



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING – HEPATITIS A

Basistekst: LCI/GR 07.2003, Laatste wijziging 08.2021 –
Vlaamse versie, laatste wijziging 07/2025

Versiebeheer

Oktober 2019:

- Integratie van tijdslijn ziekteverloop

Mei 2022:

- Diagnostiek: details over analyses via de speekseltest en interpretatie van de speekseltest na vaccinatie. Toevoeging van mogelijkheid tot genotypering indien cluster.
- Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten: toevoeging <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/maatregelen-fecaal-orale-overdracht>

Juli 2025:

- Actualisatie van ziekteverschijnselen, risicofactoren inclusief zwangerschap, besmettingsweg
- Besmettelijke periode aangepast naar 2 weken vóór (voorheen 1 week) tot 1 week na begin icterus/koorts; geen impact op contactmaatregelen (blijft 1 week vóór tot 1 week na)
- Diagnostiek: toevoeging van IgM bepaling in speeksel (validatie door NRC, Sciensano 2024)
- Brononderzoek en contactonderzoek: actualisatie en toevoegen van screenen in kindercollectiviteiten als bron ongekend
- Toevoegen link advies VVWJ voor beleid in scholen bij melding van een hepatitis A

December 2025

- Inclusie isolatie advies in zorginstellingen (8.3)

**DEPARTEMENT
ZORG**

departementzorg.be

INHOUD

1	ALGEMEEN	4
2	ZIEKTE	4
2.1	Verwekker	4
2.2	Pathogenese	4
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	Ziekteverschijnselen	5
2.5	Verhoogde kans op ernstig verloop	5
2.6	Immuniteit	6
3	DIAGNOSTIEK	6
3.1	Microbiologische diagnostiek	6
3.1.1	Indirect	6
3.1.2	Direct	7
3.1.3	Typering voor bron- en contactonderzoek	7
4	BESMETTING	7
4.1	Reservoir	7
4.2	Besmettingsweg	7
4.3	Besmettelijke periode	8
4.4	Besmettelijkheid	9
5	VERSPREIDING	10
5.1	Risicogroepen	10
5.2	Verspreiding in de wereld	11
5.3	Voorkomen in België	11
6	BEHANDELING	11
7	PRIMAIRE PREVENTIE	12
7.1	Immunisatie	12
7.1.1	Actieve immunisatie	12
7.1.2	Passieve immunisatie	12
7.2	Algemene preventieve maatregelen	12
8	MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	13
8.1	Bronopsporing	13
8.2	Contactonderzoek	14
8.3	Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	14
8.4	Profylaxe	16
8.4.1	Pre-expositieprofylaxe of vaccinatie	16
8.4.2	Postexpositieprofylaxe of randvaccinatie	16
8.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	17

9	OVERIGE ACTIVITEITEN	17
9.1	Meldingsplicht	17
9.2	Inschakelen van andere instanties	18
9.3	Andere protocollen en richtlijnen	18
9.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en Informatiemateriaal	18
9.5	Literatuur	18

1 ALGEMEEN

De eerste beschrijving van goedaardige besmettelijke geelzucht wordt toegeschreven aan Hippocrates, maar reeds in het China van enkele duizenden jaren geleden werd melding gemaakt van de ziekte. Paus Zacharias schreef in 751 na Christus aan de heilige Bonifatius dat sommige vormen van geelzucht besmettelijk waren en dat het derhalve verstandig was zieken af te sonderen van gezonden. McDonald suggereerde in 1918 voor het eerst een virus als etiologisch agens. Blumer vond in 1923 dat met name jonge adolescenten en kinderen door de ziekte getroffen werden. Er waren in deze tijd epidemieën van geelzucht die verband hielden met de toediening van bloed of serum. Er bleek een verschil te zijn tussen besmettelijke hepatitis en serumhepatitis. MacCallum stelde in 1947 voor de ziekten hepatitis A en B te noemen. In de jaren zestig leverden Krugman et al. het bewijs voor het bestaan van twee klinisch, epidemiologisch en immunologisch verschillende infectietypen. Feinstone herkende in 1973 het virus onder de elektronenmicroscop. De verdere identificatie van het virus luidde een nieuw tijdperk van onderzoek in, hetgeen geresulteerd heeft in vermeerdering van het virus in een celcultuur, moleculaire clonering en sequentie-analyse van het virale genoom. Daardoor konden er effectieve vaccins tegen hepatitis A ontwikkeld worden, die in de periode 1990 – 1995 beschikbaar zijn gekomen.

2 ZIEKTE

2.1 VERWEKKER

Het hepatitis A-virus (HAV) is een RNA-virus uit de familie Picornaviridae (waaronder ook de enterovirussen vallen). Het virus heeft twee vormen: een ‘naakte’ vorm, zonder envelop (HAV virions) en een vorm waarbij het virus met een quasi envelop wordt omsloten (eHAV) (Feng 2013). Beiden verhogen de virulentie van het virus door enerzijds een verbeterde transmissie en anderzijds door bescherming tegen neutraliserende antistoffen (Lemon 2019). Het virus is thermostabiel (Barrett 1997).

2.2 PATHOGENESE

Net als bij de andere enterovirussen komt het virus via de mond in de maag en vervolgens in de darm terecht waarna het zich in de lever vermenigvuldigt. Via geïnfecteerde levercellen komt het virus in de leversinusoiden. Via de galgangen komt het weer in de darm terecht en verlaat het lichaam met de feces. De hepatitisverschijnselen worden slechts ten dele veroorzaakt door een direct cytopathogeen effect van het virus. Aangetoond is dat de nadruk meer ligt op immunologische mechanismen zoals neerslaan van immuuncomplexen en verlaagd serumcomplement. Het is vooralsnog onduidelijk of levercelbeschadiging geactiveerd wordt door humorale of celgemedieerde immuniteit (Pintó et al. 2021).

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode bedraagt twee tot zeven weken met een gemiddelde duur van ongeveer 28 dagen (Czumbel et al. 2018).. De incubatieperiode is afhankelijk van de grootte van het inoculum: hoe groter het inoculum des te korter de incubatieperiode. (Istre 1985).

2.4 ZIEKTEVERSCIJNSELEN

Het percentage symptomatische infecties neemt toe met de leeftijd (bij kinderen jonger dan vijf jaar verloopt de meerderheid van de infecties asymptomatisch). Vanaf 5 jaar is het percentage met verschijnselen 75% of meer. Vermoeidheid en vermagering komen vaak voor, naast malaise, verminderde eetlust, misselijkheid, diarree, koorts en buikpijn ([WHO 2022](#)). Jeuk ten gevolge van cholestase wordt bij minder dan de helft van de symptomatische patiënten gezien. De symptomen duren meestal minder dan 2 maanden, hoewel 10-15% langdurig klachten dan wel recidiverende ziekte gedurende 6 maanden heeft (Glikson 1992, Koff 1992). Deze periode wordt gekenmerkt door moeheid en lusteloosheid, daarnaast is vaak sprake van intolerantie voor vet, alcohol en tabak. Een hepatitis A-virusinfectie wordt nooit chronisch.

Er worden vijf klinische patronen herkend (Lemon et al. 2018):

1. Een asymptomatische HAV-infectie, meestal bij kinderen jonger dan vijf jaar;
2. Een symptomatische HAV-infectie, waarbij donkere urine en soms 'stopverfkleurontlasting', vaak gepaard met of gevolgd door icterus (geelzucht);
3. Cholestatische hepatitis, gekarakteriseerd door jeuk, aanhoudend verhoogde leverwaarden (AF, γ GT, bilirubine) en gewichtsverlies;
4. Recidiverende/bifasische hepatitis A-infectie met terugkerende klinische, biochemische en virologische markers van een acute hepatitis A-infectie na een initieel herstel;
5. Fulminante hepatitis, die spontaan kan herstellen, maar waarbij vaker een levertransplantatie nodig is.

Cholestatische hepatitis (gedurende > 4 weken) en recidiverende hepatitis (treedt meestal < 3 weken op) komen voor bij respectievelijk 5-7% en tot 12% van de patiënten met hepatitis A (Shin 2018, Glikson 1992). Het optreden van een fulminante hepatitis is zeldzaam. Voor een uitgebreidere bespreking van de klinische verschijnselen (waaronder extrahepatische manifestaties) wordt verwezen naar recente reviews (bijvoorbeeld Gholizadeh et al. 2023 of over kinderen Murlidharan et al. 2022).

