



rijksuniversiteit
groningen

faculteit wiskunde en
natuurwetenschappen

Helpt diagnostiek van hepatitis A clusters bij preventie en voor bronopsporing?

Dieuwke Leereveld

28-03-2010

Medische Microbiologie, sectie klinische virologie

Prof. dr. HGM Niesters, PhD

Inhoud

1. Inleiding.....	2
2. Algemeen.....	3
2.1 Wat is hepatitis A?	3
2.2 Klinisch beeld	3
3. Epidemiologie	4
3.1 Risicogroepen.....	5
3.2 Prevalentie in Nederland.....	5
3.3 Mannen die seks hebben met mannen.....	6
3.4 Verspreiding in de wereld.....	6
3.5 Voedsel gerelateerde HAV infecties.....	8
4. Diagnose en behandeling	9
4.1 Serologie.....	9
4.2 PCR	9
4.3 Sequentieanalyse	10
4.4 Behandeling	10
5. Preventie	11
5.1 Actieve en Passieve immunisatie	11
5.2 Vaccinatie	11
6. Conclusie	12
7. Referenties	14

1. Inleiding

Hepatitis A ontstaat door het hepatitis A- virus. Dit virus is een enkelstrengs positief RNA virus zonder envelop afkomstig van de familie *Picornaviridae*. Bekende hepatitis virussen zijn het hepatitis A, B, C, D en E virus. De hepatitis virussen A en E geven alleen een acute hepatitis. De hepatitis virussen B, C en D kunnen zowel een acute als een chronische hepatitis geven. Hepatitis A is een minder ernstige vorm van hepatitis, die vooral bij kinderen voorkomt. Dit komt door het intensieve contact op kinderdagverblijven. Kinderen hebben vaak geen ziekteverschijnselen, maar bij volwassenen veroorzaakt hepatitis A meestal ziekteverschijnselen die enkele maanden kunnen aanhouden, zoals moe- en lusteloosheid. De ziekteverschijnselen kunnen bij volwassenen aanzienlijk ernstiger zijn dan bij kinderen, vooral als er al een andere vorm van hepatitis bestaat (Jeong, 2010; RIVM, 2009).

Het virus is een meldingsplichtige ziekte in Nederland sinds 1951 en is nu vooral een importziekte door reizigers naar HAV- endemische gebieden, zoals Afrika en Latijns Amerika. Er zijn een paar uitbraken geweest doordat kinderen van allochtone ouders uit Marokko of Turkije na hun bezoek aan dat land een infectie hebben opgelopen om dit vervolgens te verspreiden naar familie en medeleerlingen. Naast reizigers en hun omgeving zijn er ook andere risicogroepen, zoals homoseksuele mannen en druggebruikers (Bruisten et al, 2007; Kudo, 2010).

De Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) heeft om deze verspreiding te voorkomen richtlijnen opgezet. Hierbij gaat het om het inventariseren van mogelijke bronnen, om vervolgens vaccinatie aan te bieden en hygiëeadvies te geven aan risicocontacten. Bij sommige uitbraken is dit voor de bronopsporing en preventie niet voldoende en moet de diagnostiek ruimer worden opgezet. Door middel van serologie of PCR kan de diagnose eerder worden gesteld en hierdoor kan verdere verspreiding door vaccinatie worden voorkomen. Ook kan er door middel van een sequentieanalyse een epidemiologische link worden gelegd of juist worden uitgesloten. Hierdoor kan beter en sneller de bron worden geïdentificeerd (Bruisten et al, 2007; Hoendermis et al, 2007; Visser et al, 2009).

In het kader van het project 'Landelijke ondersteuning voor bestrijding van hepatitis A met behulp van sequentieanalyse' is een cluster van infecties bestaande uit vijf personen met dezelfde virussequentie ontdekt. Het hepatitis A virus heeft in totaal zeven genotypen en het betreft hier een hepatitis A virus met genotype 1B. De betreffende sequentie komt overeen met de sequentie die is vastgesteld bij een grote uitbraak in Australië waarbij semi- gedroogde tomaten als vermoedelijke gemeenschappelijke bron zijn geïdentificeerd. Om deze reden is er een sterke verdenking dat dit Nederlandse cluster van vijf personen ook voedselgerelateerd is. Tegelijkertijd doet zich eind 2009 in Frankrijk een uitbraak voor waarbij de Fransen een epidemiologisch verband zien met het eten van zongedroogde tomaten (Pettrignani, 2007).

Uit bovenstaande zou opgemaakt kunnen worden dat de sequentieanalyse meer inzicht geeft in de bronopsporing. In de volgende hoofdstukken wordt duidelijk gemaakt hoe het mogelijk is dat er in Nederland nog steeds hepatitis A uitbraken zijn, ondanks verschillende maatregelen, zoals vaccinatie en of de ruimere diagnostiek ook werkelijk helpt bij preventie en voor bronopsporing van deze hepatitis A uitbraken. Om dit te kunnen achterhalen moet eerst worden uitgelegd wat hepatitis A is en wat de ziekteverschijnselen zijn. Vervolgens is er een hoofdstuk over de epidemiologie van hepatitis A, waarin wordt uitgelegd welke risicogroepen er zijn, hoe de ziekte zich verspreid in Nederland en in de rest van de wereld. Bovendien worden hierin de voedsel gerelateerde hepatitis A

infecties behandeld. Het vierde hoofdstuk gaat over de diagnose en de behandeling van hepatitis A. Hierin komen de verschillende mogelijkheden, zoals serologie en PCR om de aanwezigheid van het hepatitis A virus te testen, aan bod. Als laatste wordt nog kort de preventie door actieve en passieve immunisatie behandeld. Ook komt vaccinatie, als preventief middel tegen hepatitis A, naar voren.

