Achtergronddocument

Bij registratierichtlijn C001 - Werkgebonden Hepatiden- Hepatitis E

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten

Achtergronddocument

Bij registratierichtlijn C001 - Werkgebonden Hepatiden- Hepatitis E

Inhoud

1 BEKNOPTE OMSCHRIJVING VAN DE BEROEPSGEBONDEN AANDOENING HEPATITIS E (INLEIDEND) 3
2 EPIDEMIOLOGIE 3
2.1 VOORKOMEN IN NEDERLAND 3
3 KLINISCH BEELD 3
4 DIAGNOSTIEK VAN HET HEV 4
5 WERKGERELATEERDE DIAGNOSTIEK 4
5.2 (MEDISCH) KWETSBARE GROEPEN 4
5.3.1 ZWANGERSCHAP 5
5.4 RISICOVORMERS EN RISICOLOPERS 5
5.4.1 RISICOVORMERS 5
5.4.2 RISICOLOPERS 5
5.5 BEROEPSZIEKTEN 5
5.6 BRANCHES (NIET LIMITATIEF) 6
6 OORZAKELIJKE BLOOTSTELLING(EN) 6
7 THERAPIE EN VACCIN 6
7.1 THERAPIE 6
7.2 VACCINATIE 7
8 REFERENTIELIJST 7

© 2011 www.beroepsziekten.nl

1 Beknopte omschrijving van de beroepsgebonden aandoening hepatitis E (inleidend)

Het HEV lijkt op calicivirussen (zoals norovirus) maar is op grond van genetische opbouw geclassificeerd in een nieuwe familie van Hepevirussen. Het bevat geen envelop en heeft een positief-strengs RNA-genoom. Op basis van de genoomsequentie worden vier genotypes onderscheiden van virussen die bij de mens voorkomen. Genotypes 1, 2 en 4 komen voor in een groot aantal gebieden met beperkte hygiënische omstandigheden en infecties met deze varianten werden daarom lange tijd uitsluitend als importziekte gezien. Genotype 3 en 4 komen voor in varkens waarbij genotype 3 ook in Nederlandse varkens is aangetoond.

2 Epidemiologie

HEV komt wereldwijd voor. In veel ontwikkelingslanden komt HEV endemisch voor en kan grote uitbraken veroorzaken in de risicogebieden (Zuidoost-Azie, China, Rusland, Noord-, Oost- en Centraal-Afrika, Midden-Oosten, Peru en Mexico).

In deze gebieden is HEV verantwoordelijk voor meer dan 25% van de acute hepatitisgevallen. De seroprevalentie van HEV-antistoffen in de endemische gebieden neemt pas toe na het 30ste levensjaar. Daarnaast lijkt er sprake van een cyclisch ca. 7 jarig endemisch karakter en is er een associatie met het tropische natte seizoen. HEV-infecties in de geïndustrialiseerde landen werden tot voor kort algemeen geassocieerd met een verblijf in het buitenland (importziekte). De afgelopen jaren is HEV echter in deze landen herhaaldelijk aangetoond bij hepatitispatiënten zonder reisanamnese. De varkens HEV variant komt wereldwijd voor en wordt bij zowel commerciële varkenshouderijen aangetroffen als bij varkens en zwijnachtige die in het wild voorkomen. Uit wetenschappelijk onderzoek in o.a. in Amerika, Taiwan, Korea en Japan blijkt dat dit consistent is met een zoonotisch transmissie karakter, hoewel varkens en zwijnachtige niet de enige bron zijn (1).

