



Japanse encefalitis Richtlijn



Samenvatting

Verwekker: Japanse encefalitisvirus: familie *Flaviviridae*

Besmettingsweg: Beet van geïnfecteerde mug: Culex-soorten

Incubatietijd: 5-15 dagen

Besmettelijke periode: Niet van toepassing

Preventie: Algemene preventieve maatregelen en vaccinatie bij reizigers (op indicatie)

Symptomen: Meestal asymptomatisch. Milde (koorts met hoofdpijn) tot ernstige vormen (encefalitis). CFR 25%

Versiebeheer

Update vastgesteld in het LOI, mei 2018

Voornaamste wijzigingen ten opzichte van de oude richtlijn:

- De algehele tekst is gecontroleerd op actualiteit, tekstuele wijzigingen.
- Natuurlijke immuniteit is aangepast aan de actualiteit. Hierbij is de suggestie voor antilichaamgedieerde versterking van infectie verwijderd.
- Aan actieve immunisatie, beschermingsduur en revaccinatie is het nut van een boostervaccinatie toegevoegd.
- Bij diagnostiek is de afdeling Emerging and endemic viruses, Clb/RIVM toegevoegd waar diagnostiek voor Japanse encefalitisvirus ingezet kan worden.
- Diagnostiek wordt herzien door de NVMM en arbo is toegevoegd door een arbodeskundige.

Eerdere wijzigingen:

- April 2018: arboparagrafen toegevoegd.
- Februari 2013: gecontroleerd op actualiteit, tekstuele wijzigingen.
- Ixiaro is nu geïndiceerd én geregistreerd voor actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis vanaf de leeftijd van 2 maanden. Tekst bij ([Immunisatie](#)) aangepast.
- Augustus 2012: In de richtlijn is informatie toegevoegd over de toediening van het vaccin Ixiaro bij kinderen <18 jaar.
- De richtlijn is vastgesteld door het LOI en goedgekeurd door de Gezondheidsraad in november 1998.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Japanse encefalitis (JE) is een muggenoverdraagbare virusinfectie, die in Azië een groot volksgezondheidsprobleem vormt. Het is een flavivirus behorende tot de familie van de *Flaviviridae*. Er zijn verscheidene nauw verwante virussen, waaronder denguevirus, westnijlvirus, tekenencefalitisvirus, zikavirus, Saint-Louis encefalitisvirus, Murray-Valley encefalitisvirus en gelekoortsvirus. JE wordt gezien als de belangrijkste veroorzaker van virale encefalitis in Azië.

Pathogenese

Na een steek van een infectieuze mug vindt lokaal en in de regionale lymfeklieren virusvermeerdering plaats. Na een viremische fase invadeert het virus het centrale zenuwstelsel (CZS). Er treedt een ontstekingsreactie op en geïnfecteerde neuronen worden opgeruimd. Het aanhechten van het virus aan bepaalde cellen van het CZS is mogelijk geassocieerd met specifieke neurotransmitterreceptoren.

Incubatieperiode

5-15 dagen.

Ziekteverschijnselen

Er is een grote variatie aan gemelde percentages klinische versus niet-klinische infectie. Gemiddeld leidt ongeveer 1:250 van de infecties tot klinische ziekte. (WHO 2015). Waarschijnlijk uiteten de meeste klinische infecties zich alleen als voorbijgaande hoge koorts, spierpijn, hoofdpijn, abdominale klachten en misselijkheid, maar de exacte percentages zijn onduidelijk. De meeste patiënten herstellen van deze fase na 2-4 dagen, vooral bij jonge kinderen van 3 tot 6 jaar en ouderen kan de infectie zich ontwikkelen tot encefalitis, meningitis en/of myelitis. Patiënten ontwikkelen dan o.a. een stijve nek, convulsies, verlamingsverschijnselen, bewustzijnsstoornissen, gevolgd door spraak- en motorische stoornissen. Vooral kinderen ontwikkelen zeer vaak convulsies. Polioachtige verlamingsverschijnselen treden op in ongeveer 30% van de patiënten en bewegingsstoornissen zoals dystonie tot wel 80% van de patiënten. Uiteindelijk treedt coma op met hypertonie en -reflexie. Bij klinische infectie is de 'case fatality rate' 25% (range 5-50%). Bij 30-50% van de patiënten die overleven treden er neuropsychiatrische restverschijnselen op (WHO factsheet No 386).