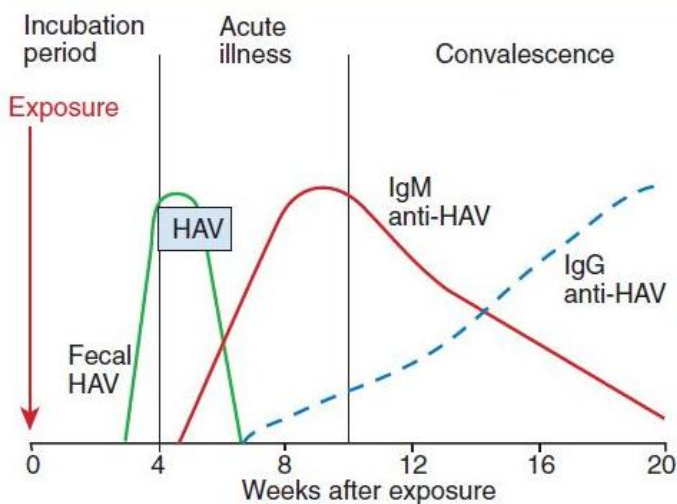
2. Algemeen

2.1 Wat is hepatitis A?

Hepatitis A virus (HAV) is een enkelstrengs positief RNA virus zonder envelop afkomstig van de familie *Picornaviridae*. Het heeft zeven genotypen, er is maar één enkel serotype en er is geen antigene relatie met hepatitis B, C, D of E (Jeong et al, 2010; Levinson, 2008; Lu et al, 2009). Hepatitis A is endemisch in ontwikkelingslanden waar sanitaire voorzieningen slecht zijn en de ziekte gerelateerd is aan besmet water of rauw eten, wat meestal komt doordat het gewassen of geteeld is met besmet water. Het virus is stabiel bij een lage pH-waarde en resistent tegen warmte, waardoor het virus door de maag kan. Het is één van de twee hepatitis virussen waarbij de transmissie weg fecaal- oraal is, de andere is hepatitis E (Gujral et al, 2009; Jeong et al, 2010; Lu et al, 2009). Door de verbetering van persoonlijke hygiëne en verbeterde sanitaire voorzieningen in Nederland en andere Westerse landen, is de natuurlijke immuniteit tegen het virus verminderd. Bij afnemende immuniteit en een dalende infectiedruk is in het algemeen een stijging van de gemiddelde leeftijd op het moment van infectie te verwachten. Voor hepatitis A geldt dat hoe hoger de leeftijd bij infectie is, hoe groter de kans is op een symptomatisch beloop en ernstige complicaties, waardoor het aantal gerapporteerde gevallen zelfs kan toenemen. Verder is bij een laag niveau van natuurlijke immuniteit steeds een kans op plaatselijke uitbraken aanwezig, bijvoorbeeld door introductie van het virus vanuit het buitenland. Een lage incidentie kan hierdoor, paradoxaal genoeg, een gevaar voor de volksgezondheid betekenen (Termorshuizen et al, 1998). In verschillende landen zijn al grote uitbraken van hepatitis A geweest die hebben geleid tot een massaal vaccinatie programma (Kudo, 2010; Poovorawan et al, 2002). De grootste epidemie van hepatitis A die bekend is kwam door het verbruik van besmet zeevoedsel in Shanghai, China in 1988, waar meer dan 290,000 gevallen waren toe te kennen aan het eten van rauwe schelpdieren (Halliday et al, 1991). Het virus komt via de oropharynx in de maag en vervolgens in de darm terecht waarna het zich in de lever vermenigvuldigt. Via geïnfecteerde levercellen komt het virus in de leversinusoïden. Via de galgangen komt het weer in de darm terecht en verlaat het lichaam met de feces (Jeong et al, 2010; RIVM, 2009).

2.2 Klinisch beeld

Het klinische beeld van hepatitis A verloopt van asymptomatische infectie tot fulminante hepatitis. Bij meer dan 70% van de kinderen verloopt de infectie meestal zonder ziekteverschijnselen of als milde vorm, terwijl volwassenen bijna altijd symptomen hebben (80%). De acute ziekte kan ingedeeld worden in vier fasen, waarbij niet elk persoon symptomen hoeft te hebben. De fasen zijn: 1. incubatie periode, 2. prodromale symptomen (fase van voortekenen), 3. acute hepatitis en 4. periodieke of langdurige hepatitis. De incubatietijd is ongeveer 15 tot 45 dagen. Het virus is al aanwezig in feces, gal, bloed en lever vanaf de late incubatie periode. Ook de IgM anti-HAV antilichamen kunnen dan al worden aangetoond (zie figuur 1, Gujral et al, 2009).



Figuur 1; overzicht van beloop van HAV- infectie.

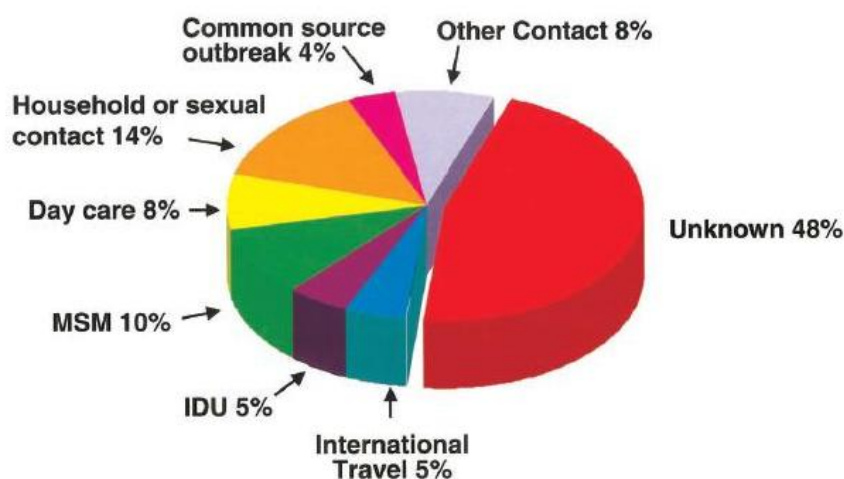
Het spreekt voor zich dat de patiënten die zichzelf nog gezond voelen in deze fase het meest besmettelijk zijn. De prodromale symptomen van acute virale hepatitis duren meestal 1 of 2 weken en gaan gepaard met niet-specifieke symptomen zoals griep, koorts, gebrek aan eetlust, misselijkheid en buikklachten. Vooral bij jonge kinderen beperkt de ziekte zich tot deze symptomen. Na enkele dagen kan geelzucht, donkere urine en soms kleurloze feces ontstaan. Vermoeidheid en vermagering komen vaak voor. Met name bij volwassenen is er soms een langdurige herstelperiode van maanden, gekenmerkt door moe- en lusteloosheid. De totale duur van de symptomatische ziekte is meestal drie maanden en soms wel zes maanden. Een tweede piek van geelzucht en ziekteverschijnselen kan enkele weken na herstel voorkomen. Dit is ongeveer in 10 tot 15% van de gevallen en het heeft geen consequenties voor de prognose. Een hepatitis A- infectie wordt nooit chronisch. Alle patiënten met een ongecompliceerde hepatitis A genezen uiteindelijk zonder restverschijnselen en na infectie zijn er levenslang beschermende antilichamen aanwezig. De frequentie van fulminante hepatitis A is sterk gerelateerd aan leeftijd (0,15% bij patiënten tussen de 0 en 4 jaar oplopend tot 0,25% bij patiënten tussen de 30 en 49 jaar en 2,7 % bij patiënten ouder dan 49 jaar) en daarom een groter wordend probleem in de Westerse landen (van Hattum et al, 1999; Kudo, 2010; RIVM, 2009).

