwege neutropenie, was HEV ook in feces bij herhaling niet meer aantoonbaar. Geconcludeerd werd dat de patiënt het HEV succesvol geklaard had. De behandeling met peginterferon-alfa werd gestaakt en de leverwaarden worden sindsdien periodiek bepaald. Tot op heden is er geen aanwijzing voor een recidief van de HEV-infectie.

BESCHOUWING

HEV is een enkelstrengs RNA-virus zonder envelop en behoort tot de familie Hepeviridae, genus *Hepevirus*.¹ Het genoom van 7,2 kilobasen bestaat uit 3 open ‘reading frames’ (ORF’s).³ Het *ORF-1* codeert voor een polyproteïne



FIGUUR 1. Het verloop van de ALAT-concentratie en HEV-‘viral load’ in plasma en feces gedurende de chronische HEV-infectie van de patiënt. De piek tijdens de behandeling met ribavirine werd veroorzaakt door reactivatie van HEV gedurende chemo- en immunotherapie.

HEV=hepatitis E-virus.

die een belangrijke rol speelt bij virusrepletie. ORF-2 en ORF-3 coderen respectievelijk voor het viruscapside en een eiwit dat betrokken is bij de afgifte van viruspartikels uit geïnfecteerde cellen.

Tot op heden zijn 8 verschillende genotypen geïdentificeerd, waarbij alleen genotype 1 tot en met 4 zijn geassocieerd met humane infecties.⁴ Bij genotype 1 en 2 is de mens de enige gastheer en vindt transmissie voornamelijk feco-oraal plaats via gecontamineerd water.^{1,5} Genotype 1 komt hoofdzakelijk voor in Azië en genotype 2 is endemisch in Afrika en Mexico.⁶ Hepatitis E werd lange tijd beschouwd als een reizigersziekte. Enkele decennia geleden is echter duidelijk geworden dat HEV-infecties eveneens in Westerse landen kunnen worden opgelopen (een autochtone HEV-infectie).¹ Dit betreffen uitsluitend infecties met een zoönotische oorsprong, met genotype 3 en (in toenemende mate) genotype 4.^{1,5} Transmissie vindt met name plaats door de consumptie van rauw of onvoldoende verhit varkensvlees, wild en schelpdieren. Daarnaast is verspreiding via gecontamineerd water beschreven, alsmede direct contact met geïnfecteerde dieren en bloedtransfusies.

SYMPTOMEN

Ondanks het feit dat het merendeel van de infecties (waarschijnlijk meer dan 95%) asymptomatisch verloopt, is HEV wereldwijd de meest voorkomende verwekker van acute

virale hepatitis.¹ Eenzelfde uitkomst werd gevonden in een studie in Noord-Nederland waarin bij 33,2% van de patiënten met virale hepatitis sprake bleek van HEV.⁷ Type-rend voor een symptomatische infectie zijn, na een incubatietijd van 2-6 weken, leverenzymstoornissen, icterus en specifieke klachten zoals vermoeidheid, jeuk, buikpijn, misselijkheid en koorts. Ook extra-hepatische manifestaties zoals het syndroom van Guillain-Barré, neuralgische amyotrofie, glomerulonefritis, pancreatitis en hematologische aandoeningen zijn beschreven.^{8,9} Ontwikkeling van een fulminante hepatitis met leverfalen is zeldzaam, maar kan dodelijk verlopen.¹⁰ Vooral patiënten met onderliggende chronische leverziekten, immunocompromitteerden en ouderen hebben een verhoogd risico op een ernstig beloop.¹¹

Bij immunocompromitteerde patiënten kan een acute HEV-genotype 3-infectie ontaarden in een chronische infectie. Hiervan wordt gesproken wanneer het virus na 6 maanden niet geklaard is.¹ Chronische infecties zijn beschreven bij patiënten met hiv, hematologische maligniteiten (in het bijzonder tijdens chemotherapie) en na stamcel- of solide orgaantransplantaties.¹²⁻¹⁴ Het merendeel van de chronische infecties verloopt asymptomatisch, al is meestal wel sprake van (persisterende) leverenzymstoornissen. Als de infectie niet wordt behandeld, ontwikkelt 10-15% van de patiënten een ernstige leverziekte, zoals cirrose, leverfalen en/of hepa-

