

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw S.A.M. Dijkma  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

DATUM 24 februari 2017  
KENMERK CGM/170224-02  
ONDERWERP Advies herziening classificatie *Hepatitis C virus*

Geachte mevrouw Dijkma,

De COGEM heeft de pathogeniteitsclassificatie van het *Hepatitis C virus* (HCV) tegen het licht gehouden. Zij deelt u het volgende mee.

**Samenvatting:**

In 2009 heeft de COGEM een advies uitgebracht over *Hepatitis C virus* (HCV) waarin zij adviseerde HCV als een klasse 3 pathogeen in te schalen. De toegenomen behandelingsmogelijkheden voor HCV infecties vormen voor de COGEM reden om een tussentijds ongevraagd advies over dit virus uit te brengen.

Op dit moment is ~1,1% van de wereldbevolking chronisch geïnfecteerd met HCV. In Nederland wordt de prevalentie geschat op 0,22%. In 60-80% van de gevallen leidt infectie met HCV tot een chronische persisterende hepatitis C infectie, wat leverfalen en leverkanker tot gevolg kan hebben. Er is geen vaccin beschikbaar tegen hepatitis C.


Verspreiding van HCV vindt hoofdzakelijk plaats via bloed-bloed contact. Ook kan HCV in zeldzame gevallen overgedragen worden via nauw onderling contact, en van moeder op kind tijdens de zwangerschap. Daarnaast kunnen laboratoriuminfecties plaatsvinden door prik- of snij-incidenten met besmette scherpe voorwerpen. HCV kan sinds kort door middel van behandeling met 'direct-acting antivirals' (DAA's) effectief worden bestreden. Meer dan 90% van de patiënten met een chronische HCV infectie kan inmiddels worden genezen.

Gezien de prevalentie, de beperkte verspreidingswijze van het virus via bloed-bloed contact, en het feit dat er effectieve behandelingsmogelijkheden tegen hepatitis C beschikbaar zijn, adviseert de COGEM HCV omlaag te schalen naar pathogeniteitsklasse 2.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.           Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
                  Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

# Advies herziening classificatie Hepatitis C virus

## COGEM advies CGM/170224-02

### 1. Inleiding

In 2009 heeft de COGEM voor het laatst een advies uitgebracht over *Hepatitis C virus* (HCV). Zij adviseerde toen HCV als een klasse 3 pathogeen in te schalen.<sup>19</sup> De nieuwe behandelwijzen vormen voor de COGEM reden om een tussentijds ongevraagd advies over dit virus uit te brengen.

### 2. *Hepatitis C virus*

*Hepatitis C virus* (HCV) behoort tot de familie *Flaviviridae*. Deze familie omvat ruim tachtig virussen waarvan een groot aantal geassocieerd wordt met humane ziektes. HCV is als het enige virustype binnen deze familie ondergebracht in het genus *Hepacivirus*.<sup>1,19</sup>

Het genoom van HCV bestaat uit een enkelstrengs positief RNA van circa 9,6 kb. Het RNA codeert voor één enkel polyproteïne. Door splitsing worden drie structurele eiwitten (C, E1 en E2) en minstens zes niet-structurele eiwitten (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A en NS5B) gevormd. Het nucleocapside bestaat uit het C-eiwit en omhult het RNA. Het membraan bevat de E1 en E2 eiwitten en omgeeft het nucleocapside. De niet-structurele (NS) eiwitten zijn betrokken bij de replicatie van het virus. Van HCV zijn zeven verschillende genotypen bekend. De genotypen verschillen ~30 tot 35% van elkaar, waardoor HCV erg heterogeen is.<sup>1,2,19</sup>

HCV infecteert van nature alleen de mens en infecteert levercellen en mogelijk ook lymfocyten. Onder laboratoriumomstandigheden is ook besmetting van chimpansees mogelijk gebleken.<sup>1</sup> Er wordt geschat dat er wereldwijd ongeveer 80 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd zijn met HCV, wat neerkomt op ~1,1% van de wereldbevolking.<sup>3</sup> In Nederland wordt de prevalentie van HCV geschat op 0,22% van de bevolking.<sup>4,19</sup>