3. Epidemiologie

Vroeger kwam hepatitis A bijna overal in de wereld endemisch op kinderleeftijd voor. Tegenwoordig slechts in landen in ontwikkeling, met slechte sanitaire voorzieningen en matige hygiëne. Sinds in de westerse wereld de hygiëne- omstandigheden sterk verbeterd zijn, is hepatitis A in dit deel van de wereld voornamelijk een sporadische en soms epidemische ziekte geworden. Epidemieën zijn gerelateerd aan matige hygiëne op plaatsen waar veel mensen samenkomen. Praktisch alle volwassenen in de derde wereld landen bezitten antistoffen. In de ontwikkelde landen bezit 70% van de volwassenen geboren voor 1950 antistoffen tegen het HAV, een teken van een doorgemaakte infectie en immuniteit. Daarna vindt er door de verbeterde sanitaire voorzieningen en hygiëne een sterke daling plaats. Jongvolwassenen hebben tegenwoordig een seroprevalentie van 5-10% (Conference report, 2010; Reijnders et al, 2009; RIVM, 2009).

3.1 Risicogroepen

Risicogroepen zijn gezinsleden, verzorgers van de zieken, kinderen in kindercentra en scholen. Verder is er nog een risicogroep die wordt afgekort als MSM (Men having Sex with Men), dit zijn homoseksuele mannen met onveilige wisselende contacten. Ook is er sprake van een verhoogd risico als er wordt gereisd naar landen waar hepatitis A endemisch is. Met name kinderen van allochtone ouders kunnen het virus verspreiden als ze terugkomen van hun geboorteland, zoals Marokko en Turkije en daar besmet zijn geraakt. Verder zijn er nog de drugsgebruikers, bij deze groep lijkt de besmetting eerder het gevolg van slechte hygiëne, dan van het delen van naalden en spuiten (Bruisten, 2007). Ook behoren werknemers die werkzaam zijn in de voedselbereiding tot de risicogroepen. Tijdens de voedselbereiding kan voedsel besmet worden, waardoor vervolgens weer andere mensen besmet kunnen worden. In gezondheidszorginstellingen kan dit leiden tot extra gezondheidsrisico's voor de patiënten. (Brooks et al, 2007; Gujral et al, 2009; RIVM, 2009). Risicogroepen van gerapporteerde gevallen zijn uitgezet in een taartdiagram in figuur 2 (Fiore, 2004). Hierin is te zien dat de meest gerapporteerde risicogroep (14%) komt door persoonlijk contact. Relatief weinig gevallen zijn gemeld door besmetting van voedsel of water, deze vallen onder 'common source outbreak'. Dit komt echter doordat sommige hepatitis A gevallen worden gemeld als persoonlijk contact of andere risicofactoren. Dit gebeurt wanneer een HAV geïnfecteerd persoon het voedsel besmet en vervolgens wordt dit besmette voedsel opgegeten door anderen. De verhouding van de gevallen door een infectie van besmet voedsel is onbekend, maar dit kan erg hoog zijn. Ongeveer 50% van de gerapporteerde patiënten met hepatitis A hebben een niet geïdentificeerde bron van infectie (Fiore, 2004; Keeffe, 2004).



Figuur 2; Gerapporteerde risico factoren onder personen met hepatitis A. IDU; injection drug use.

3.2 Prevalentie in Nederland

In het kader van de meldingsplicht werden er bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) het afgelopen decennium jaarlijks 600 tot 1200 gevallen van hepatitis A gemeld. Daarvan is 60% jonger dan 20 jaar. Men schat dat 30% van de klinische gevallen gemeld wordt. De geschatte incidentie in Nederland loopt uiteen van 0,2 tot 1,5/10.000 per jaar. In Nederland heeft 40% van de bevolking

geboren voor 1960 antistoffen. Het aandeel van scholen bij meldingen van epidemieën van hepatitis A bedraagt meer dan 80%. Het epidemisch patroon lijkt te veranderen van een piek na de zomer, wanneer kinderen van Marokkaanse of Turkse afkomst na een zomerverblijf in het geboorteland van de ouders een subklinische infectie oplopen en dit vervolgens verspreiden naar gezinsleden en medeleerlingen, naar een zich voortslepende verspreiding over het gehele jaar (secundaire transmissie van importhepatitis). In de afgelopen jaren blijkt gemiddeld 25% van de aangegeven gevallen van hepatitis A in Nederland in het buitenland besmet. Bij kinderen jonger dan vijftien jaar gaat het vrijwel altijd om kinderen van migranten die op vakantie zijn geweest in het land van herkomst van de ouders. Bij personen van vijftien jaar en ouder die HAV- infecties in het buitenland hebben opgelopen, gaat het meestal om reizigers naar (sub)tropische gebieden die voor vertrek niet zijn gevaccineerd. Het aantal patiënten dat jaarlijks vanwege de ernst van de klachten wordt opgenomen in het ziekenhuis schommelt rond de 125 (Bruisten et al, 2001; Reijnders et al, 2009; RIVM, 2009).

