

Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de  
Volksgezondheid  
Mw. A. B.  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG  
**2500EJ20350**

A. van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11

F 030 274 29 71  
info@rivm.nl

**Ons kenmerk**  
2015-0071

**Behandeld door**  
LCI

T (030) 274 7000

F (030) 274 4455  
lci@rivm.nl

**Bijlage**  
Deelnemerslijst

Datum 26 juni 2015  
Onderwerp Adviesbrief n.a.v. deskundigenberaad (DB-Z) hepatitis E

Geachte Directeur-Generaal,

Zoals aangekondigd heb ik op 12 juni 2015 een deskundigenberaad-zoönosen (DB-Z) belegd over een mogelijk nieuwe situatie met betrekking tot hepatitis E. De aanleiding voor dit deskundigenberaad is de mogelijke toename van hepatitis E-virus bij de mens. Tijdens het deskundigenberaad is door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), het Centraal Veterinair Instituut (CVI), Gezondheidsdienst voor Dieren (GD), Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), Sanquin Bloedvoorziening evenals medisch specialisten op het gebied van leverziekten, medische microbiologie en infectieziekten uit verschillende Nederlandse academische ziekenhuizen, laboratoria en de openbare gezondheidszorg de huidige stand van zaken op het gebied van hepatitis E besproken. Hieronder geef ik een samenvatting van dit beraad, conclusies en adviezen.

#### **Achtergrond en huidige stand van zaken**

Als vervolg op een eerder beraad in 2011 hebben de aanwezige deskundigen de actuele situatie opnieuw beoordeeld aan de hand van recente onderzoeksgegevens en literatuur. Tevens zijn de mogelijkheden en de urgentie voor aanvullend onderzoek en de meerwaarde van een meldingsplicht besproken.

Virale hepatitis (leverontsteking) kan door verschillende soorten virussen (A t/m E) veroorzaakt worden. Van het hepatitis E-virus (HEV) zijn verschillende varianten bekend. Genotype 1, 2 (humane virussen, geassocieerd met beperkte hygiënische omstandigheden) en 4 (een zoönotisch virus, geassocieerd met varkens) komen voor in een groot aantal gebieden in de wereld. Infecties met deze varianten in Nederland worden incidenteel als importziekte gezien. Genotype 3, dat in Nederland het meest voorkomt is ook een zoönose, geassocieerd met varkens.

#### *Ziekte last bij de mens*

Bij gezonde mensen verloopt een HEV-infectie bijna altijd asymptomatisch, d.w.z. zonder of met slechts milde klachten. Gezonde personen 'klaren' het virus door middel van hun eigen afweersysteem. Ziekte (acute hepatitis) wordt wel vaker gezien bij mannen boven de 50 jaar. De grootste ziekte last van HEV wordt gezien bij immuungecompromitteerde personen. In combinatie met immunosuppressiva kan een onbehandelde HEV-infectie chronisch worden en met snelle progressie leiden tot leverfalen en/of levercirrose. Tijdige behandeling van de HEV-infectie

**Datum**  
26 juni 2015

**Ons kenmerk**  
2015-0071

bij deze patiënten is goed mogelijk en noodzakelijk. Actieve screening van patiënten met een hoog risico op chronische infectie is geadviseerd en wordt voor bepaalde patiëntgroepen (waaronder transplantatiepatiënten) al routinematig uitgevoerd.

De mortaliteit t.g.v. HEV, ook bij immuungecompromitteerde personen, blijkt laag te zijn. In een groot transplantatiecentrum (Erasmus MC) is in de periode 2008 tot 2015 bij 79 patiënten een HEV-infectie vastgesteld. Bij drie overleden patiënten heeft een acute of chronische HEV mogelijk tot hun overlijden bijgedragen. Maar vanwege de complexe co-morbiditeit bij deze overleden patiënten is het moeilijk met zekerheid te stellen of ze mede zijn overleden door de HEV-infectie, of aan andere oorzaken zijn overleden los van de ook bestaande HEV-infectie. Er zijn bij de leden van het deskundigenberaad geen gevallen van sterfte bekend t.g.v. HEV bij voorheen gezonde mensen.

#### *Incidentie bij de mens*

Vanuit diverse seroprevalentiestudies weten we dat de incidentie van HEV bij de mens over de decennia heen fluctueert. In Nederland is de HEV-seroprevalentie vanaf de jaren tachtig eerst sterk gedaald, maar lijkt sinds 2000 weer langzaam toe te nemen. De redenen voor deze af- en toename zijn onbekend. Mogelijk speelden de sterk verbeterde hygiënische omstandigheden een rol bij de vermindering van de seroprevalentie, zoals dit ook bij hepatitis A gezien werd. Vanaf 2014 wordt plots een sterke stijging waargenomen, zowel bij (asymptomatische) bloeddonoren, als bij patiënten met risicofactoren voor een symptomatische infectie in ziekenhuizen. Ook in de laboratoriumsurveillance is het aantal positief geteste HEV-gevallen toegenomen van 67 in 2013 tegen 205 in 2014. Dit zijn weliswaar zeer kleine aantallen vastgestelde gevallen, maar is een indicatie dat er iets aan het veranderen is.

Het deskundigenberaad concludeert dan ook dat er de laatste jaren sprake is van een daadwerkelijke toename van HEV-infecties bij de mens. Deze trend wordt eveneens waargenomen in de ons omringende landen. Deze stijging betreft uitsluitend het genotype 3.