De meeste patiënten met hepatitis A genezen uiteindelijk zonder restverschijnselen. De case fatality rate van hepatitis A is laag en neemt toe met de leeftijd (0,3-1,8%) (Kiyohara 2023).

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG VERLOOP

Algemeen

- > Personen met pre-existente chronische leverafwijkingen (Hofmeister 2021)
- > Personen met chronische ziekten (diabetes mellitus en hartenvaatziekten) (Hofmeister 2021)
- > Personen > 40 jaar hebben een verhoogde kans op ziekenhuisopname (Collier 2015), gezien ernstige hepatitis (afwijkende protrombinetijd) (Lee 2015) en verhoogd risico op overlijden (Chen 2016).
- > Personen met hiv (gezien vaak een bijkomende leverziekte) (Koziel 2007, Lin 2017)

Er is weinig literatuur over een verhoogd risico op complicaties bij immuungecompromitteerden, behoudens een retrospectieve studie van Cheungpasitporn (2020) waarbij het hebben van een niertransplantatie geassocieerd was met een verlengde IC(Intensive care)-opnameduur en leverfalen.

Zwangerschap

Er zijn geen aanwijzingen dat een infectie met hepatitis A bij zwangere vrouwen ernstiger verloopt dan bij anderen. Hoewel HAV bij de moeder tijdens de zwangerschap in het algemeen niet geassocieerd is met ernstige zwangerschapsuitkomsten, is er een beperkt aantal studies dat een verhoogd risico laat zien op complicaties als placentaloslatie, preterm bevallingen (met name bij infectie in het tweede en/of derde trimester) en vroegtijdige breking van de vliezen (Chaudhry 2015, Cho 2013, Elinav 2006, Terrault 2020).

2.6 IMMUNITEIT

De immuunrespons bestaat uit de vorming van hepatitis A-specifieke IgM-antistoffen, die detecteerbaar zijn vanaf het moment van het optreden van ziekteverschijnselen en die gevonden kunnen worden tot zes maanden na besmetting. Kort na het ontstaan van hepatitis A-specifieke IgM-antistoffen worden IgG-antistoffen gevormd.

Doorgemaakte infectie leidt tot levenslange immuniteit. Herinfectie is voor zover bekend niet beschreven. Vaccinatie leidt in principe tot levenslange immuniteit, hoewel de antistoffen over de jaren af kunnen nemen (Verhoef L. et al, 2011).

3 DIAGNOSTIEK

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

3.1.1 Indirect

De diagnose hepatitis A infectie berust op de detectie van hepatitis A-specifieke IgM-antistoffen op serum of speeksel. Detectie van IgM op speeksel werd in 2025 gevalideerd door het Nationaal Referentiecentrum (NRC), Sciensano. Meestal wordt gebruik gemaakt van capture radio immunoassays (RIA) of enzym immunoassays (EIA).

IgM-antistoffen kunnen reeds vóór het begin van de symptomen aanwezig zijn en zijn doorgaans goed aantoonbaar bij symptomatische patiënten (De Almeida Pondé, 2017; Pinto, 2012; UpToDate Graphic, 2019). Het verdwijnen van de IgM-antistoffen kan maanden duren (De Almeida Pondé, 2017).

Het stellen van een diagnose op basis van een IgM-respons alleen kent risico's, omdat de sensitiviteit en specificiteit van een test zelden 100% zijn en de IgM-respons niet bij elke patiënt hetzelfde verloopt (De Almeida Pondé, 2017). Het kan daarom in voorkomende gevallen van belang zijn om een vervolgmmonster te testen op HAV-IgM- en IgG-antistoffen, om te kijken of er serologische dynamiek optreedt, of aanvullende moleculaire diagnostiek te verrichten. De aanwezigheid van IgG-antistoffen tegen HAV parallel aan de IgM-respons ondersteunt de diagnose.

De IgG-antistoffen blijven levenslang aanwezig en correleren met immuniteit tegen HAV. Serologisch kan echter na de acute fase geen onderscheid worden gemaakt tussen immuniteit verworven door natuurlijke infectie en die door vaccinatie.

De immuunrespons veroorzaakt door vaccinatie bereikt een veel lagere titer (< 9.000 IU/ml) dan bij natuurlijke infectie en kan daardoor niet gedetecteerd worden via de speekseltest. De Igtotaal bepaald in de speekseltest kan geen onderscheid maken tussen mensen die nooit in contact geweest zijn met hepatitis A en diegenen die gevaccineerd werden tegen hepatitis A, tenzij zeer recent gevaccineerd. Een positief speekselresultaat voor totale antistoffen voor hepatitis A betekent dat de persoon op een natuurlijke wijze

geïnfecteerd is. Personen die een natuurlijke HAV infectie hebben doorgemaakt blijven positief in het speeksel omdat de opgebouwde antistof titer tot 10.000 maal hoger is als gevaccineerde personen [bron: NRC hepatitis A, Sciensano, april 2022].

3.1.2 Direct

Het virus zelf kan worden aangetoond via PCR op feces, speeksel of serum. HAV-RNA is detecteerbaar van ongeveer twee weken vóór tot acht à tien weken na het begin van de symptomen in feces, en van twee weken vóór tot vier à zes weken na de eerste ziektedag in serum en speeksel (Kuan-Yin Lin, 2017; Pinto, 2012; UpToDate Graphic, 2019). De kans op detectie is het grootst in de periode van twee weken vóór tot vier weken na de ziektedag. Langduriger uitscheiding is beschreven (Kuan-Yin Lin, 2017).

PCR kan nuttig zijn om een infectie in een vroeg stadium aan te tonen, wanneer de IgM-respons nog niet is ingezet of slechts zwak positief (grijze zone) is. Een andere optie is om een vervolgstaal af te nemen na 1 à 2 weken. Het kan ook worden ingezet om fout-positieve IgM-resultaten te weerleggen en bij het opsporen van asymptomatische infecties tijdens een uitbraak. Serum dat positief test op HAV-IgM kan worden opgestuurd voor moleculaire typering.

3.1.3 Typering voor bron- en contactonderzoek

Typering van HAV kan zinvol zijn bij bron- en contactonderzoek in het kader van uitbraken. HAV-typering kan in het referentielaboratorium.

Referentielaboratorium:

Sciensano

Engelandstraat 642

1180 Brussel

T 02 373 32 97

[Sciensano & Hepatitis A, B, C, D en E | sciensano.be](https://www.sciensano.be)

4 BESMETTING

4.1 RESERVOIR

Het maagdarmkanaal van de mens.

4.2 BESMETTINGSWEG

Direct

Fecaal-oraal, door nauw persoonlijk contact met een geïnfecteerd persoon. Hieronder valt ook transmissie via seksueel (oro-anaal) contact.

Bij anti-HAV IgM-positieve patiënten is HAV-RNA in serum (67,6%), ontlasting (52,3%), speeksel (8,7%) en urine (12,3%) aangetoond (Joshi, 2014). In een andere studie was viraal RNA bij ca. 50% van de patiënten in speeksel aantoonbaar, zij het in veel lagere concentraties dan in feces (Amado Leon et al. 2015). De literatuur levert helaas geen informatie over eventuele besmettelijkheid van RNA-positief speeksel voor derden.

Aantonen van viraal RNA betekent niet zonder meer dat er sprake moet zijn van besmettelijkheid, maar besmettelijkheid kan ook niet worden uitgesloten.

Indirect

Via verontreinigd water, al dan niet in ijsvorm, dranken zoals melk en vruchtensap, met gecontamineerd water bewerkt voedsel, of ongewassen en/of ongekookt voedsel. Vooral schaal- en schelpdieren die grote hoeveelheden water filteren en zich aldus voeden met organisch materiaal. Maar ook ingevroren, met HAV gecontamineerde producten kunnen langdurige en geografisch wijdverspreide voedseluitbraken veroorzaken (Bellou 2013, Chatziprodromidou 2018, Enkirch, 2018, Severi 2015, Takuissu 2023). Transmissie kan ook plaats vinden via besmette voorwerpen en oppervlakken, bijvoorbeeld via seksspeeltjes/-attributen.

Iatrogeen

Besmetting via bloedtransfusie is mogelijk tijdens de viremische fase, maar komt slechts zelden voor. Dit is waarschijnlijk te verklaren door de afwezigheid van chronisch dragerschap, dat geïnfecteerde volwassenen vaak symptomatisch zijn en door de anti-HAV-immuniteit bij donors en ontvangers (Gallian 2018).