3.3 Mannen die seks hebben met mannen

Een duidelijke risicogroep vormt de populatie van mannen die seks hebben met mannen (MSM). De meeste mannen noemden oro- anale seksuele contacten in sauna's en darkrooms als mogelijke besmettingsbron. Onder MSM werden alleen virusstammen van genotype 1A gevonden. Ook in Marokko komen genotype 1A-stammen voor, maar de genotype 1A-virusstammen die onder reizigers circuleerden waren te onderscheiden van die welke gevonden werden bij MSM- patiënten. Toch werden er ook enkele gevallen van overstromen ('spill- over') gevonden van de MSM- stammen, zoals bijvoorbeeld bij een vrouw met hepatitis A die werkzaam was in een restaurant waarvan de MSM- kok ook hepatitis A had (Bruisten et al, 2007). In een studie in Nederland hebben wetenschappers de verspreidingspatronen van HAV bij reizigers en bij de MSM- populatie onderzocht. Reizigers bleken regelmatig, maar seizoensgebonden HAV- stammen te introduceren in Amsterdam, maar verdere verspreiding naar andere personen bleek zeer beperkt. Dit gold vooral voor genotype 1B, maar soms ook voor reisgerelateerde genotype 1A-stammen. In tegenstelling hiermee werd HAV in de MSM- populatie slechts af en toe geïntroduceerd; het betrof altijd genotype 1A en het virus verspreidde zich gedurende het hele jaar. Twee genotype 1A-stammen genaamd MSM 1 en MSM 2, circuleerden vrijwel onveranderd jarenlang (1987-2004) bij MSM- mannen en hun contacten. Deze virusstammen werden eerst in Amsterdam, vervolgens in heel Nederland en in heel Noordwest-Europa gevonden. Dit betekent dat er een langdurige endemische transmissie van hepatitis A is onder de MSM- populatie (Bruisten et al, 2007; Tjon et al, 2005).

3.4 Verspreiding in de wereld

Seroepidemiologische studies van HAV zijn in verschillende delen van de wereld gedaan. In figuur 3 is de prevalentie van anti-HAV wereldwijd te zien (Brooks et al, 2007). In dit stuk worden de gegevens per regio behandeld.

Latijns Amerika; Voorheen werd Latijns Amerika beschouwd als een gebied met hoge endemiciteit voor hepatitis A infectie, waarbij de meeste personen werden geïnfected in de kinderjaren. Er is recent een studie gedaan naar de seroepidemiologie in zes landen (Argentinië, Brazilië, Chili, Dominicaanse Republiek, Mexico en Venezuela). De hoogste prevalentie van anti-HAV is te vinden in Mexico (70%) en de Dominicaanse republiek (80%). De overige vier landen hadden allemaal ongeveer

dezelfde resultaten (ongeveer 50%). Deze data zijn voor een groep van 6-10 jaar. Bij de oudere groepen zijn er steeds meer geïnfecteerde personen. De grootste risicofactoren voor HAV infectie zijn gerelateerd aan water en eten. Deze studie toont aan dat er een shift van hoog naar gemiddelde endemiciteit van HAV infectie in heel Latijns Amerika is (Poovorawan et al, 2002; Tanaka, 2000).

Azië; De prevalentie van HAV infecties varieert in de landen van Azië. De landen met lage endemiciteit zijn Japan, Taiwan, Singapore en Hong Kong, de landen met gemiddelde endemiciteit zijn Indonesië, Thailand, Sri Lanka en Maleisië. Landen met hoge endemiciteit zijn India, China, Nepal, Bangladesh, Pakistan, Myanmar en de Filipijnen. Een review van de epidemiologie van HAV infectie van de laatste 20 jaar laat zien dat er een shift is in de prevalentie van antilichamen tegen HAV in Zuid-Oost Azië en China. Waarbij de endemiciteit verschuift van hoog naar gemiddeld en van gemiddeld naar laag (Barzaga, 2000). Aan het eind van de jaren 70 en begin jaren 80, is 85-95% van de populatie in ontwikkelde landen, zoals de Filipijnen, Korea, China en Thailand, anti-HAV positief in de leeftijd van 10-15 jaar. In vergelijking met 50% in Maleisië en Singapore is dit erg hoog. Er is echter de laatste 10 jaar een enorme verlaging in HAV infecties. Zo bijvoorbeeld in Singapore waar in 1975 nog de hele populatie ouder dan 30 jaar anti-HAV antilichamen had en in 1985 was het gedaald naar 50%. In 1991 hadden de 40 jarigen minder dan 50% anti-HAV antilichamen en bijna niemand van de 10 jarigen had antilichamen. Ook in Hong Kong laat een studie zien dat de seroprevalentie is gedaald. In 1978 was dit 45%, in 1987 17,1% en in 1989 nog maar 11,2%. Deze gegevens staven dat de shift van HAV epidemiologie in Zuid-Oost Azië en China lijkt op die in andere delen van de wereld (Poovorawan et al, 2002).



Figuur 3; De prevalentie van anti-HAV wereldwijd.

Afrika en het Midden Oosten; Er is erg weinig data over de endemiciteit van HAV infecties in Afrika en het Midden Oosten. Afrika wordt algemeen beschouwd als een regio met hoge endemiciteit van HAV infectie, waarbij de enige uitzondering Zuid-Afrika is. Als er gekeken wordt naar het Midden Oosten, is er in Qatar en de Verenigde Arabische Emiraten (grenst aan Saoedi-Arabië) een gemiddelde endemiciteit te vinden. Hier is 60% van de populatie jonger dan 20 jaar anti-HAV positief. In Saoedi-Arabië laten een aantal studies zien dat er een hoge prevalentie is, waarbij de meeste personen op jonge leeftijd zijn geïnfecteerd. Toch is er tussen 1989 en 1995 een verlaging van seroprevalentie van HAV antilichamen in kinderen tot 12 jaar. Deze data tonen aan dat er in Saoedi-

Arabië een shift is in het beeld van de endemiciteit van HAV infecties. Waarschijnlijk is dit ook in andere landen in het Midden Oosten (Poovorawan et al, 2002, Tufenkeji, 2000).