2.1 Voorkomen in Nederland

HEV doet zich voor als importziekte (vooral uit India (2), Pakistan en Bangladesh) binnen Nederland, maar wordt ook gediagnosticeerd bij patiënten zonder recente reisanamnese. In deze laatste groep worden voornamelijk virussen gevonden die het meest verwant zijn aan stammen die circuleren onder varkens. Dit is mogelijk een aanwijzing voor een rol van de varkens in de transmissie. Er zijn incidenteel identieke stammen bij de mens gevonden maar deze personen hadden geen direct diercontact. Hoe de transmissie wel verloopt is niet bekend. De seroprevalentie in bloeddonoren in Nederland is 1-3%. De seroprevalentie bij acute hepatitis patiënten zonder reisanamnese waarbij andere virale oorzaken zijn uitgesloten is ± 9% waarvan circa 20% ook PCR positief is (1).

Mens-op-mens transmissie is zeldzaam, hoewel transmissie via een bloedtransfusie is voorgekomen.

Naast varkens en zwijnachtige is HEV ook beschreven bij vogels, ratten, schapen, vee, beren (3) en wild (4).

3 Klinisch beeld

Volgens de literatuur zou slechts 25-35% van alle infecties tot verschijnselen leiden. Het percentage asymptomatische infecties is het hoogst bij kinderen < 14 jaar.

De eerste verschijnselen van HEV-infectie zijn koorts en misselijkheid. De incubatietijd kan varieren van 2-10 weken (6). 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, maar kunnen het gemakkelijkst worden verward met symptomen van een hepatitis A (HAV)-infectie. In endemische streken kan er ook sprake zijn van een duo-infectie van tegelijk HAV en HEV.

De ziekteduur varieert van 1 tot 4 weken. Het klinische beeld van een infectie met HEV kan ernstiger zijn dan bij HAV, met een case fatality rate (CFR) van 1-2%, tegenover 0.2% voor hepatitis A.

© 2011 www.beroepsziekten.nl

Genotype 3 HEV-infecties worden tot nu toe voornamelijk bij oudere volwassenen gezien (>50 jaar). Recent zijn twee gevallen van chronische hepatitis door genotype 3 HEV vastgesteld bij levertransplantatiepatiënten in Nederland. Of dit vaker voorkomt wordt onderzocht.

Zwangeren vooral in het derde trimester hebben een sterk verhoogde kans op complicaties.

4 Diagnostiek van het hev

Omdat het virus al niet meer aantoonbaar kan zijn in de feces en/of serum bij het ontstaan van de klachten leunt de diagnostiek sterk op serologie. Er zijn ELISA's beschikbaar voor detectie van IgM- en IgG-antistoffen op basis van recombinant antigenen. Confirmatie van antistoffen met behulp van immunoblot is wenselijk. De sensitiviteit van de IgM-bepaling binnen 14 dagen na ontstaan van de klachten is 93%, en 86% voor IgG.

De specificiteit na blot-confirmatie is 100% voor IgM en 94% voor IgG.

Als het serum vroeg in de acute fase is afgenomen kan de serologie nog negatief zijn en is vervolgserologie raadzaam. Virus is ook met PCR aantoonbaar in serum/plasma (circa 2 weken) en waarschijnlijk gedurende een langere periode in feces. De gevoeligheid van de PCR neemt echter al snel na begin van de symptomen af.

Differentiaal diagnostisch moet bij acute hepatitis gedacht worden aan andere virale hepatitiden (hepatitis A, B, C, primaire CMV of EBV), hepatocellulaire schade door medicatie, alcoholconsumptie, auto-immune hepatitis, leptospirose, Q-koorts en ziekte van Wilson.

5 Werkgerelateerde diagnostiek

Hierover is weinig informatie bekend. In de literatuur worden: rioolwerkers (7-9), waterzuiveringsmedewerkers, reizigers (2;10-12), slachterijen (13), varkenshouderijen (14), hulpverleners vluchtelingenkampen en gezondheidszorg (15;16). Het probleem echter dat in de literatuur het aantal studies beperkt is kwalitatief goede studie nog ontbreken.