Ziekteverschijnselen bij zwangerschap

Er is weinig bekend over Japanse encefalitis tijdens de zwangerschap. In 1980 zijn negen gevallen van bewezen Japanse encefalitis bij zwangeren beschreven: in het eerste en tweede trimester traden abortussen op, in het derde trimester werd geen nadelig effect vastgesteld. Het is onbekend of er congenitale afwijkingen kunnen ontstaan, en of asymptomatische infectie van een zwangere tot infectie van de foetus leidt.

Natuurlijke immuniteit

Homologe antistoffen beperken de viremie. Bij heterologe antistoffen (onder andere bij dengue) is er kans op een averechts werkend immuunversterkend mechanisme ('immune enhancement theory').

Reservoir

Alleen dierlijke reservoirs.

Dierlijke reservoirs

Het Japanse encefalitisvirus heeft als natuurlijke gastheer varkens en watervogels. In deze gastheren vindt omvangrijke virusvermeerdering plaats. Bij varkens leidt infectie tot abortus en doodgeboorte. Koeien, schapen, honden, vleermuizen, kippen en vogels zijn ook gastheren. Echter, hun rol in de verspreiding van het virus is minder duidelijk.

Besmettingsweg

Besmetting van de mens vindt plaats via de steek van een geïnfecteerde mug: Culex-soorten, met name Culex tritaeniorhynchus en Culex vishnui (India). De mug broedt in zoet, stilstaand en schaduwrijk water. Rijstvelden zijn een ideale broedplaats. De muggen steken gedurende de schemering en in de nacht.

Besmettelijke periode

Niet van toepassing.

Besmettelijkheid

Het virus wordt niet van mens op mens overgedragen. Geïnfecteerde mensen zijn eindgastheer en niet direct besmettelijk. Laboratoriuminfecties tijdens bewerking van materiaal zijn beschreven.

Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Vastgesteld op 28 juni 2019.

Zie ook [?????Diagnostisch Vademecum Japanse encefalitis](#)

Microbiologische diagnostiek

Directe diagnostiek

Viremie bij infectie is kort en meestal al verdwenen op het moment dat de eerste klinische verschijnselen optreden (JEV kent een incubatietijd van 5-15 dagen). Dientengevolge is moleculaire diagnostiek op serum doorgaans niet aangewezen. Het wordt aangeraden om volbloed en urine af te nemen voor directe diagnostiek, omdat het virus in deze materialen langer aantoonbaar is. In fatale gevallen kan het genoom met RT-PCR-technieken doorgaans in liquor aangetoond worden. Bij peracute infecties, of patiënten met een verzwakte afweer kan in een enkel geval virus worden geïsoleerd uit liquor.

Indirecte diagnostiek

Gezien de korte viremie is diagnostiek op aanwezigheid van IgM in serum of liquor de aangewezen methode. Vier dagen na het begin van symptomen is bij 70-75% van de patiënten IgM in serum en/of liquor aantoonbaar, na 10 dagen zijn bijna alle patiënten positief. Bij afwezigheid van IgM in monsters verzameld < 10 dagen na start symptomen dient een tweede monster afgenomen te worden om negatief resultaat te bevestigen. Doorgaans blijft IgM 30 tot 90 dagen detecteerbaar, maar kan ook langer persistenten (> 1 jaar). Daardoor kan aanwezigheid van IgM soms duiden op een oude infectie dan wel vaccinatie.