Oost Europa; De landen in Oost Europa kunnen, gebaseerd op het ziektecijfer van HAV infectie, ingedeeld worden in twee groepen. De ene groep bestaat uit Slowakije, Tsjechië, Polen en Bulgarije, waar al jaren hepatitis A gemiddeld endemisch is. De andere groep bestaat uit Litouwen, Letland, Rusland en Roemenië, die nu in een overgang zitten naar gemiddelde endemiciteit (Cianciara, 2000; Poovorawan et al, 2002).

3.5 Voedsel gerelateerde HAV infecties

HAV besmette schelpdieren zijn een grote oorzaak van voedsel gerelateerde uitbraken van hepatitis A, inclusief een paar uitbraken met meer dan duizenden gevallen (tabel 1, Fiore, 2004). Factoren die een rol spelen bij de besmetting van schelpdier gerelateerde uitbraken kunnen zijn, verkeerde of illegale schelpdier visserij vlakbij bronnen van rioolwater, verkeerde afvoer van rioolwater van vissersboten of olieplatformen vlakbij schelpdierbanken en gebruik van besmet water met feces om de levende schelpdieren in te dompelen (Halliday et al, 1999).

Hepatitis A uitbraken zijn ook geassocieerd met het gebruik van voedsel dat besmet is geraakt met HAV tijdens het kweken, oogsten, verwerking of verspreiding. Bijvoorbeeld HAV besmette bevroren aardbeien zorgden voor een uitbraak waarbij tenminste 262 personen in 5 staten besmet raakten (Hutin et al, 1999). De snelheid waarmee de besmetting zich verspreid is laag, waarschijnlijk omdat de besmetting alleen is gevonden in kleine porties in het verspreide voedsel. Verdere gevallen kunnen worden voorkomen door snelle epidemiologische identificatie van het besmette item en terugroeping van het product. Producten kunnen worden besmet door de handen van HAV geïnfecteerde werkers of kinderen op het veld, door contact met HAV besmet water tijdens irrigatie of het wassen, of tijdens het verwerkingsproces naar het verpakken. Het verwijderen van stelen door werkers in het veld tijdens het plukken kan een potentieel mechanisme zijn voor besmetting van aardbeien (Niu et al, 1992). Ook HAV besmette groene uien zorgen voor uitbraken. Groene uien vragen een extensieve behandeling tijdens het oogsten en bereiding voor het verpakken en krijgen geen verdere verwerking totdat ze het restaurant bereiken of het huis van de gebruiker, waar ze meestal rauw of gedeeltelijk gekookt worden geserveerd (Fiore, 2004; Wheeler et al, 2005).

De meest gerapporteerde oorzaak van de voedsel gerelateerde hepatitis A uitbraken zijn HAV geïnfecteerde personen die voedsel verkopen (zoals in een restaurant) of personen die het voedsel bereiden voor sociale evenementen (zoals een bruiloft). Eén enkele HAV geïnfecteerde persoon kan HAV overbrengen op tientallen of soms zelfs honderden personen. Deze personen die voedsel verkopen of bereiden hebben niet per se een hoger risico op hepatitis A vanwege hun beroep. Ze horen bij een bepaald volk, zoals jonge personen en personen met een lagere sociaal economische status, die een hogere incidentie van hepatitis A hebben in vergelijking met de rest van de bevolking (Fiore, 2004).

Tabel 1; Gegevens van geselecteerde uitbraken van hepatitis A geassocieerd met schelpdieren (Fiore, 2004).

Reference	Year	No. of infected persons	Implicated food	Location of cases	Source of implicated food	Suspected cause of contamination
[44]	1973	278	Oysters	Texas, Georgia	Louisiana	Untreated sewage from oil platforms and fishing boats
[45]	1981	132	Cockles	19 Boroughs in the United Kingdom	United Kingdom	Sewage discharged near shellfish beds
[46]	1988	61	Oysters	Alabama, Georgia, Florida, Tennessee, Hawaii	Florida	Harvest from unapproved oyster beds near sewage treatment plant
[47]	1988	292,301	Raw clams	Shanghai, China	Qi-Dong County, China	Untreated sewage discharged near shellfish beds
[19]	1996	5889	Mussels and clams	Puglia	Italy	Unknown
[48]	1997	444	Oysters	New South Wales, Australia	Wallis Lake, Australia	Untreated sewage
[49]	1999	184	Coquina clams	Spain	Peru	Unknown

4. Diagnose en behandeling

4.1 Serologie

De diagnose van een acute hepatitis A infectie berust op het aantonen van IgM- antistoffen tegen HAV bij een patiënt met bijbehorend klinisch beeld. IgM- antistoffen zijn 5 tot 10 dagen voor het optreden van symptomen detecteerbaar en blijven 4 tot 6 maanden aanwezig (Kudo, 2010). Dit is te zien in figuur 1. Bepaling van deze antistoffen bij contacten van een patiënt met een hepatitis A- virusinfectie kan aangeven of dit contact een mogelijke bron is of eventueel al was besmet door de index. Zo kan een nieuwe ring van risicopersonen in beeld komen, waarbij preventieve maatregelen genomen kunnen worden om te voorkomen dat in deze ring aanvullende hepatitis A- virusinfecties ontstaan. Vooral bij asymptomatisch verloop is er risico op verdere verspreiding. Kort na vaccinatie is de interpretatie van hepatitis A- serologie lastig, omdat niet altijd onderscheid kan worden gemaakt tussen het effect van vaccinatie of van een recente infectie. Bij serologieafname voorafgaand aan vaccinatie speelt dit uiteraard niet mee (Visser et al, 2009). Indien er IgM- antistoffen worden gevonden bij een patiënt zonder symptomen, kan dit duiden op een langere aanwezigheid van IgM- anti HAV na een reeds doormaakte infectie, een fout- positieve uitslag of een acute asymptomatische infectie (Dentinger, 2009; Reijnders, 2009). De aanwezigheid van IgG- anti HAV duidt op immuniteit voor HAV infecties en blijft levenslang aanwezig. Een nadeel van serologie is dat de bloedafname een invasief karakter heeft, met name bij kinderen is dit lastig (van Hattum, 1999; Visser et al, 2009).