Verticale overdracht

Intra-uteriene transmissie van moeder op kind is in de literatuur zelden beschreven. Moedermelk kan anti-HAV-antilichamen (IgG en IgM) en HAV-RNA bevatten. Alhoewel HAV-RNA kan worden gedetecteerd in moedermelk van moeders met een acute hepatitis A-infectie, zijn er geen aanwijzingen dat het geven van borstvoeding bijdraagt aan de transmissie van HAV naar het kind (Daudi 2012).

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Er is slechts weinig (recente) literatuur over de duur van de besmettelijkheid bij infectie met HAV. De besmettelijke periode duurt van twee weken vóór tot een week na het begin van de icterus of koorts. De duur van deze periode is bepaald op basis van een aantal oude, kleinschalige experimentele- en epidemiologische studies (Ward 1958, Krugman 1959, Batten 1963, Rakela 1977, Mao 1980). Voor de maatregelen ten aanzien van contacten blijft echter een periode gelden van 1 week vóór tot 1 week na het begin van de icterus/koorts, zie het hoofdstuk Maatregelen. Ook personen met een asymptomatische of subklinische infectie zijn besmettelijk, de besmettelijke periode is bij hen echter niet op klinische gronden vast te stellen.

Uitscheiding van HAV in feces

Uitscheiding van HAV-RNA in feces is aangetoond van 3 tot 10 dagen vóór het begin van de klachten (koorts of icterus) tot ruim 80 dagen en soms langer na het begin van de klachten en meestal niet korter dan circa 50 dagen. De grootste mate van virusexcretie bestaat kort voor het uitbreken van de icterus (tot 10^8 RNA-kopieën per ml feces). De hoeveelheid virus neemt daarna af. Het is onbekend in hoeverre deze lagere aantallen viruskopieën nog in staat zijn anderen te infecteren.

Tijdens een HAV-uitbraak in een weeshuis scheidden 3 symptomatische en 5 asymptomatische kinderen virus-RNA uit tot maximaal 90 dagen (follow-up-periode 120 dagen; Hundekar et al. 2015). Tjon et al. (2006) lieten zien dat HAV-RNA aantoonbaar is in de feces gedurende een mediane periode van 81 dagen na het begin van de symptomen, met een maximum van 127 dagen. Waarschijnlijk is er na de empirisch bepaalde periode van een week na begin van de icterus (of koorts) (vrijwel) geen sprake meer van besmettelijkheid.

Recidiverende hepatitis A (relapse)

Over de immunologie en de besmettelijkheid van recidiverende hepatitis A is bijna niets gepubliceerd. Bij recidiverende hepatitis A kan na een periode van remissie opnieuw HAV-RNA in de ontlasting worden aangetoond (Sjogren 1987) en is er tevens bij sommige patiënten mogelijk sprake van besmettelijkheid voor anderen (Tanno 1988). Bij een deel van de patiënten met recidiverende hepatitis A kon tijdens de relapse HAV-RNA in het serum worden aangetoond (Glikson 1992).

Personen met hiv

Bij personen met een hivinfectie blijft HAV-RNA langer aantoonbaar in het serum en feces. Ida et al. vonden in hun onderzoek (N=37 personen met hepatitis A) dat bij personen met een hiv-1-infectie (CD4 171-716; 60% antiretrovirale behandeling) de virale load in serum bij het begin van de klachten hoger was en de periode van de viremie langer, vergeleken met patiënten zonder hivinfectie. In een case report werd beschreven dat in serummonsters van een man met hiv-1-infectie tot 256 dagen na het klinisch begin HAV-RNA werd gedetecteerd (Costa-Mattioli 2002). Ishizaka et al (2021) vonden bij vijf herhaaldelijk bemonsterde patiënten met hiv en acute hepatitis A-infectie dat bij alle vijf 100 dagen na het klinische begin hun feces positief testten op HAV-RNA; één van hen was nog positief tot dag 168.

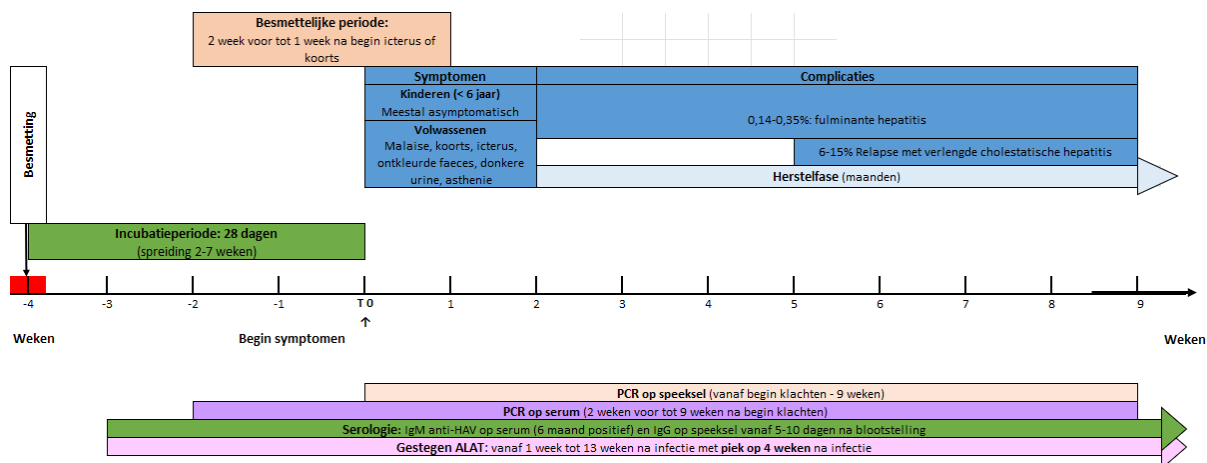
De diagnose HAV-infectie kan worden gesteld op basis van de detectie van HAV-specifieke IgM-antistoffen. Hiervoor wordt meestal gebruik gemaakt van geautomatiseerde enzym-immunoassays. Deze IgM-antistoffen kunnen al voor de eerste ziektedag gevormd worden en zijn bij klachten over het algemeen goed aantoonbaar (De Almeida Pondé, 2017; Pinto, 2012; UpToDate Graphic, 2019). Het verdwijnen van de IgM-antistoffen kan maanden duren (De Almeida Pondé, 2017). Het ontstaan van een HAV-specifieke IgG-respons parallel aan de IgM-respons ondersteunt de diagnose. De IgG-antistoffen blijven levenslang aanwezig en correleren met immuniteit tegen HAV. Er kan serologisch geen onderscheid gemaakt worden tussen immuniteit ontstaan ten gevolge van een doorgemaakte infectie en ten gevolge van vaccinatie.

Het stellen van een diagnose op basis van een IgM-respons alleen kent risico's, omdat de sensitiviteit en specificiteit van een test zelden 100% zijn en de IgM-respons niet bij elke patiënt hetzelfde verloopt (De Almeida Pondé, 2017). Het kan daarom in voorkomende gevallen van belang zijn om een vervolgmonster te testen op HAV-IgM- en IgG-antistoffen, om te kijken of er serologische dynamiek optreedt, of aanvullende moleculaire diagnostiek te verrichten (zie Directe diagnostiek).

4.4 BESMETTELIJKHEID

Het HAV blijft in opgedroogde feces tenminste twee weken infectieus. In vier weken tijd verliest het slechts met mate (honderdmaal) zijn besmettelijkheid bij kamertemperatuur. Het blijft vele jaren infectieus bij -20°C (McCaustland KA, 1982).

4.5 TIJDSLIJN ZIEKTEVERLOOP



5 VERSPREIDING

5.1 RISICOGROEPEN

Een verhoogd risico op hepatitis A-infectie wordt gezien in bepaalde populaties, al dan niet secundair aan een geïdentificeerde indexcasus:

- > Personen die seksueel hoogrisicogedrag vertonen, waaronder oraal-anale en digitaal-anale seks, seks met meerdere partners, het bezoeken van gay sauna's en dark rooms en andere ontmoetingsplaatsen voor anonieme seks (Andani 2023).
- > Reizigers naar HAV-endemische landen, inclusief zakenreizigers en 2e en 3e generatie migranten die op bezoek gaan bij familie en vrienden in een land van herkomst (vooral de kinderen kunnen als zij kort voor terugkeer een besmetting hebben opgelopen, de ziekte verspreiden) (Beauté 2018, Andani 2023).
- > Patiënten met hemofilie: transmissie van hepatitis A is in het verleden beschreven via het gebruik van de stollingsfactoren VIII en IX. Testen van bloedproducten op HAV is geen wettelijke verplichting; buitenlandse producenten zouden producten op de markt kunnen brengen zonder te zijn getest op hepatitis A.
- > Gezinsleden, verzorgers en partners van patiënten met hepatitis A.
- > Kinderen op kinderopvang en scholen (vooral kleuteronderwijs).
- > Begeleiders van kinderen in eerste/tweede leerjaar
- > Bewoners/cliënten en verzorgers/groepsleiding in instellingen voor in het bijzonder verstandelijk gehandicapten als het moeilijk is de hygiëne te handhaven.