Het onderdeel “biologische agentia” dient in de Risico-inventarisatie en Evaluatie (RI&E) een vast onderdeel te zijn. Aan de hand van de Biologische arbeidshygiënisch principe (BAH) kunnen op een systematische wijze de risico’s geïnventariseerd worden welke hygiënisch maatregelen aangewezen zijn, welke categorie blootgestelde werknemers er in aanmerking komen voor vaccinatie en hoe de gezondheidszorg monitoringssysteem ingericht moet worden (17;18).

Arbeidsgeschiktheid:

In het verlengde van bovenstaande is ook hier weinig over bekend. Uitgaande van het klinische beeld van HAV moet rekening gehouden worden met het feit dat ook Werknemers besmet met hepatitis E , weken tot maanden ziekteverschijnselen hebben waardoor beperkingen voor het werk kunnen ontstaan,al dan niet met gedeeltelijke dan wel volledige arbeidsongeschiktheid tot gevolg. Hierbij kunnen, net als bij HAV vooral beperkingen van energetische aard staan op de voorgrond staan. De werknemer is in principe weer belastbaar voor tijdscontingent re-integreren als de icterusklachten grotendeels voorbij zijn.

5.2 (medisch) kwetsbare groepen

- Personen met ziekten van de leverziekte
- Zwangeren;
- Ouderen;
- Mannen meer gevoeliger dan vrouwen;
- Gebruikers immuunsuppressiva.

© 2011 www.beroepsziekten.nl

5.3.1 Zwangerschap

Zwangeren vooral in het derde trimester hebben een sterk verhoogde kans op complicaties. De mortaliteit van de zwangeren kan oplopen tot 15-25% (van alle zieken). Waarschijnlijk geeft een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties een verhoogde kans op ernstiger verloop van een HEV-infectie. Werknemers werkzaam is sectoren waarbij er sprake is op een kans met een zoonose, zie onderstaande overzicht, worden geadviseerd naar de bedrijfsarts te gaan voor een preventief informatief consult.

5.4 Risicovormers en risicolopers

5.4.1 Risicovormers

Werknemers in de beginfase van de infectie, dus nog voordat ze klachten ontwikkelen (gemiddeld 7 dagen (19), gecombineerd met onvoldoende hygiëne, kunnen materialen, voedsel etc. besmetten, waardoor er andere mensen besmet kunnen geraken. Hetzelfde geldt voor 65-75% van de HEV geïnfecteerden die een asymptomatisch ziektebeloop hebben.

5.4.2 Risicolopers

Zijn diegene die geen immuniteit hebben tegen het HEV (via de natuurlijke weg) en die blootgesteld worden aan met HEV gecontamineerd materiaal. Om het HEV wereldwijd endemisch is kan iedere expat /reiziger als risicoloper worden beschouwd.

5.5 Beroepsziekten

Om te kunnen vaststellen of er sprake is van een beroepsziekte, moeten er vijf stappen worden doorgelopen, namelijk:

1) Vaststellen van de gezondheidsschade. Ingeval van een HEV infectie is dat de klinische symptomen van een hepatitis infectie of HEV antistoffen;

2) Vaststellen van de relatie met de arbeid. Om besmet te kunnen worden door het HEV moet er sprake zijn van een besmettingsmoment, eventueel gevolgd door klinische klachten. In de praktijk kan dat voor HEV lastig zijn omdat goede epidemiologische studies, zeker ten aanzien van werkomstandigheden, ontbreken;

3) Vaststellen van de blootstelling kan in de praktijk lastig zijn, tenzij er sprake is van:

a) clusteruitbraak (varkenshouderijen bijvoorbeeld))

b) blootstellingsmoment waarschijnlijk, of bewezen, HEV besmet materiaal of bronnen (veterinaire varkens chirurg (20)) ;

c) zakenreis naar een endemisch HEV gebied waarbij er sprake was van slechte hygiënische omstandigheden. Zeker tijdens het regenseizoen.