4.2 PCR

In bepaalde studies hebben de onderzoekers gebruik gemaakt van de relatief nieuwe mogelijkheid om ontlasting te testen op aanwezigheid van hepatitis A- virus (Costa-Mattioli et al, 2002; Visser et al, 2009). Met behulp van een PCR kan in de feces van besmette personen viraal RNA worden aangetoond. Een PCR op feces heeft een aantal voordelen. Het is niet invasief, wat wel het geval is bij serologie. Bovendien is het niet mogelijk om met serologie onderscheid te maken tussen antilichamen van een eerdere vaccinatie of antilichamen van een oude infectie. Bij een PCR heeft eerdere vaccinatie geen invloed op de uitslag. Ook is het mogelijk dat bij besmette, symptomatische

personen de serologie nog niet positief is, maar een PCR wel al viraal RNA aantoonde. Door middel van een PCR kan de diagnose in deze gevallen eerder gesteld worden (Dentinger, 2009). Een ander voordeel van een PCR is dat het mogelijk is een sequentieanalyse uit te voeren, wanneer viraal RNA gedetecteerd is. Dit kan essentiële informatie opleveren, zoals de recente ontdekking (februari 2010) dat het cluster van hepatitis A- infecties verspreid door Nederland waarschijnlijk gerelateerd is aan een gezamenlijke voedselbron, namelijk semi- gedroogde tomaten (Petrignani, 2007). Daartegenover staat dat het een betrekkelijk nieuwe vorm van diagnostiek is waarvan de diagnostische eigenschappen, sensitiviteit en specificiteit nog niet geheel bekend zijn. Dit betekent dat het nog niet duidelijk is bij welke minimale virale RNA-load het virus nog in de feces kan worden aangetoond en hoe de virale RNA-load gerelateerd is aan besmettelijkheid. Ook is nog onduidelijk hoelang viraal RNA in feces kan worden aangetoond nadat iemand een infectie heeft doorgemaakt (hoewel er aanwijzingen zijn dat dit tot maanden na de doorgemaakte infectie kan zijn) of hoe snel het aantoonbaar is nadat iemand is besmet. Ook een PCR op serum is mogelijk. Echter, het exacte beloop van viraal RNA in bloed, ten opzichte van detecteerbaar viraal RNA in ontlasting en de antistoffen in bloed is nog onvoldoende bestudeerd. Dit moet dus in de toekomst verder worden onderzocht, zodat er een goede keuze kan worden gemaakt bij een uitbraak (van Hattum, 1999; Visser et al, 2009).

4.3 Sequentieanalyse

Met een sequentieanalyse van de PCR- producten kan er worden aangetoond of de sequentie van het virus overeenkomt met een sequentie van een virusstam die al bekend is. Ook kan er, als er meerdere uitbraken tegelijk zijn, worden bekeken of beide clusters aan elkaar gekoppeld zijn. Om de HAV- genotypen te definiëren, wordt de nucleotidesequentie van de VP3-VP1- en de VP1-P2A-regio's van het HAV genoom bepaald. Hiervan zijn tenminste zeven unieke HAV genotypen wereldwijd beschreven (Bruisten et al, 2001; Robertson et al, 1991, 1992). Vergelijking van de nucleotidesequentie met de sequenties uit andere studies die in een databank op het RIVM aanwezig zijn en met stammen uit een Europese databank levert het genotype of het subgenotype op. Bij meer dan 15% verschil in sequentie is sprake van een ander genotype, 1, 2 of 3, terwijl een genetische afstand van 5-15% een subgenotype oplevert, 1A of 1B. Sequentieanalyse wordt rechtstreeks uitgevoerd op de PCR- fragmenten (Bruisten et al, 2007; Visser et al, 2009).

4.4 Behandeling

Een acute HAV- infectie herstelt meestal spontaan en in de meeste gevallen is er geen sprake van een nasleep van de ziekte. Personen die de infectie hebben gehad, hebben daarna levenslange immuniteit voor de ziekte. De eventuele behandeling bestaat daarom slechts uit ondersteunende maatregelen. Bij een fulminant verlopende infectie is een levertransplantatie een laatste redmiddel (Dentinger, 2009; Reijnders, 2009).

5. Preventie

Het bepalen van de hygiëne, op persoonlijke tot bevolkingsschaal, is een belangrijke eerste stap voor de preventie van hepatitis A. De verbetering van de hygiënische omstandigheden heeft het voorkomen van hepatitis A reeds verminderd. Isolatie van een patiënt met hepatitis A heeft weinig invloed op de verspreiding. De virusexcretie start namelijk reeds twee weken voor het optreden van de eventuele symptomen. De patiënt is dus vaak al besmet voordat de diagnose gesteld wordt. Effectieve bescherming kan worden verkregen door passieve of actieve immunisatie (van Hattum et al, 1999).

5.1 Actieve en Passieve immunisatie

Actieve immunisatie met het geïnactiveerde vaccin tegen hepatitis A wekt bij vrijwel iedereen binnen twee weken antistoffen op. Serologische gegevens tonen aan dat personen die op initiële actieve vaccinatie reageren, in ieder geval tot 36 maanden na de eerste dosis tegen hepatitis A beschermd zijn. Wanneer na zes maanden een tweede dosis wordt gegeven biedt het vaccin voor minimaal vijftien jaar bescherming. Passieve immunisatie met gammaglobulinen kan bij patiënten met een immuundeficiëntie of ouderen de voorkeur hebben, indien de verwachting is dat niet snel genoeg of niet voldoende beschermende antistoffen gevormd zullen worden na actieve immunisatie. De dosering is afhankelijk van de concentratie van de specifieke antistoffen per ml in het product, het lichaamsgewicht van de te beschermen persoon en de gewenste duur van bescherming. Passieve immunisatie geeft direct bescherming; niet altijd tegen infectie, maar wel tegen de symptomen. Deze houdt, afhankelijk van de dosis, nog maanden aan (Reijnders, 2009; RIVM, 2009).