HCV wordt overgedragen via bloed-bloed contact. Het virus kan in zeldzame gevallen worden overgedragen door seksueel contact of via perinatale transmissie van moeder op kind.<sup>1,2,19</sup> Verspreiding van HCV vindt hoofdzakelijk plaats door bloedtransfusie met niet gecontroleerd bloed, door het gezamenlijke gebruik van naalden door drugsgebruikers, en door het hergebruik van niet voldoende gesteriliseerde naalden, spuiten of ander medische instrumenten.<sup>1,2,19</sup> Als gevolg van incidenten, zoals contact met besmette bloedproducten en prik- en snij-incidenten met HCV-besmet materiaal, worden wereldwijd jaarlijks ongeveer één miljoen medewerkers in de gezondheidszorg onverhoopt blootgesteld aan HCV.<sup>5</sup> De kans om bij een prik- of snij-incident een HCV infectie op te lopen is ~1.8%.<sup>6,7,8,9,10</sup>

### 3. De ziekte hepatitis C

De ziekte hepatitis C ontstaat na een incubatietijd van ongeveer 7 weken (varieert tussen 2 tot 16 weken). Bij acute hepatitis C treden meestal geen symptomen op, hoewel ongeveer ~25% van de geïnfecteerden lijdt aan algemene malaise en geelzucht. Bij ~60-80% ontwikkelt de acute hepatitis C zich tot een chronische persisterende infectie met HCV. Het overgrote deel van de patiënten met een chronische hepatitis C infectie heeft geen tot nauwelijks symptomen. Echter, in ongeveer ~20% van de

gevallen ontwikkelt de chronische persisterende hepatitis zich over een periode van vele jaren tot chronische actieve hepatitis en cirrose. Patiënten met levercirrose hebben een kans van ~5% per jaar op het ontstaan van leverkanker.<sup>1,2,19</sup>

Tot op heden is er geen vaccin beschikbaar ter voorkoming van een HCV infectie, de ontwikkeling hiervan wordt mede bemoeilijkt door de grote genetische variabiliteit van het virus (genotypen, subtypen en quasi-species). Doordat HCV een hoge mutatiesnelheid heeft, kan het ontsnappen aan herkenning door het immuunsysteem en kan chronische infectie plaatsvinden.<sup>2,19</sup>

De behandelingsmogelijkheden van chronische hepatitis C zijn de afgelopen jaren sterk verbeterd. Tot omstreeks 2014 bestond de behandeling uit een antivirale therapie van interferon in combinatie met ribavarin. Dit leidde in minder dan 50% van de gevallen tot genezing. De recente introductie van 'direct-acting antivirals' (DAA's), heeft er toe geleid dat meer dan 90% van de patiënten met een chronische HCV infectie kan worden genezen.<sup>3</sup> DAA's zijn gericht tegen verschillende onderdelen in de levenscyclus van HCV en kunnen onderverdeeld worden in drie groepen: NS3/4A protease remmers, NS5A remmers en NS5B polymerase remmers. Tot op heden zijn er elf DAA's goedgekeurd door regulerende autoriteiten en een aantal is door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) opgenomen in de 'WHO Model List of Essential Medicines'.<sup>3</sup> In hernieuwd opgestelde behandelingsrichtlijnen (2016) doet de WHO aanbevelingen voor DAA behandelingen. DAA's worden in combinatie toegepast, zodat de kans op resistentie wordt verminderd. De specifieke therapie is afhankelijk van het genotype van de HCV waarmee de patiënt geïnfecteerd is.<sup>11</sup>

#### **4. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)**

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

## **5. ARBO-wetgeving**

De ARBO-regelgeving heeft onder meer ten doel werknemers te beschermen tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia. In de Europese ARBO-richtlijn 2000/54/EG<sup>12</sup> wordt HCV ingeschaald als klasse 3 pathogeen, met daarbij de volgende opmerking:

- Voor de bescherming van de gezondheid en de veiligheid van aan biologische agentia blootgestelde werknemers dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

## **6. Classificaties van andere beoordelende instanties**

Het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA)<sup>13</sup>, het Zwitserse 'Federal Office for the Environment' (FOEN)<sup>14</sup>, het Belgische Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV-ISP)<sup>15</sup> en de 'Health and Safety Executive' (HSE)<sup>16</sup> van het Verenigd Koninkrijk hebben allen HCV ingedeeld in risicogroep 3. De 'National Institutes of Health' (NIH)<sup>17</sup> van de Verenigde Staten en het Canadese 'Public Health Agency of Canada'<sup>18</sup> hanteren Risk Group Level 2.