Druggebruikers: wegens slechte hygiëne vaak makkelijke verspreiding (Spada E, 2005; Tjon GMS, 2005)

- > Dak- en thuislozen (Hennessey 2009).

[A] Rioolarbeiders die in contact komen met rioolwater en personen die hiervan monsters afnemen. Er zijn beschrijvingen van infecties bij medewerkers die met afvalwater in contact komen, echter systematic reviews in westerse landen, vooral Europese landen en de VS., geven aan dat er geen verhoogd risico is bij rioolarbeiders en afvalverwerkers (ACIP, 2006; Glas C, 2001. Keefe EB., Tooher R, 2005). Wel is er een hoge 'vatbaarheid' op basis van lage seroprevalentie, wat soms verkeerd uitgelegd wordt als 'verhoogd risico'

(Keeffe EB). Indien risico volgens een risico-inventarisatie niet voldoende is uit te sluiten kan vaccinatie overwogen worden.

[A] Werknemers werkzaam in beroepen waar sprake is van een verhoogde kans op beroepsmatige blootstelling aan hepatitis A: door meer risico op contact met hepatitis A-patiënten (bijv. personeel kinderdagverblijf, verzorgers, begeleiders) of contact met fecaal materiaal van hepatitis A-patiënten (bijv. schoonmakers, endoscopisten).

5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Wereldwijd wordt het jaarlijkse aantal gevallen van infectie met het HAV geschat op ongeveer 1,5 miljoen (Guenifi, 2022, Stanaway, 2016). Rekening houdend met het grote aantal asymptomatische infecties bij jonge kinderen en de hoge percentages onderrapportage, bedraagt het werkelijke aantal infecties waarschijnlijk ongeveer 100-120 miljoen per jaar (WHO 2012). Voor meer gedetailleerde informatie over de incidentie in verschillende delen van de wereld wordt, naast een beknopt overzicht van de [CDC](#), verwezen naar een aantal recente, merendeels systematische reviews over Latijns-Amerika (Andani 2020), het Midden-Oosten (Badur 2022), Zuidoost-Azië (Hernandez-Suarez 2021), Afrika (Patterson 2019) en Europa (Carrillo-Santistevé 2017).

Hepatitis A kwam vroeger wereldwijd endemisch voor bij kinderen. Vandaag is dat voornamelijk nog het geval in landen met slechte sanitaire voorzieningen en gebrekkige hygiëne. In hooginkomenslanden is HAV vooral een sporadische of epidemische aandoening geworden, als gevolg van sterk verbeterde hygiënische omstandigheden.

Hoewel het aantal infecties bij kinderen afnam, steeg het aantal gevallen onder andere risicogroepen, zoals mannen die seks hebben met mannen (MSM). Tijdens een multinationale, jarenlange uitbraak onder MSM in 2017 bedroeg het aandeel MSM onder de gemelde gevallen tot 83%.

5.3 VOORKOMEN IN BELGIE

De meeste uitbraken in Vlaanderen blijven beperkt tot twee à vijf gevallen, al deden zich in het verleden ook grotere clusters voor:

- In 2004 werd een grote cluster geregistreerd in Antwerpen en Vlaams-Brabant, met 269 gevallen die gelinkt werden aan besmet vlees (Robesyn E, 2009).
- In 2006 was er een uitbraak in Mechelen met 40 gevallen, na import van het virus via kinderen uit een endemisch land (De Schrijver K, 2006; De Schrijver K, 2006).
- In 2017 was er een verheffing binnen de MSM-gemeenschap.

6 BEHANDELING

- > > Symptomatisch
- > > Bedrust en alcoholonthouding.
- > > Ziekenhuisopname in het zeldzame geval van een fulminante hepatitis, eventueel levertransplantatie.

7 PRIMAIRE PREVENTIE

7.1 IMMUNISATIE

7.1.1 Actieve immunisatie

Voor pre-expositieprofylaxe is actieve immunisatie door middel van vaccinatie de standaard. Vaccinatie tegen hepatitis A geschiedt met een geïnactiveerd hepatitis A-vaccin dat tweemaal toegediend wordt met een interval van 6 tot 12 maanden. Sinds 1996 bestaat er ook een gecombineerd hepatitis A en B-vaccin. Verschillende studies laten een langdurige immuunrespons zien, met persistentie van antistoffen tot 25 jaar na vaccinatie (Ott 2012; WHO 2022). Op basis van mathematische modellen wordt de beschermingsduur na een serie van twee vaccinaties geschat op 60 jaar (WHO hepatitis A vaccines 2022).

Bij immunogesupprimeerden is bescherming pas zeker na serologische controle na tweede vaccinatie en is beperkt in tijd.

Kinderen jonger dan 1 jaar kunnen gevaccineerd worden en hebben een goede immuniteit^{33,34}.

De indicatie voor immunisatie is pre-expositieprofylaxe (bijvoorbeeld reizigers naar risicogebieden, beroepsblootstelling, personen met chronische hepatitis B of C) en postexpositieprofylaxe bij contacten van een patiënt met een acute hepatitis A (eenmalige toediening van het vaccin is in dit geval voldoende).

De beschikbare vaccins in Vlaanderen zijn: Havrix® (GSK) voor volwassenen (1400 Elisa E/1 ml) en Junior (720 Elisa E/0,5 ml) voor kinderen, Havrix® (Impexeco) voor volwassenen (1440 Elisa E/ 1ml) en Vaqta® (MSD) voor volwassenen (50 E/1 ml) en kinderen (25 E/ 0,5 ml) (www.bfci.be). Tenslotte is Avaxim® (Sanofi Pasteur) geregistreerd in de Europese Unie, maar nog niet beschikbaar op de Belgische markt (april 2017).

Er bestaan tevens combinatievaccins, één met Hepatitis B (Twinrix® (GSK) (720 Elisa E/ml hepatitis A en 20 µg oppervlakte-antigenen/ml) en één met typhus (Hepatryx® (GSK) (1440 Elisa E/ml en *Salmonella typhi* 25 µg/ml)) (www.bcfi.be).

7.1.2 Passieve immunisatie

In België zijn menselijke immunoglobulinen niet meer beschikbaar.

7.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

- > Hygiëne benadrukken. Met name handen met zeep wassen na toiletgebruik en vóór het bereiden van eten. In kindercentra: handen wassen met zeep na elke luierverwisseling. In scholen, openbare gebouwen e.d.: wegwerphanddoeken en zeepompjes gebruiken. Tevens dient het schoonmaken van het sanitair te worden geïntensiveerd.
- > Alle reizigers naar hepatitis A endemische gebieden dienen af te zien van het nuttigen van ongekookt(e) water, ijsblokjes, vers geperste vruchtensappen, ongewassen fruit en voedsel zoals salades, sandwiches, hamburgers of schelpdieren etc. Deze laatste eventueel kan eventueel wel na verhitten (85-90°C gedurende 4 min.).
- > Veilig vrijen (bij bijvoorbeeld oro-anale seks) biedt geen optimale bescherming tegen hepatitis A¹.

[A] Vaccinatie wordt onder andere aanbevolen bij werknemers werkzaam in beroepen of branches waar er sprake is van een verhoogd blootstellingsrisico (bijvoorbeeld riolering, waterzuivering), er sprake is van een verhoogde incidentie (bijvoorbeeld kinderdagverblijf, gezondheidszorginstellingen en basisscholen) of indien uit de risico-inventarisatie blijkt dat er sprake is van een bovengemiddeld verhoogd risico. Hierbij kan een onderscheid worden gemaakt in risico's voor de desbetreffende werknemer (zie 2.5 Verhoogde kans op ernstig verloop) en derden (voedselbereiding, bewoners en patiënten van gezondheidsinstellingen).