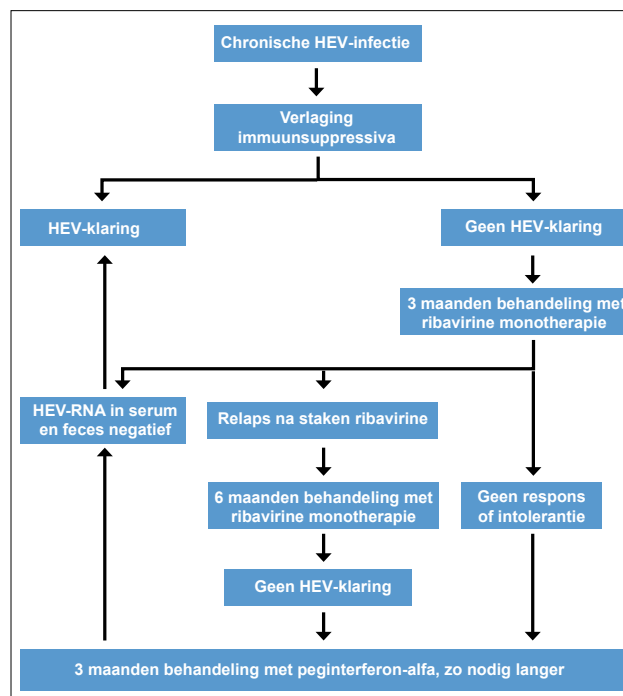
toecellulair carcinoom.¹⁵ Opvallend genoeg lijkt een regressie van leverfibrose mogelijk na een succesvolle behandeling van een chronische HEV-infectie.²

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek van hepatitis E berust bij immunocompetente patiënten op het aantonen van specifieke antistoffen tegen HEV in serum en/of het bepalen van de HEV-‘viral load’ in plasma, serum of feces. Antistoffen zijn reeds ten tijde van de eerste symptomen detecteerbaar: eerst IgM en kort daarna ook IgG. IgM-antistoffen zijn meestal slechts 3-4 maanden aanwezig, terwijl IgG-antistoffen levenslang aantoonbaar zijn. De HEV-‘viral load’ is ten tijde van de eerste klinische symptomen door middel van een PCR-bepaling kortdurend aantoonbaar in plasma en veel langer in feces. Zoals deze casus onderstreept, kan bij immungecompromiteerde patiënten de serologische respons later optreden of uitblijven. Het foutief verwerpen van de diagnose op grond van serologisch onderzoek kan daarom ernstige gevolgen hebben. Een bepaling van de HEV-‘viral load’ is in deze patiëntcategorie de enige betrouwbare vorm van diagnostiek.^{16,17}

BEHANDELING

Bij immunocompetente patiënten geneest een acute, autochtone HEV-infectie vrijwel altijd spontaan binnen 4-6 weken.¹ Een antivirale behandeling is alleen geïndiceerd bij ernstige infecties met acuut leverfalen.^{18,19} Het exacte werkingsmechanisme van ribavirine is tot op heden onduidelijk. Gesuggereerd wordt dat ribavirine de virusreproductie remt door afbraak van guanosinetriposfaat. Ook zou ribavirine een direct mutageen effect hebben op het HEV-genoom.²⁰ De eerste stap in de behandeling van chronische hepatitis E bestaat uit het verlagen van de dosis immuunsuppressiva.² Indien dit niet mogelijk is of onvoldoende effect heeft, is ribavirine het middel van 1^e keuze. De optimale behandelduur is onduidelijk. Aanbevolen wordt om na 3 maanden de behandelrespons te evalueren met een bepaling van de HEV-‘viral load’ in plasma en feces. De behandeling kan pas worden gestaakt als de HEV-‘viral load’ in beide negatief is.² Een deel van de patiënten met onvoldoende respons of een recidief na het staken van antivirale behandeling klaart het virus alsnog na een langdurige behandeling met ribavirine gedurende ten minste 6 maanden.²¹ Middels ‘sequencing’ zijn in de afgelopen jaren meerdere ‘single-nucleotide’-mutaties in het HEV-RNA geïdentificeerd bij patiënten met resistentie tegen ribavirine. De G1634R-mutatie werd hier als eerste mee in verband gebracht.²² De aanwezigheid van G1634R voorafgaand aan behandeling lijkt niet geassocieerd met resistentie tegen



FIGUUR 2. Algoritme voor de behandeling van een chronische HEV-infectie.² HEV=hepatitis E-virus.