## **7. Eerder COGEM advies**

In 2009 heeft de COGEM vanwege de ernst van de ziekte hepatitis C en het feit dat er op dat moment geen effectieve behandeling of vaccin tegen hepatitis C beschikbaar was, HCV ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.<sup>19</sup> Omdat HCV niet aërogeen verspreid wordt, merkte de COGEM op dat een ML-II laboratorium in veel gevallen voldoende inperking biedt om de veiligheid van werkzaamheden met HCV te waarborgen. Aanvullende voorschriften, zoals het niet gebruiken van scherpe voorwerpen, waren hierbij van belang.<sup>19</sup>

## **8. Overwegingen en advies**

Acute hepatitis C ontwikkelt zich in ~60-80% van de gevallen tot een chronische persisterende infectie met HCV.<sup>1,2,19</sup> Om deze reden en vanwege de kans op leverfalen en leverkanker in een later stadium, acht de COGEM hepatitis C een ernstige ziekte.

Tot op heden is er geen vaccin beschikbaar ter voorkoming van een HCV infectie. Door voorzorgsmaatregelen te treffen om bloed-bloed contact te voorkomen, kan het risico van besmetting worden ingeperkt. De kans op verspreiding van het virus na een infectie onder de bevolking is zeer laag, gezien de transmissieroute via bloed-bloed contact. Bij laboratoriumpersoneel kunnen mogelijk HCV infecties plaatsvinden als gevolg van prik of snij-incidenten met besmette scherpe voorwerpen.<sup>5</sup> In een vorig advies merkte de COGEM al op dat een ML-II laboratorium voldoende inperking biedt om de veiligheid van werkzaamheden met HCV te waarborgen als aanvullende voorschriften gelden, zoals het niet gebruiken van scherpe voorwerpen.<sup>19</sup> De kans dat een prik of snij-incident onopgemerkt blijft is klein. Verder is de kans op een infectie na een prik- of snij-incident gering (1.8%)<sup>6,7,8,9,10</sup> en kan een eventuele infectie goed worden behandeld. HCV kan met DAA's in meer dan 90% van de gevallen effectief worden bestreden, de verwachting is dat dit percentage nog verder zal toenemen.<sup>3</sup>

Gezien de prevalentie, de beperkte verspreidingswijze van het virus via bloed-bloed contact, en het feit dat er effectieve behandelingsmogelijkheden tegen hepatitis C beschikbaar zijn, adviseert de COGEM HCV omlaag te schalen naar pathogeniteitsklasse 2.

## Referenties

1. King AMQ *et al.* (2012). Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. In: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. Elsevier Academic Press, Amsterdam 1014-1018
2. Ray SC *et al.* (2013). *Hepatitis C Virus*. In Fields Virology. Edited by Knipe DM & Howley PM Philadelphia: 795-824
3. World Health Organization (2016). Global report on access to hepatitis C treatment - Focus on overcoming barriers. WHO Press, Geneva, Switzerland
4. Vriend HJ *et al.* (2013). *Hepatitis C virus* prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections. *Epidemiol. Infect.* 141: 1310-1317
5. Coppola N *et al.* (2016). *Hepatitis B virus* and *hepatitis C virus* infection in healthcare workers. *World J. Hepatol.* 8: 273-281
6. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm> (bezoekt: 13 februari 2017)
7. Alter MJ (1997). The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin. Liver Dis.* 1: 559-568
8. Lanphear BP *et al.* (1994). *Hepatitis C virus* infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Am J Med.* 15: 745-750
9. Puro V *et al.* (1995). Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne infections. *Am J Med.* 23: 273-277
10. Mitsui T *et al.* (1992). *Hepatitis C virus* infection in medical personnel after needlestick accident. *Am J Med.* 16: 1109-1114

11. World Health Organization (2016). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic Hepatitis C infection. WHO Press, Geneva, Switzerland
12. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Arboportaal. Richtlijn 2000/54/EG <https://www.arboportaal.nl/documenten/richtlijn/2000/10/16/richtlijn-2000-54-eg> (bezoekt: 13 februari 2017)
13. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BAUA). Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe 462. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-462.html> (bezoekt: 2 februari 2017)
14. Federal Office for the Environment (FOEN). Classification of Organisms. <https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezoekt: 2 februari 2017)
15. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV-ISP). [http://www.biosafety.be/PDF/2009\\_classification\\_lists/H\\_A\\_virus.pdf](http://www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf) (bezoekt: 2 februari 2017)
16. Health and Safety Executive (HSE). <http://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf> (bezoekt: 2 februari 2017)
17. National Institutes of Health (NIH). [http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Guidelines.html#Toc446948385](http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH_Guidelines.html#Toc446948385) (bezoekt: 2 februari 2017)
18. Public Health Agency of Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/hepc-eng.php> (bezoekt: 2 februari 2017)
19. COGEM (2009). Advies Herziening van de classificatie van *Hepatitis C virus*. COGEM advies CGM/090625-03