In België is terugbetaling van het vaccin tegen hepatitis A voorbehouden voor werknemers die in contact komen met door met stoelgang besmet afvalwater en voor werknemers die geregeld nauw contact hebben met kinderen jonger dan 6 jaar in omstandigheden die niet verenigbaar zijn met het toepassen van strikte hygiënische maatregelen. Verder komen in aanmerking werknemers in de verzorging werkzaam in gebieden waar hepatitis A in hoge mate endemisch is (Koninklijk besluit van 28 juni 1983 tot vaststelling van een specifieke nomenclatuur voor verstrekkingen van geneeskundige verzorging inzake beroepsziekteverzekering).

Het bivalente vaccin (gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en B) wordt terugbetaald onder andere voorwaarden (Gezondheidsraad, 2015). Dit vaccin wordt niet gebruikt voor postexpositieprofylaxe.

¹ Onbeschermde oro-anale seks geldt als 'veilig vrijen' voor wat betreft voorkomen van overdracht van hiv. Voor HAV zijn aanvullende barrièremaatregelen noodzakelijk.

8 MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

8.1 BRONOPSPORING

Om de bron op te sporen moet informatie worden verzameld gedurende de incubatieperiode van de index (2 tot 7 weken voor ziekteverschijnselen) over:

- > Reis naar een HAV-endemisch land door index of zijn/haar huishoudcontact
- > Ziektegevallen met icterus in de omgeving. Hepatitis A wordt niet in alle gevallen gemeld bij het team infectieziektebestrijding, bijvoorbeeld omdat de diagnose op basis van klinisch beeld is gesteld en er geen diagnostiek is ingezet. In de praktijk blijkt soms dat er al sprake is van een uitbraak met meerdere gevallen, voor het team infectieziektebestrijding actie kan ondernemen. Omgeving bestaat uit:
 - Huishoudcontacten of daarmee vergelijkbare contacten (gebruikmakend van dezelfde toiletvoorziening)
 - Kinderopvang en kleuterklas
 - Seksuele contacten
- > Verricht een voedselanamnese indien de bron uit bovenstaande niet kan worden aangetoond en/of bij wie er op basis van de anamnese een verdenking op een voedselbron bestaat. De vragen zijn gericht op ongewassen en/of ongekookt voedsel zoals fruit, rauwkost of schelpdieren.
- > Verzamel indien bovenstaande informatie nog steeds geen bron heeft aangetoond de volgende informatie:
 - Heeft iemand tijdens de incubatieperiode contact gehad met iemand die behoort tot één van de risicogroepen (zie Risicogroepen)?

- Blootstelling aan recreatiewater.
- Blootstelling aan afvalwater of falende rioleringssystemen.

Indien de bron onbekend blijft en één of meer contacten mogelijk een asymptomatische bron zijn, kan het meerwaarde hebben om die persoon/personen te screenen op hepatitis A, zoals bij jonge kinderen in een kinderdagverblijf of in een kleuterklas.

8.2 CONTACTONDERZOEK

Contactonderzoek wordt zo snel mogelijk verricht om de effectiviteit van de post expositie vaccinatie te vergroten (zie 8.4 Profylaxe). Inventariseer de personen die contact hebben gehad met de index in de periode van 1 week vóór tot 1 week na het begin van de icterus/koorts en een hoog risico gelopen hebben op blootstelling aan het hepatitis A-virus. Dit zijn:

- > Huishoudcontacten of vergelijkbare contacten (gebruikmakend van dezelfde toiletvoorziening, inclusief grootouders die kinderen opvangen)
- > Personen die (in)direct contact hebben met ontlasting van de index, bijvoorbeeld:
 - Die de index assisteren met naar het toilet gaan of luierverwisseling
 - Schoonmakers van de (zorg)instelling bezocht door de index
- > Seksuele contact(en) van index
- > Personen die naalden hebben gedeeld met index (bijvoorbeeld intraveneus drugsgebruik)
- > Kinderen van dezelfde leefgroep in een kinderdagverblijf of kleuterklas voor PEV, klasgenoten vanaf basisschool voor verhoogde waakzaamheid.

Voor meer details over verhoogde waakzaamheid, postexposure vaccinatie en eventuele screening in kindercollectiviteiten, zie 8.3

Bij contactonderzoek bij **asymptomatische** personen met een positieve PCR is het advies op pragmatische gronden om **2 weken** terug te gaan, tenzij uit de omstandigheden van de casus blijkt dat een kortere periode kan worden aangehouden.

Zoek in het geval van 2 of meer indexpatiënten met een gemeenschappelijke bron naar andere personen die aan die bron blootgesteld zijn.

8.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Screening

In een kinderdagverblijf of kleuterklas waar hepatitis A asymptomatisch of mild kan verlopen, kan men ook een screening doen als de bron van de infectie bij de index onbekend is om transmissie in deze collectiviteiten uit te sluiten. (zie 8.4 Profylaxe)

Vanaf het eerste studiejaar, wordt screening aanbevolen bij twee gevallen als transmissie in de klas wordt vermoed.

Isolatiemaatregelen in zorginstellingen

Bij ziekenhuisopname van een patiënt met hepatitis A wordt contactislatie sterk aanbevolen tot minstens 1 week na aanvang van de symptomen (koorts of icterus), of gedurende de volledige hospitalisatieduur bij

fecale incontinentie of kinderen < 3 jaar. Dit gaat verder dan de aanbevelingen uit CDC ([Appendix A – Infection Control](#)), waarbij enkel contactisolatie wordt aanbevolen bij patiënten met fecale incontinentie of bij kinderen die incontinent zijn / luiers dragen.

Om transmissie via de fecaal-orale route te voorkomen naar kamergenoten, wordt apart sanitair sterk aanbevolen. Indien dit niet mogelijk is, moet expliciet benadrukt worden dat de kamergenoot een verhoogd risico loopt op blootstelling en moeten toilet en badkamer na elk gebruik grondig worden gereinigd en gedesinfecteerd.

Hygiënische maatregelen

In geval van bewezen hepatitis A moeten hygiënemaatregelen getroffen worden teneinde overdracht naar anderen te voorkomen, zie ook <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/maatregelen-fecaal-orale-overdracht> :

Handhygiëne:

- > Patiënt en contacten moeten de handen grondig met vloeibare zeep wassen na toiletgebruik en voor het eten of bereiden (zoveel mogelijk vermijden) van voedsel.
- > Patiënt maakt gebruik van eigen handdoek of wegwerphanddoeken na toiletgebruik.
- > Patiënt houdt de nagels kort en maak ze dagelijks schoon.

Toiletgebruik:

- > Laat de patiënt indien mogelijk een eigen toilet gebruiken. Indien dit niet mogelijk is, reinig dan het toilet, trekker en deurknop en zorg voor een aparte handdoek of gebruik wegwerphanddoeken.
- > Gebruik bij voorkeur wegwerpluiers. Het luierkussen wordt huishoudelijk gereinigd na ieder gebruik.
- > Was textiel dat bevuild is met ontlasting of braaksel op minimaal 40 graden op een volledig wasprogramma. Droog het daarna in de droger of strijk het zo heet mogelijk.

Voedselbereiding:

- > Laat iemand met diarree bij voorkeur geen voedsel bereiden voor anderen totdat de diarree minimaal 1 dag over is.
- > Als dit niet mogelijk is, benadruk dan het belang van handen wassen op de kritieke momenten: na gebruik van toilet en voor het bereiden van eten.

Extra aanbevelingen voor kinderdagverblijf en andere instellingen:

- > In kinderdagverblijven wordt zo mogelijk een aparte verschoonhoek ingericht voor de groep waarin hepatitis A voorkomt, met een eigen luierkussen. Het luierkussen na elke luierswissel goed reinigen en desinfecteren.
- > In kinderdagverblijven en crèches handen met vloeibare zeep wassen na elke luierswissel en afdrogen met een wegwerphanddoek.
- > Vermijd het gezamenlijk gebruik van verzorgingsproducten, inclusief zeep, gels en linnen. Voor ieder kind dient eigen babyzalf gebruikt te worden, dus geen gezamenlijke pot. Gebruik een persoonlijke thermometer per kind.
- > Het wordt aangeraden om wegwerphanddoeken of eigen handdoek te gebruiken voor de patiënt of na verversen van een luier.
- > De handen wassen voor het eten. Peuters die zindelijk zijn: begeleiden naar het toilet en de handen laten wassen. Leer en motiveer peuters hun handen te wassen na toiletbezoek en voor het eten.