4) Ander verklaringen overwegen. Omdat HEV in grote delen van de wereld endemisch voorkomt en de infectie asymptomatisch kan verlopen, kan het lastig zijn andere verklaringen uit te sluiten; Maar niet-zakelijke reizen, hepatitis E gevallen in de privé-omgeving, blootstelling aan als bekend staand besmet voedsel, etc. maken een werkgebonden relatie minder waarschijnlijk.

5) Conclusie en rapporteren. Op basis van de risico-inschatting van het blootstellingsmoment, andere gesignaleerde besmettingsgevallen gecombineerd met het klinisch beeld en laboratoriumonderzoek kan aannemelijk maken dat er sprake is geweest van een causaal verband en derhalve grond voor een melding beroepsziekte. Ook gevallen zonder duidelijke klinische verschijnselen, maar wel met een positieve HEV antistoffen titer moeten gemeld worden. HEV is geen meldingsplichtige infectieziekte in het kader van de Volksgezondheid.

© 2011 www.beroepsziekten.nl

5.6 Branches (niet limitatief)

- Laboratoriumpersoneel ;varkens- en pluimveehouderijen;
- Militairen ;
- Mogelijk rioolwerkers en waterzuiveringsmedewerkers ;
- Boswachters, natuurbeheer;
- Vee – en pluimveehouderijen (21);
- Iedere zakelijke reiziger naar ontwikkelingslanden en andere gebieden waar hepatitis E heerst;
- Slachterijen, vleesverwerking;
- Dierentuinen, beroepen waar kans bestaat op zoonotische infectieziekten.

6 Oorzakelijke blootstelling(en)

Besmetting gebeurt via de fecaal-orale route, voornamelijk door fecaal gecontamineerd drinkwater maar mogelijk ook via voedsel. In Japan zijn recent infecties beschreven na het eten van rauwe varkenslever en onvoldoende verhit vlees (hertenvlees). Ook infectie door consumptie van besmette schelpdieren is gesuggereerd, maar de bewijsvoering daarvoor is niet definitief.

Besmetting door bloedtransfusie is beschreven, evenals verticale transmissie van moeder op kind. De rol van mens-op-mens transmissie is onbekend en/of zeldzaam. De besmettingsweg bij HEV-infecties opgelopen in Nederland is nog onbekend.

In de literatuur wordt uitgegaan dat het reservoir de mens is, maar ook andere dieren kunnen als reservoir dienen en het virus kan zich ook goed handhaven in primaten (5). Genotype 3 HEV komt voor bij varkens in Nederland (22% van de varkensbedrijven) die daardoor mogelijk een bron zijn voor zoönotische transmissie. In een enkel geval is HEV in slootwater gevonden. HEV-infecties zijn verder ook beschreven in primaten, knaagdieren, en herten. Of dit voor Nederland een rol speelt is onbekend. Ook bij kippen (VS) komt een HEV-virus voor (genotype 5), maar deze virussen zijn nooit bij mensen gevonden (1).

HEV kan worden aangetroffen in de feces van 1 week voor tot ongeveer 2 weken na het ontstaan van de klachten. In serum is het virus korter aantoonbaar.

Reizigers naar endemische gebieden doen er verstandig aan het algemene reizigersadvies te volgen en geen ongekookt water van onbekende afkomst te drinken, of ongekookte schelpdieren, vlees, groente of ongewassen fruit te eten.

Zolang de bron van overdracht in Nederland onbekend is, is het raadzaam om te adviseren om op te passen met rauw varkensvlees/-lever.

Onderzoek tot nu toe levert geen aanwijzingen voor verhoogd risico bij personen werkzaam in de varkenshouderij in Nederland.

7 Therapie en vaccin

7.1 Therapie

Symptomatische, ondersteunende, behandeling

© 2011 www.beroepsziekten.nl

7.2 Vaccinatie

Er is nog geen vaccin beschikbaar maar wel in ontwikkeling. Momenteel loopt een fase II- studie in Nepal door GlaxoSmithKline. De gammaglobulinepreparaten verkrijgbaar in Nederland zijn niet beschermend tegen HEV.