5.2 Vaccinatie

Vaccinatie wordt aangeraden voor speciale groepen of personen die een hoog risico lopen op hepatitis A infectie. Dit zijn reizigers naar gebieden waar hepatitis A gemiddeld of hoogendemisch is. Ook wordt dit aanbevolen bij werknemers in beroepen of branches waar er sprake is van een verhoogde achtergrondprevalentie, bijvoorbeeld in de riolering, of waterzuivering. Vaccinatie wordt ook aangeraden wanneer er sprake is van een verhoogde incidentie, bijvoorbeeld op een kinderdagverblijf, gezondheidszorginstellingen of basisscholen (RIVM, 2009). Verder wordt vaccinatie geadviseerd aan patiënten die bij besmetting met HAV een grotere kans hebben op een ernstig beloop. Dit betreft in het algemeen patiënten met een chronische leverziekte, stollingsstoornissen en patiënten die drager van het HIV- virus zijn (van Hattum et al, 1999; Poovorawan et al, 2002; Reijnders et al, 2009). Pre-expositieprofylaxe wordt gebruikt voor bijvoorbeeld reizigers naar risicogebieden, personen die vanwege hun beroep worden blootgesteld aan hepatitis A infectie of personen met chronische hepatitis B of C. Postexpositieprofylaxe is effectief wanneer het twee weken na blootstelling wordt toegediend. Dit wordt gegeven bij persoonlijk of seksueel contact met een besmet persoon (van Hattum et al, 1999; RIVM, 2009). Voor postexpositieprofylaxe was de klassieke methode om binnen twee weken immuunglobuline toe te dienen. Op basis van een recente studie waarbij het effect van het hepatitis A vaccin wordt vergeleken met immuunglobuline komt naar voren dat ze vergelijkbare efficiëntie hebben. Het vaccin heeft echter een aantal voordelen, zoals lange termijn bescherming en makkelijke toediening. Het vaccin heeft dus sinds 2007 de voorkeur boven immuunglobuline (Jeong et al, 2010; Kudo, 2010).

6. Conclusie

Hoe is het mogelijk dat er in Nederland nog steeds hepatitis A uitbraken zijn, ondanks verschillende maatregelen, is het eerste gedeelte van de onderzoeksvraag. Hepatitis A kan door verschillende factoren worden verspreid. Een hepatitis A infectie kan opgelopen worden door het eten van besmet voedsel, zoals schelpdieren, groene uien en semi- gedroogde tomaten. Ook door het reizen naar landen waar hepatitis A hoogendemisch is, door de slechte sanitaire voorzieningen en matige hygiëne, kan de infectie worden opgelopen. Verder is er nog een risicogroep van homoseksuele mannen met onveilige wisselende contacten.

De verspreiding van voedsel gerelateerde hepatitis A infecties kan worden verminderd door verbeterde hygiëne als het gaat om voedselproductie en geïnfecteerde personen die voedsel verkopen of bereiden. Ook moeten deze personen preventief worden ingeënt. Bovendien moet onderzocht worden waarom bepaalde producten, zoals aardbeien, groene uien en semi- gedroogde tomaten in het speciaal neigen naar besmetting en hoe de producten besmet raken. Afhankelijk van de resultaten van dit onderzoek kunnen er maatregelen worden getroffen.

In de afgelopen jaren blijkt gemiddeld 25% van de aangegeven gevallen van hepatitis A in Nederland in het buitenland besmet. Bij kinderen jonger dan vijftien jaar gaat het vrijwel altijd om kinderen van migranten die op vakantie zijn geweest in het land van herkomst van de ouders. Bij personen van vijftien jaar en ouder die HAV- infecties in het buitenland hebben opgelopen, gaat het meestal om reizigers naar (sub)tropische gebieden die voor vertrek niet zijn gevaccineerd. Het aantal patiënten dat jaarlijks vanwege de ernst van de klachten wordt opgenomen in het ziekenhuis schommelt rond de 125. Om dit aantal te verminderen blijven campagnes voor vaccinatie tegen hepatitis A van reizigers, inclusief kinderen, naar landen waar hepatitis A hoogendemisch is, noodzakelijk. Eigenlijk zou het verplicht moeten zijn voor deze risicogroepen. Wanneer deze personen verplicht worden gevaccineerd kan op deze manier een groot deel van de hepatitis A gevallen worden voorkomen en uiteindelijk misschien helemaal verdwijnen.

Als laatste factor voor de verspreiding van hepatitis A is de risicogroep van homoseksuele mannen met onveilige wisselende contacten. Aangezien niet iedereen voor homoseksualiteit uitkomt, is vaccinatie van deze groep moeilijk te realiseren. Toch blijven ook hier campagnes voor vaccinatie noodzakelijk.

Het tweede gedeelte van de onderzoeksvraag is of de diagnostiek van deze hepatitis A uitbraken helpt bij preventie en voor bronopsporing. Er zijn een aantal redenen om de diagnostiek van hepatitis A ruimer in te zetten dan de richtlijn die momenteel door de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) is opgezet. De eerste reden is dat de omvang van de besmetting eerder kan worden vastgesteld. Doordat kinderen meestal het virus asymptomatisch verspreiden, komt de ziekte pas aan het licht als een volwassene ziek wordt. Op dat moment is de mate van verspreiding al groter. Door middel van serologie of PCR kan de diagnose eerder gesteld worden. Ook kan er door middel van een sequentieanalyse een epidemiologische link worden gelegd of juist worden uitgesloten. Hierdoor kan beter en sneller de bron worden geïdentificeerd. In sommige gevallen is het onderzoeken op een hepatitis A infectie bij contacten van een patiënt met hepatitis A van toegevoegde waarde. Dit geldt met name als er sprake is van een onduidelijke bron of indien de consequenties van een positieve uitslag groot zijn. Door vaccinatie kan verdere verspreiding worden voorkomen.

Zowel serologisch onderzoek als PCR op feces of serum behoren tot de mogelijkheden van het onderzoek. Aan beide mogelijkheden zijn voor- en nadelen verbonden. Aan de ene kant zijn de eigenschappen van serologie afname beter gedefinieerd en het is goedkoper dan PCR. Aan de andere kant is dit onderzoek invasief en kan er geen onderscheid worden gemaakt tussen antilichamen van een eerdere vaccinatie of antilichamen van een oude infectie. Bij PCR is dit niet het geval en bovendien kan de diagnose eerder gesteld worden. Een nadeel van PCR is dat het nog verder onderzoek nodig heeft naar sensitiviteit, specificiteit en bruikbaarheid.