- > Bij zichtbare verontreiniging van oppervlakten met bloed en stoelgang moeten deze lichaamsvochten met een doekje verwijderd worden om nadien te desinfecteren met alcohol 70-80% of een chlooroplossing (1.000 ppm).
- > Binnen instellingen schoonmaakbedrijf en poetspersoneel inlichten, zij moeten ook bovenstaande preventieve maatregelen gedurende drie maanden in acht nemen.
- > Voor meer details over de maatregelen in de school, zie advies [Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg](#).

8.4 PROFYLAXE

8.4.1 Pre-expositieprofylaxe of vaccinatie

Actieve immunisatie is de standaard voor reizigers, beroepsblootstelling, personen met chronische hepatitis B of C, ...

8.4.2 Postexpositieprofylaxe of randvaccinatie

Voor contacten van de index wordt naast hygiënemaatregelen immunisatie tegen hepatitis A geadviseerd om de transmissie te doorbreken en/of kwetsbare individuen te beschermen. In onderstaande tabel is aangegeven bij welke contacten en in welke situaties immunisatie is geïndiceerd. Actieve immunisatie als postexpositieprofylaxe vermindert het risico op het ontwikkelen van een nieuw geval indien gegeven binnen twee weken na het contact met het indexgeval en is waarschijnlijk niet meer zinvol ter preventie van de ziekte 28 dagen na contact met indexpatiënt.

Bij gezinsleden met een sterk vermoeden van voorgaande hepatitis A besmetting (vb. oudere personen, visiting friends and relatives) kan serologie overwogen worden vóór toediening van PEV.

Voor zwangeren die contact hebben gehad met iemand met hepatitis A zijn geen extra maatregelen nodig.

De verhoogde waakzaamheid voor symptomen passend bij hepatitis A blijft belangrijk, zelfs bij een postexposure profylaxis.

Tabel 1: Welke contacten krijgen randvaccinatie

Contacten	Situatie
Gezinscontacten, huishoudcontacten	Vanaf 1 geval
Contacten op een kinderopvang, kleuterklas of instelling voor verstandelijk gehandicapten:	Vanaf 1 geval
• groepsgenoten en contacten gebruik makend van zelfde toilet. Eventueel alle leidsters/begeleiders en schoonmakers, daar zij nogal eens van groep wisselen, bij elkaar invallen of elkaar ondersteunen; • eventueel ouders/broertjes/zusjes bij een uitbraak.	
Contacten op school vanaf eerste leerjaar:	Bij 2 of meer vermoedelijk aan school gerelateerde gevallen binnen 6 weken
• groepsgenoten en contacten gebruik makend van zelfde toilet, schoonmakers.	

Contacten	Situatie
immunisatie van ouders/broertjes/zusjes overwegen.	

De dienst Infectieziektebestrijding kan in beperkte mate (welomschreven groepen, sociale indicaties) vaccins voor actieve randvaccinatie gratis ter beschikking stellen. Hiervoor dient contact opgenomen te worden met de dienst Infectieziektebestrijding in de provincie.

8.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Schoolkinderen en werkenden weren tot een week na het ontstaan van icterus.

Acuut zieke kinderen worden best geweerd uit een kinderdagverblijf.

[A] Vanwege besmettelijkheid kan, bij werk in de zorg met direct patiëntencontact en/of werk in de voedselbereiding, pas begonnen worden met re-integratie in het eigen werk vanaf 1 week na het ontstaan van icterus.

[A] Werknemers met hepatitis A kunnen, zoals hierboven beschreven, weken tot maanden ziekteverschijnselen hebben waardoor beperkingen voor het werk ontstaan, met gedeeltelijke dan wel volledige arbeidsongeschiktheid tot gevolg. Vooral postinfectieuze asthenie staat hierbij op de voorgrond. De werknemer is in principe weer (gedeeltelijk) arbeidsgeschikt indien de icterus grotendeels voorbij zijn.

9 OVERIGE ACTIVITEITEN

9.1 MELDINGSPLICHT

In Vlaanderen is hepatitis A een meldingsplichtige ziekte. Het melden van de aandoening helpt om vaccinatie en verhoogde hygiënemaatregelen rond een ziektegeval in te stellen.

Tabel 1 Criteria voor diagnose en gevalsdefinitie Hepatitis A

CRITERIA
Klinische criteria - patiënt met vermoeidheid, abdominale pijn, eetlustvermindering, nausea, braken EN, minstens één van de volgende: - koorts - icterus - gestegen transaminasen
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: - transmissie van mens naar mens - blootstelling aan een gemeenschappelijke bron - blootstelling aan besmet voedsel of drinkwater

- blootstelling via omgeving

Criteria voor laboratoriumconfirmatie

Ten minste één van de volgende:

- detectie van hepatitis A-virus nucleïnezuur in serum, stoelgang of speeksel
- hepatitis A-virus specifieke IgM antistofrespons in combinatie met verhoogde ALT of AST waarden
- detectie van hepatitis A-virus-antigeen in stoelgang.

GEVALSDEFINITIE

Waarschijnlijk

- patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria

Bevestigd

- patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

Contact infectieziekten per provincie binnen de kantooruren:

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

Voor het dringend melden van infectieziekten kunt u buiten de kantooruren de dienstdoende arts infectieziektebestrijding bereiken op het nummer 02 512 93 89.

9.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

- > Indien geval op school: de arts van het CLB (Centrum voor Leerlingen Begeleiding) (<https://www.zorg-en-gezondheid.be/draaiboek-infectieziekten-clb>).
- > Indien geval bij werknemer: de arbeidsgeneesheer.
- > Indien bij werknemer in voedingssector: het FAVV (Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen).

9.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

9.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

9.5 LITERATUUR

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports 2006; 55: 1–23.
- Amado Leon LA, de Almeida AJ, de Paula VS, Tourinho RS, Villela DA, Gaspar AM, Lewis-Ximenez LL, Pinto MA. 2015. Longitudinal study of hepatitis A infection by saliva sampling: The kinetics of HAV markers in saliva revealed the application of saliva tests for hepatitis A study. PLoS ONE 10: e0145454; doi: 10.1371/journal.pone.0145454.
- Andani A, Bunge E, Kassianos G, Eeuwijk J, Mellou K, Van Damme P, Mukherjee P, Steffen R. Hepatitis

- A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: a systematic review. *J Viral Hepat.* 2023 Feb 24. doi: 10.1111/jvh.13821.
- Andani A, van Elten TM, Bunge EM, Marano C, Salgado F, Jacobsen KH. Hepatitis A epidemiology in Latin American countries: a 2020 view from a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2020 Sep;19(9):795-805. doi: 10.1080/14760584.2020.1813575. Epub 2020 Sep 21.
 - Badur S, Öztürk S, AbdelGhany M, Khalaf M, Lagoubi Y, Ozudogru O, Hanif K, Saha D. Hepatitis A in the Eastern Mediterranean Region: a comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Nov 30;18(5):2073146. doi: 10.1080/21645515.2022.2073146. Epub 2022 May 26.
 - Barrett PN, Meyer H, Wachtel I, Eibl J, Dorner F (1997). Inactivation of hepatitis A virus in plasma products by vapor heating. *Transfusion.* 1997 Feb;37(2):215-20.
 - Batten PJ, Runte VE, Skinner HG. (1963) Infectious hepatitis. Infectiousness during the presymptomatic phase of the disease. *Am J Hyg* 77: 129-136.
 - Beauté J, Westrell T, Schmid D, Müller L, Epstein J, Kontio M, Couturier E, Faber M, Mellou K, Borg ML, Friesema I, Vold L, Severi E. Travel-associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. *Euro Surveill.* 2018 May;23(22):1700583. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1700583.
 - Bellou M, Kokkinos P, Vantarakis A. Shellfish-borne viral outbreaks: a systematic review. *Food Environ Virol.* 2013;5(1):13-23. <https://doi.org/10.1007/s12560-012-9097-6>(externe link)
 - Biziagos E, Passagot J, Crance JM, Deloince R. Long-term survival of hepatitis A virus and poliovirus type 1 in mineral water. *Appl Environ Microbiol.* 1988;54(11):2705-10. doi:10.1128/aem.54.11.2705-2710.1988.
 - Bellou M, Kokkinos P and Vantarakis A (2013). Shellfish-borne viral outbreaks: a systematic review. *Food Environ Virol.* 5(1):13-23. doi: 10.1007/s12560-012-9097-6. Epub 2012 Nov 22.
 - Boxman, I.L., et al., *International linkage of two food-borne hepatitis A clusters through traceback of mussels, the Netherlands, 2012.* *Euro Surveill.* 2016. **21**(3).
 - Carrillo-Santistevé P, Tavoschi L, Severi E, Bonfigli S, Edelstein M, Byström E, Lopalco P; ECDC HAV Expert Panel. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017 Oct;17(10):e306-e319. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30392-4. Epub 2017 Jun 20.
 - Chatziprodromidou IP, Bellou M, Vantarakis G, Vantarakis A. Viral outbreaks linked to fresh produce consumption: a systematic review. *J Appl Microbiol.* 2018;124(4):932-42. <https://doi.org/10.1111/jam.13747>(externe link)
 - Chaudhry SA, Koren G. Hepatitis A infection during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2015;61(11):963-4.
 - Chen CM, et al. [Hospitalization and mortality due to hepatitis A in Taiwan: a 15-year nationwide cohort study.\(externe link\)](#) *J Viral Hepat.* 2016. PMID: 27386835
 - Chen GJ, et al. Serological responses to revaccination with hepatitis A virus (HAV) vaccines among HIV-positive individuals whose anti-HAV antibody waned after primary vaccination. *Liver Int.* 2018 Jul;38(7):1198-1205. doi: 10.1111/liv.13665. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29240985.
 - Cheng A, Chang SY, Sun HY, et al. Long-term durability of responses to 2 or 3 doses of hepatitis A vaccination in HIV-positive adults on antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2017;215:606-613.
 - Cheungpasitporn W, et al. [Hepatitis A hospitalizations among kidney transplant recipients in the United States: nationwide inpatient sample 2005-2014.\(externe link\)](#) *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020. PMID: 32267653
 - Cho GJ, Kim YB, Kim SM, Hong HR, Kim JH, Seol HJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Hepatitis A virus infection during pregnancy in Korea: Hepatitis A infection on pregnant women (2013). *Obstet Gynecol Sci.* 56(6):368-74. doi: 10.5468/ogs.2013.56.6.368. Epub 2013 Nov 15.