8 Referentielijst

(1) Hepatitis E. In: Steenberg JE, Timen A, Beaujean DJMA, editors. LCI-richtlijnen Infectieziektebestrijding. Bilthoven: RIVM-CIb, 2008: 187-190.

(2) Bulang T, Porst H. [Hepatitis E after travel to India--2 case reports]. Z Gastroenterol 2000; 38(3):249-253.

(3) Kaba M, Davoust B, Marie JL, Colson P. Detection of hepatitis E virus in wild boar (Sus scrofa) livers. Vet J 2009.

(4) Anderson DA. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2411.

(5) Hepatitis E. WHO . 2005. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/

(6) Poel van der WHM, Koopmans MPG, Roda Husman de AM. Infectieziekten Bulletin: Hepatitis E-virus in Nederland . 2002. RIVM. http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1308/hepatitis_e.html

(7) El Esnawy NA. Examination for hepatitis E virus in wastewater treatment plants and workers by nested RT-PCR and ELISA. J Egypt Public Health Assoc 2000; 75(1-2):219-231.

(8) Jeggli S, Steiner D, Joller H, Tschopp A, Steffen R, Hotz P. Hepatitis E, Helicobacter pylori, and gastrointestinal symptoms in workers exposed to waste water. Occup Environ Med 2004; 61(7):622-627.

(9) Jeggli S, Steiner D, Joller H, Steffen R, Hotz P. [Hepatitis E and exposure to waste water]. Praxis (Bern 1994) 2003; 92(10):433-435.

(10) Piper-Jenks N, Horowitz HW, Schwartz E. Risk of hepatitis E infection to travelers. J Travel Med 2000; 7(4):194-199.

(11) Shlim DR, Innis BL. Hepatitis E vaccine for travelers? J Travel Med 2000; 7(4):167-169.

(12) Schwartz E, Jenks NP, Van Damme P, Galun E. Hepatitis E virus infection in travelers. Clin Infect Dis 1999; 29(5):1312-1314.

(13) Jary C. Hepatitis E and meat carcasses. Br J Gen Pract 2005; 55(516):557-558.

(14) Galiana C, Fernandez-Barredo S, Garcia A, Gomez MT, Perez-Gracia MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. Am J Trop Med Hyg 2008; 78(6):1012-1015.

(15) Robson SC, Adams S, Brink N, Woodruff B, Bradley D. Hospital outbreak of hepatitis E. Lancet 1992; 339(8806):1424-1425.

(16) Nubling M, Hofmann F, Tiller FW. Occupational risk for hepatitis A and hepatitis E among health care professionals? Infection 2002; 30(2):94-97.

(17) Houba R, Maas JJ, Siegert H, Wielaard P. Arbokennisnet: biologische agentia. 2009. Arbokennisnet. http://www.arbokennisnet.nl/images/dynamic/Dossiers/Biologische_agentia/D_Biologische_agentia.pdf

(18) Diemel J, Maas JJ, Siegert H, Wielaard P. Arbokennisnet: algemeen stoffenbeleid. 2009. Arbokennisnet.

© 2011 www.beroepsziekten.nl

http://www.arbokennisnet.nl/images/dynamic/Dossiers/Algemeenstoffenbeleid/D_Algemeen_stoffenbeleid.pdf

(19) Nackley DA, McLaury RL. Occupational hepatitis. In: Wright WE, editor. Couturier's Occupational and Environmental Infectious Diseases. Beverly Frms, MA: OEM Press, 2009: 359-372.

(20) Colson P, Kaba M, Bernit E, Motte A, Tamalet C. Hepatitis E associated with surgical training on pigs. Lancet 2007; 370(9591):935.

(21) Kaba M, Davoust B, Marie JL, Barthet M, Henry M, Tamalet C et al. Frequent transmission of hepatitis E virus among piglets in farms in Southern France. J Med Virol 2009; 81(10):1750-1759.

© 2011 www.beroepsziekten.nl