#### *Bron en transmissie*

De toegenomen incidentie bij de mens kan niet eenduidig verklaard worden. Vanwege de genetische verwantschap tussen virussen bij patiënten en bij varkens worden varkens als het primaire reservoir, en de belangrijkste bron van (endemische) infectie bij de mens beschouwd. Er zijn aanwijzingen dat minstens de helft van de ruim 10 miljoen jaarlijkse slachtvarkens HEV doormaakt. Vooralsnog blijft onopgehelderd op welke wijze de overdracht van varken naar mens plaatsvindt. De meeste overdracht naar de algemene bevolking vindt waarschijnlijk indirect plaats, via voedsel (varkensproducten waarin het virus niet geïnactiveerd wordt). Directe overdracht van varken naar mens speelt bij varkenshouderijen mogelijk een rol (hogere seroprevalentie bij varkensdierenartsen), er zijn echter geen aanwijzingen voor een hogere ziektelast door HEV infecties bij relevante beroepsgroepen. Daarnaast vindt overdracht waarschijnlijk ook via andere routes plaats. HEV-RNA is in Nederland aangetoond in wilde dieren, mest en milieu. Overdracht naar de algemene bevolking kan dus ook indirect plaatsvinden via ander voedsel (wildproducten, fecaal verontreinigde groente en fruit) en via het milieu (recreatie in oppervlaktewater). Ook iatrogene besmetting (via bloedproducten of geneesmiddelen waaronder heparine en pancreatine die varkensproducten bevatten) is niet uitgesloten.

**Datum**  
26 juni 2015

**Ons kenmerk**  
2015-0071

### **Gevolgen voor de volksgezondheid**

Vanwege de beperkte ziektelast in de algemene bevolking oordeelt het deskundigenberaad dat de gevolgen van HEV op dit moment voor de volksgezondheid onder de algemene bevolking vooralsnog gering lijken te zijn. Om meer inzicht te krijgen over de ziektelast bij gezonde personen en om de bronnen en risicofactoren voor acute HEV in kaart te brengen voert het RIVM momenteel een twee jaar durend patiëntcontroleonderzoek uit naar ziektelast en risicofactoren voor acute HEV. Tevens zal de (vrijwillige) laboratoriumsurveillance via de virologische weekstaten uitgebreid worden om de situatie in Nederland beter te kunnen blijven volgen.

Omdat de ziektelast vooral immuungecompromitteerde personen (onder wie ook kinderen) betreft en een tijdige herkenning en behandeling van een HEV-infectie bij deze patiënten zinvol is, heeft het deskundigenberaad gevraagd de bestaande adviezen en richtlijnen voor behandelaren van deze patiëntgroepen nader te inventariseren, en zo nodig met screeningsadviezen voor HEV opnieuw onder de aandacht te brengen bij de transplantatiecentra. Ook wordt nagegaan of de patiëntenvoorlichting aan deze zgn. hoog-risicogroepen optimaal is. Sanquin Bloedvoorziening evalueert momenteel het beleid om selectief bloedproducten voor een aantal hoog-risicogroepen op HEV te screenen.

Om meer inzicht te verkrijgen over de bron en transmissie van HEV van dier naar mens zullen verdachte (varkens)producten die een mogelijke bron van HEV zouden kunnen zijn nader onderzocht kunnen worden. De NVWA zal samen met het CVI en het RIVM onderzoeken welke methoden geschikt zijn om verdachte (varkens)producten op HEV te kunnen onderzoeken. Ook de (verwerking van) mest producten zullen onderzocht worden. In Europees verband wordt momenteel de genetische verwantschap tussen de diverse genotypen bij mens en dier onderzocht.

### **Conclusies**

Gezien de situatie dat zowel vanuit de kliniek als vanuit moleculaire surveillance de indruk is dat er recent iets is veranderd in de epidemiologie van HEV heeft het deskundigenberaad gediscussieerd over wat de redenen kunnen zijn van de stijgende incidentie bij de mens. Een aantal hypothesen ten aanzien van de bron en de wijze van besmetting zijn gegenereerd en dienen nader uitgewerkt en onderzocht te worden. Het deskundigenberaad heeft een lijst met actiepunten opgesteld, waarin de prioriteiten voor nader onderzoek zijn opgenomen.

### **Advies**

Het deskundigenberaad adviseert om:

1. Het onderzoek van humane HEV-infecties, risicofactoren en optimalisering van de herkenning van hoog-risicogroepen te intensiveren door alle laboratoria die diagnostiek bij patiënten verrichten hierbij aan te sluiten. Het CIb zal hiertoe het initiatief nemen.
2. De (vrijwillige) laboratoriumsurveillance via de virologische weekstaten te optimaliseren om de situatie in Nederland te kunnen blijven volgen. Een meldingsplicht wordt op dit moment niet zinvol geacht.

**Datum**  
26 juni 2015

**Ons kenmerk**  
2015-0071

3. Verdachte (varkens)producten die een mogelijke bron van HEV zouden kunnen zijn nader te onderzoeken, als ook mestproducten die zouden kunnen leiden tot secundaire besmetting via het milieu. De NVWA zal met het CVI en het RIVM onderzoeken welke methoden geschikt zijn om verdachte (varkens)producten op HEV te kunnen onderzoeken. Ook de varkens-, voedsel- en mestindustrie moet zelf een meer actieve rol spelen in het aantonen dat hun producten HEV-vrij zijn
4. Hypothetische bronnen van iatrogene besmetting (via geneesmiddelen) nader te onderzoeken.
5. Het huidige onderzoek naar de genetische verwantschap tussen de genotypen bij mens en dier in Europees verband voort te zetten en de mogelijkheid van een ecologische studie naar handel binnen de varkenssector nader te onderzoeken.

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik altijd bereid.

Hoogachtend,

Prof.dr. J.T. van D.  
Directeur Clb

Kopie: Dhr. mr. J.P. H.