- Collier MG, Tong X, Xu F. Hepatitis A hospitalizations in the United States, 2002–2011. *Hepatology* 2015;61:481–5
- Costa-Mattioli M, Allavena C, Poirier AS, Billaudel S, Raffi F, Ferre V. Prolonged hepatitis A infection in an HIV-1 seropositive patient. *J. Med. Virol.* 2002;68:7–11. doi: 10.1002/jmv.10163.
- Couturier A. Occupational and environmental Infectious diseases. Beverly Farms:OEM Press, 2009.
- Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, et al. Long- term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV- infected adults. *J Infect Dis.* 2011;203:1815-1823.
- Czumbel, I., C. Quinten, P. Lopalco and J. C. Semenza (2018). Management and control of communicable diseases in schools and other child care settings: systematic review on the incubation period and period of infectiousness. *BMC Infect Dis* 18(1):199.
- Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z (2012). Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med* 7: 313-315.
- De Schrijver K, Van Damme P. Outbreakmanagement bij hepatitis A. *Vlaams Infect* 2006; **58**.
- De Schrijver K. Hepatitis A-cluster in Mechelen na bezoek aan familie in Marokko. *Vlaams Infect* 2006; **58**.
- ECDC (2017). Rapid Risk Assessment: Hepatitis A outbreak in the EU(Europese unie)/EEA mostly affecting men who have sex with men. 3rd update. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex>(externe link)
- Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, Ackerman Z. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1129-34. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.007>(externe link)
- Enkirch T, Eriksson R, Persson S, Schmid D, Aberle SW, Lof E, et al. Hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries by sequencing, Sweden and Austria, June to September 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(41). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2018.23.41.1800528>(externe link)
- Feng Z, Hensley L, McKnight KL, Hu F, Madden V, Ping L, Jeong SH, Walker C, Lanford RE, Lemon SM (2013). A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature* 496(7445):367-71. doi: 10.1038/nature12029. Epub 2013 Mar 31.
- Friesema, I.H., et al., *Spillover of a hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) to the general population, the Netherlands, 2017.* *Euro Surveill*, 2018. **23**(23): p. pii=1800265.
- Friesema, I.H.M., et al., *Het effect van de wereldwijde uitbraak van hepatitis A onder MSM op de hepatitis A-epidemiologie in Nederland.* *Infectieziekten Bulletin*, 2018. **29**(8).
- Gallian P, Barlet V, Mouna L, Gross S, Lecam S, Ricard C, Wind F, Pouchol E, Fabra C, Flan B, Visse C, Djoudi R, Couturier E, de Valk H, Tiberghien P and Roque-Afonso AM (2018). Hepatitis A: an epidemiological survey in blood donors, France 2015 to 2017. *Euro Surveill* 23(21).
- Gezondheidsraad. "Werknemers en infectieziekten. Werknemers en infectieziekten - Criteria voor vaccinatie. Advies 15-12-2015. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2014/12/15/werknemers-en-infectieziekten---criteria-voor-vaccinatie>(externe link)).
- Gezondheidsraad. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease and Blood Transfusion. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001.
- Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Ghazanfari Hashemi M, Gholami M, Amini P, Yekanipour Z, Tabatabaie R, Yasamineh S, Hosseini P, Poortahmasebi V. Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2023 Jan 4;2023:4263309. doi: 10.1155/2023/4263309. eCollection 2023.

- Glas C, Hotz P, Steffen R. Hepatitis A in workers exposed to sewage: a systematic review. *Occup Environ Med* 2001; 58: 762–8.
- Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Jan;71(1):14-23. doi: 10.1097/00005792-199201000-00002.
- Guenifi W, Gasmi A, Lacheheb A. [Extra hepatic manifestations of hepatitis A]. *Rev Med Interne*. 2022;43(10):603-7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.07.007>(externe link) (Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite A.)
- Hennessey KA, Bangsberg DR, Weinbaum C, Hahn JA. Hepatitis A seroprevalence and risk factors among homeless adults in San Francisco: should homelessness be included in the risk-based strategy for vaccination? *Public Health Rep*. 2009 Nov-Dec;124(6):813-7. doi: 10.1177/003335490912400608.
- Hernandez-Suarez G, Saha D, Lodroño K, Boonmahittisut P, Taniwijaya S, Saha A, Badur S, Poovorawan Y. Seroprevalence and incidence of hepatitis A in Southeast Asia: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Dec 1;16(12):e0258659. doi: 10.1371/journal.pone.0258659.
- Hofmeister MG, Xing J, Foster MA, et al. [Factors Associated With Hepatitis A Mortality During Person-to-Person Outbreaks: A Matched Case-Control Study-United States, 2016-2019](#).(externe link) *Hepatology*. 2021 Jul;74(1):28-40. doi: 10.1002/hep.31645. Epub 2021 Apr 19.
- Hundekar S, Thorat N, Gurav Y, Lole K. Viral excretion and antibody titers in children infected with hepatitis A virus from an orphanage in western India. *J Clin Virol*. 2015 Dec;73:27-31. doi: 10.1016/j.jcv.2015.10.012. Epub 2015 Oct 19.
- Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, Oka S. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin. Infect. Dis*. 2002;34:379–385. doi: 10.1086/338152.
- Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Lim LA, Adachi E, Ikeuchi K, Ueda R, Aoyagi H, Tanaka S, Kiyono H, Matano T, Aizaki H, Yoshio S, Mita E, Muramatsu M, Kanto T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prolonged gut dysbiosis and fecal excretion of hepatitis A virus in patients infected with Human immunodeficiency virus. *Viruses*. 2021 Oct 18;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101. PMID: 34696531 Free PMC article.
- Istre GR and Hopkins RS (1985). An outbreak of foodborne hepatitis A showing a relationship between dose and incubation period. *Am J Public Health* 75(3): 280-281.
- Jablonowska E, Kuydowicz J. Durability of response to vaccination against viral hepatitis A in HIV-infected patients: a 5- year observation. *Int J STD AIDS*. 2014;25:745-750.
- Joshi MS, Bhalla S, Kalrao VR, Dhongade RK, Chitambar SD. Exploring the concurrent presence of hepatitis A virus genome in serum, stool, saliva, and urine samples of hepatitis A patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):379-82. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.013>(externe link)
- Keeffe EB. Occupational risk for hepatitis A: a literature-based analysis. *J Clin Gastroenterol*; 38: 440–8.
- Kerneis S, Desaint C, Brichler S, et al. Long-term persistence of humoral immunity after hepatitis A vaccination in HIV- infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:e63-e66.
- Kiyohara T, Ishii K, Satake M, Matsubayashi K, Suzuki R, Sugiyama R, et al. Seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Japan: An area of very low endemicity. *Microbiol Immunol*. 2023;67(1):14-21. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.13035>(externe link)
- KIZA. (2018). "Beroepsinfectieziekte Hepatitis A. [Beroepsinfectieziekte Hepatitis A | KIZA \(beroepsziekten.nl\)](#)(externe link)
- Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10(Suppl

1):S15–7.

- Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007;356:1445–54.
- Krugman S, Ward R, Giles JP, Bodansky O, Jacobs AM (1959). Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Engl J Med* 261: 729-734.
- Lee HW, Chang DY, Moon HJ, et al. [Clinical Factors and Viral Load Influencing Severity of Acute Hepatitis A.\(externe link\)](#) *PLoS One*. 2015 Jun 19;10(6):e0130728. doi: 10.1371/journal.pone.0130728. eCollection 2015.
- Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P and Shouval D. (2018). Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 68:167-184.
- Lin KY, Chen GJ, Lee YL, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol* 2017;23:3589–606.
- Mao JS, Yu PH, Ding ZS, Chen NL, Huang BZ, Xie RY, Chai SA (1980). Patterns of shedding of hepatitis A virus antigen in feces and of antibody responses in patients with naturally acquired type A hepatitis. *J Infect Dis* 142(5): 654-659.
- Mbithi JN, Springthorpe VS, Boulet JR, Sattar SA. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*. 1992 Apr;30(4):757-63. doi: 10.1128/jcm.30.4.757-763.1992. PMID: 1315331 Free PMC article.
- Mbithi JN, Springthorpe VS, Sattar SA. Effect of relative humidity and air temperature on survival of hepatitis A virus on environmental surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 1991 May;57(5):1394-9. doi: 10.1128/aem.57.5.1394-1399.1991. PMID: 1649579 Free PMC article.
- McCaustland KA, Bond WW, Bradley DW, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *J Clin Microbiol*. 1982 Nov;16(5):957-8. doi: 10.1128/jcm.16.5.957-958.1982. PMID: 6296198 Free PMC article.
- Medrzycki M, Kamili S, Purdy MA. Hepatitis A virus survival on drug paraphernalia. *J Viral Hepat*. 2020 Dec;27(12):1484-1494. doi: 10.1111/jvh.13379. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32810349
- Mollers, M., et al., *Successful Use of Advertisement Pictures to Assist Recall in a Food-Borne Hepatitis A Outbreak in The Netherlands, 2017*. *Food Environ Virol*, 2018.
- Murlidharan S, Sangle AL, Engade M, Kale AB. The clinical profile of children with hepatitis A infection: an observational hospital-based study. *Cureus*. 2022 Aug 23;14(8):e28290. doi: 10.7759/cureus.28290. eCollection 2022 Aug.
- Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine*. 2012;31(1):3-11. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.104.
- Patterson J, Abdullahi L, Hussey GD, Muloiswa R, Kagina BM. A systematic review of the epidemiology of hepatitis A in Africa. *BMC Infect Dis*. 2019 Jul 22;19(1):651. doi: 10.1186/s12879-019-4235-5.
- Petrignani, M., et al., *Update: a food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010*. *Euro Surveill*, 2010. **15**(20): p. pii: 19572.
- Pintó RM, Pérez-Rodríguez FJ, Costafreda MI, Chavarria-Miró G, Guix S, Ribes E, Bosch A (2021). Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus. *Virulence* 12(1):1174-1185. doi: 10.1080/21505594.2021.1910442.
- Rakela J and Mosley JW (1977). Fecal excretion of hepatitis A virus in humans. *J Infect Dis* 135(6): 933-938.
- Robesyn E, De Schrijver K, Wollants E, Top G, Verbeeck J, Van Ranst M. An outbreak of hepatitis A associated with the consumption of raw beef. *J Clin Virol* 2009; **44**: 207–10.
- Roy K, Howie H, Sweeney C, Parry J, Molyneaux P, Goldberg D, Taylor A. Hepatitis A virus and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland: a case-control study *J Viral Hepat*. 2004 May;11(3):277-82. doi: 10.1111/j.1365-2893.2004.00503.x.

- Russi, M. J. J. o. O. and E. Medicine (2011). "Couturier's Occupational and Environmental Infectious Diseases." **53**(6): 703.
- Severi E, Verhoef L, Thornton L, Guzman-Herrdor BR, Faber M, Sundqvist L, et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2015; 20(29): pii:21192. 2015. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.29.21192>(externe link)
- Sewlikar S, D'Souza DH. Survival of hepatitis A virus and Aichi virus in cranberry-based juices at refrigeration (4 °C) *Food Microbiol*. 2017 Apr;62:251-255. doi: 10.1016/j.fm.2016.10.003. Epub 2016 Oct 3.
- Siegl G, Weitz M, Kronauer G. Stability of hepatitis A virus. *Intervirology*. 1984;22(4):218-26. doi: 10.1159/000149554.
- Shin, E. C. and S. H. Jeong (2018). "Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A." *Cold Spring Harb Perspect Med* **8**(9)
- Sjogren MH, Tanno H, Fay O, Sileoni S, Cohen BD, Burke DS, Feighny RJ. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med*. 1987 Feb;106(2):221-6. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-221.
- Spada E, Genovese D, Tosti ME, et al. An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *J Hepatol* 2005; 43: 958–64.
- Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30579-7)(externe link)
- Sulkowska E, Masny A, Kalińska A, Kopacz A, Kubicka-Russel D, Marek M, Parczewski M, Radłowski D, Jaroszewicz J, Trzcińska A, Łetowska M, Grabarczyk P; Group of Polish Blood Transfusion Centers for blood borne pathogens (2023). Hepatitis A virus (HAV) RNA detection in Polish blood donors and likely transmissions through blood components during the 2017-2019 epidemic. *Transfusion*. 63(2):349-359. doi: 10.1111/trf.17225. Epub 2022 Dec 20.
- Takuissu GR, Kenmoe S, Ebogo-Belobo JT, Kengne-Ndé C, Mbaga DS, Bowo-Ngandji A, et al. Occurrence of Hepatitis A Virus in Water Matrices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph20021054>(externe link)
- Tanno H, Fay OH, Rojman JA, Palazzi J. Biphasic form of hepatitis A virus infection: a frequent variant in Argentina. *Liver*. 1988 Feb;8(1):53-7. doi: 10.1111/j.1600-0676.1988.tb00967.x.
- Terrault, N.A., Levy, M.T., Cheung, K.W. *et al.* Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **18**, 117–130 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>(externe link)
- Tjon GM, Coutinho RA, van den Hoek A, Esman S, Wijkman CJ, Hoebe CJ, Wolters B, Swaan C, Geskus RB, Dukers N, Bruisten SM. High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients. *J Med Virol*. 2006 Nov;78(11):1398-405. doi: 10.1002/jmv.20711.
- Tjon GMS, Götz H, Koek AG, *et al.* An outbreak of hepatitis A among homeless drug users in Rotterdam, The Netherlands. *J Med Virol* 2005; **77**: 360–6.
- Tooher R, Griffin T, Shute E, Maddern G. Vaccinations for waste-handling workers. A review of the literature. *Waste Manag Res* 2005; 23: 79–86.
- Verhoef, L., et al., *Changing risk profile of hepatitis A in The Netherlands: a comparison of seroprevalence in 1995-1996 and 2006-2007*. *Epidemiol Infect*, 2011. **139**(8): p. 1172-80.
- Ward R, Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Bodansky O. (1958). Infectious hepatitis; studies of its natural history and prevention. *N Engl J Med* 258(9): 407-416.
- WHO (2012). WHO position paper on hepatitis A vaccines, June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:261–76.
- WHO. (2022). WHO position paper on hepatitis A vaccines - October 2022. *Wkly Epidemiol Rec*,

40(28/29), 261-276.

- Wise ME, Sorvillo F (2005). Hepatitis A--related mortality in California, 1989-2000: analysis of multiple cause-coded death data. Am J Public Health. 2005 May;95(5):900-5. doi: 10.2105/AJPH.2003.035485.
- WHO. Factsheet on hepatitis A. (Geraadpleegd 16-10-2023: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>(externe link)) 2023
- Zaaijer HL, Leentvaar-Kuijpers A, Rotman H, Lelie PN. Hepatitis A antibody titres after infection and immunization: implications for passive and active immunization. J Med Virol. 1993 May;40(1):22-7. doi: 10.1002/jmv.1890400106. PMID: 8515245.