ribavirine. Een ontwikkeling van deze mutatie tijdens de behandeling is zowel in vitro als in vivo geassocieerd met toegenomen HEV-replicatie.^{22,23} Hierdoor is mogelijk een langdurige behandeling met ribavirine noodzakelijk.²³ Later zijn ook andere mutaties geïdentificeerd (K1383N, D1384G, K1398R, V1479I en Y1587F), alle gelegen in het ORF-1. Ook in het ORF-2 en -3 zijn meerdere mutaties vastgesteld.²⁴ Tijdens een behandeling met ribavirine neemt het aantal mutaties in het HEV-RNA-genoom significant toe. Opvallend genoeg lijkt dit effect reversibel na het staken van de behandeling.²⁴ Hoe de relatie tussen HEV-RNA-mutaties en resistentie tegen ribavirine precies is, blijft onduidelijk. Een laatste behandeloptie is peginterferon-alfa. Voor een behandeling met dit middel bestaat vanwege het risico op afstoting een contra-indicatie bij patiënten met hart-, long- en niertransplantaties. Verder heeft het meer bijwerkingen dan ribavirine, waaronder gastro-intestinale klachten, infecties, stemmingsklachten en beenmergsuppressie.² Een behandeling met peginterferon-alfa is dan ook voorbehouden voor een selecte groep patiënten met resistentie tegen ribavirine.

Zie Figuur 2 voor een behandelalgoritme voor hepatitis E.

CONCLUSIE

Peginterferon-alfa kan een effectieve behandeling zijn bij een chronische HEV-infectie, maar is vanwege de bijwerkingen alleen geïndiceerd indien andere interventies niet hebben

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een acute hepatitis E-virus (HEV)-infectie kan bij immuungecompromitteerde patiënten ontaarden in een chronische infectie met potentieel ernstige complicaties, zoals cirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom.**
- 2 Door verlate of uitblijvende serologische respons berust de diagnostiek van HEV bij immuungecompromitteerde patiënten op het met PCR bepalen van de HEV-‘viral load’ in plasma en feces.**
- 3 De eerste stap in de behandeling van een chronische HEV-infectie is (indien mogelijk) een verlaging van de dosis immuunsuppressiva. Indien dit niet leidt tot een spontane klaring van de chronische HEV-infectie, is een behandeling met ribavirine geïndiceerd. Indien de behandeling met ribavirine faalt, kan een behandeling met peginterferon-alfa worden overwogen.**
- 4 Verschillende mutaties in het HEV-RNA zijn geassocieerd met resistentie tegen ribavirine.**

geleid tot een klaring van HEV. Verschillende mutaties in het HEV-RNA zijn geïdentificeerd die geassocieerd zijn met resistentie tegen ribavirine.

REFERENTIES

1. Kamer N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256-71.
3. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, et al. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016;65:200-12.
4. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2015;96:1191-2.
5. Arends JE, Ghisetti V, Irving W, et al. Hepatitis E: an emerging infection in high income countries. *J Clin Virol* 2014;59:81-8.
6. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, et al. ICTV virus taxonomy profile: Hepeviridae. *J Gen Virol* 2017;98:2645-6.
7. Doting MH, Weel J, Niesters HG, et al. The added value of hepatitis E diagnostics in determining causes of hepatitis in routine diagnostic settings in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:667-71.
8. Dalton HR, Kamar N, Van Eijk JJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016;12:77-85.
9. Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1282-91.
10. Fontana RJ, Engle RE, Scaglione S, et al. The role of hepatitis E virus infection in adult Americans with acute liver failure. *Hepatology* 2016;64:1870-80.
11. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepat* 2008;20:784-90.
12. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7.
13. Tavitian S, Péron JM, Huynh A, et al. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 2010;49:141-4.
14. McPherson S, Elsharkawy AM, Ankcorn M, et al. Summary of the British Transplantation Society UK guidelines for hepatitis E and solid organ transplantation. *Transplantation* 2018;102:15-20.
15. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481-9.
16. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2013;58:629-34.
17. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol* 2013;58:624-8.
18. Péron JM, Dalton HR, Izopet J. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011;54:1323-4.
19. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016;36:328-33.
20. Todt D, Walter S, Brown RJ, et al. Mutagenic effect of ribavirin on hepatitis E virus – viral extinction versus selection of fitness-enhancing mutations. *Viruses* 2016;8:283.
21. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111-20.
22. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, et al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology* 2014;147:1008-11.
23. Lhomme S, Kamar N, Nicot F, et al. Mutation in the hepatitis E virus polymerase and outcome of ribavirin therapy. *J Antimicrob Chemother* 2015;60:1608-14.
24. Todt D, Gisa A, Radonic A, et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut* 2016;65:1733-43.