De auteur van dit onderzoek is het eens met de conclusies uit de wetenschappelijke artikelen. Er zijn verschillende factoren die invloed hebben op de verspreiding van hepatitis A. Door nog betere hygiëne, beter begrip, verplichte vaccinatie en campagnes kan een groot deel van de hepatitis A gevallen worden voorkomen. Uiteindelijk bestaat er een kans dat hepatitis A, net als polio, helemaal wordt uitgeroeid in Nederland. Een ruimere diagnostiek geeft inzicht in de epidemiologie van hepatitis A infecties in Nederland en bovendien kan het werkelijk helpen bij bronopsporing en preventie van hepatitis A. Hoe sneller de bronopsporing, hoe minder kans op verspreiding van het virus en uiteindelijk dus ook minder kans op fulminante hepatitis. Wanneer er meer onderzoek is gedaan naar de eigenschappen van een PCR op feces en serum en dit valt positief uit, zou deze methode de voorkeur moeten krijgen boven een serologie afname. De voordelen van een PCR, zoals hierboven beschreven, zijn dan groter.

7. Referenties

1. Barzaga BN. 2000. Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. *Vaccine*. 18 (Suppl. 1):S61–4.
2. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. (2007). *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. (24^e editie). USA. Appleton & Lange.
3. Bruisten SM, Steenbergen JE, Pijl AS, Niesters HG, van Doornum GJ en Coutinho RA. 2001. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, the Netherlands. *J Med Virol*. 63(2):88-95.
4. Bruisten SM, Tjon GM, van den Hoek JA, Wijkmans CJ, Götz HM en Coutinho RA. 2007. Moleculaire epidemiologie van hepatitis A in Nederland; het nut van het typeren van geïsoleerde virusstammen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 151:2779-86.
5. Cianciara J. 2000. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine*. 18 (Suppl. 1):S68–70.
6. Conference report. 2010. Hepatitis A and E: Update on prevention and epidemiology. *Vaccine*. 28: 583–588.
7. Costa-Mattioli M, Monpoeho S, Nicand E, Aleman MH, Billaudel S en Ferré V. 2002. Quantification and duration of viraemia during hepatitis A infection as determined by real-time RT-PCR. *Journal of Viral Hepatitis*. 9:101-6.
8. Dentinger CM. 2009. Emerging infections: hepatitis A. *Am J Nurs*. 109(8): 29-33.
9. Fiore AE. 2004. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis*. 38(5):705-15.
10. Gujral H en Collantes RS. 2009. Understanding Viral Hepatitis: A guide for primary care. *The Nurse Practitioner*. 34(12): 23-31.
11. Halliday ML, Kang L, Zhou T et al. 1991. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *The Journal of Infectious Diseases*. 164:852–9.
12. van Hattum J, Chen XQ. 1999. Hepatitis A: infection, detection, vaccination and immunity. *The Netherlands Journal of Medicine*. 55:142–150.
13. Hoendermis B, Vlaspolder F en Bruisten SM. 2007. Hepatitis A uitbraak: altijd te laat? *Infectieziektenbulletin*. 18(8):269-272.
14. Hutin YJF, Pool V, Cramer EH, et al. 1999. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. *N Engl J Med*. 340:595–602.
15. Jeong S, Lee H. 2010. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirology*. 53:15–19.
16. Keeffe EB. 2004. Occupational risk for hepatitis A: a literature-based analysis. *J Clin Gastroenterol*. 38(5):440-8.

17. Kudo M. 2010. Viral Hepatitis A to E: An Update in 2010. *Intervirology*. 53:5–9.
18. Lu J, Zhou Y, Lin X et al. 2009. General Epidemiological Parameters of Viral Hepatitis A, B, C, and E in Six Regions of China: A Cross-Sectional Study in 2007. *PLoS ONE*. 4(12):e8467.
19. Niu MT, Polish LB, Robertson BH et al. 1992. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *The Journal of Infectious Diseases*. 166: 518–24.
20. Petrignani M. 2007. Landelijke ondersteuning voor bestrijding van hepatitis A m.b.v. sequentieanalyse. GGD Zuid-Holland West. 10.
21. Poovorawan Y, Chatchatee P en Chongsrisawat V. 2002. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 17 (Suppl.): S155–S166.
22. Reijnders JG, Janssen HL. (2009). *Leverziekten*. Bohn Stafleu Van Loghum.
23. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B et al. 1992. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*. 73:1365-77.
24. Robertson BH, Khanna B, Nainan OV, Margolis HS. 1991. Epidemiologic patterns of wild-type hepatitis A virus determined by genetic variation. *The Journal of Infectious Diseases*. 163:286±292.
25. RIVM. 2009. Hepatitis A. [12 paragrafen]. *Infectieziekten A-Z*. Beschikbaar: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/HepatitisA/index.jsp>
26. Tanaka J. 2000. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 18 Suppl 1:S57-60.
27. Termorshuizen F, van de Laar MJ. 1998. De epidemiologie van hepatitis A in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 142:2364±2368.
28. Tjon GM, Wijkmans CJ, Coutinho RA, Koek AG, van den Hoek JA, Leenders AC, Schneeberger PM en Bruisten SM. 2005. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Noord-Brabant, the Netherlands. *J Clin Virol*. 32:128-136.
29. Tufenkeji H. 2000. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. *Vaccine*. 18 (Suppl. 1): S65–7.
30. Visser O, Rump BO, Petrignani M, Vennema H, te Wierik MJ, Fanoy EB. 2009. Diagnostiek bij hepatitis A-clusters brengt verspreiding in kaart. *Infectieziektenbulletin*. 20(6) 201-206.
31. Warren Levinson. (2008). *Review of Medical Microbiology & Immunology*. (10e editie). USA. Appleton & Lange.
32. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL et al. 2005. An Outbreak of Hepatitis A Associated with Green Onions. *N Engl J Med*. 353(9):890-7.