Laboratoriumbevestiging van een infectie vindt plaats door middel van het aantonen van viraal genoom in klinische monsters dan wel een hoge IgM-titer of seroconversie IgG in liquor en/of serum of door het aantonen van een viervoudige titerverhoging in gepaarde serummonsters genomen in acute en convalescente fase.

Door de hoge kruisreactiviteit tussen Japanse encefalitisvirus en andere nauw verwante flavivirussen met mogelijke geografische en klinische overlap zoals West Nijlvirus, denguevirus en het in Nederland voorkomende teken-encefalitisvirus, is het aan te raden serologische diagnostiek voor al deze virussen tegelijk uit te voeren. Bij een positief resultaat uit de routinediagnostiek (ELISA) kan een kruisreactie met andere flavivirussen worden uitgesloten met een zogenaamde virusneutralisatietest (VNT).

Typering voor bron- en contactonderzoek

N.v.t.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

In hyperendemische gebieden is Japanse encefalitis een ziekte van de kinderleeftijd (vrijwel alle gevallen worden beschreven bij kinderen onder de tien jaar, de helft al voor het vierde levensjaar). Tijdens verblijf in endemische gebieden is het risico voor reizigers om Japanse encefalitis op te lopen afhankelijk van de locatie, de duur van het verblijf, het seizoen en de activiteiten met risico op blootstelling aan de vector: nabijheid rijstvelden, overnachtingsplaats, bezigheden in de avond en bescherming tegen muggen. Bij langdurig verblijf op het platteland in het transmissieseizoen wordt het risico op Japanse encefalitis geschat tussen de 1/5.000 en 1/20.000 per week (Shlim 2002). Het risico om na één muggenbeet Japanse encefalitis te krijgen is relatief laag:

- alleen de steken van *Culex* spp.-muggen zijn potentieel infectieus;
- de infectie rate in vector muggen is 3%, en
- Wanneer een individu geïnfecteerd raakt, is de kans op symptomatische neuro-invasieve ziekte <1:200.

Risicovolle beroepen

Dit betreft werknemers reizend naar endemische gebieden. De kans op besmetting bestaat vooral als er in de buitenlucht wordt gewerkt, vooral in waterrijk gebied waar veel varkens worden gehouden en veel watervogels voorkomen. Hierbij kan worden gedacht aan constructie-, wegen-, en veldwerkers etc, militairen, studenten (veldwerk) en personen werkzaam in ontwikkelingshulp.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Infectie leidt bij ontvankelijke populaties, waaronder reizigers vaker tot klinische ziekte (1-4%) dan bij mensen die in endemische gebieden wonen (0,1-1%).

Factoren die bij neuro-invasie een rol spelen zijn leeftijd, genetische gastheerfactoren (verschillen in gevoeligheid voor virus) en verworven gastheerfactoren (waaronder kruisimmunitet).

Jonge kinderen (<10 jaar) overlijden eerder en hebben een hogere kans op neurologische restverschijnselen. Bij ouderen zou een verhoogd risico op ziekte door vasculaire gastheerfactoren en lagere immunrespons een rol kunnen spelen.

De invloed van hivinfectie en aids op Japanse encefalitisinfectie is niet beschreven. Een hivinfectie verhoogt wel de kans op encefalitis bij een infectie met het verwante Saint-Louis encefalitisvirus.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Japanse encefalitis komt epidemisch en endemisch voor in bijna alle landen in Zuidoost-Azië en de regio ten westen van de Grote Oceaan. In een gematigd klimaat treedt Japanse encefalitis in seizoenen op: na een piek in aantallen muggen in juli-augustus volgt een infectiepiek van augustus tot september. Aan het einde van de regentijd is er een voldoende grote *Culex* spp-populatie voor transmissie naar de mens. Voorbeelden van gebieden waar Japanse encefalitis endemisch voorkomt zijn China, Korea, Japan, subtropisch gebieden in Zuidoost-Azië en Rusland. Hoe zuidelijker, hoe langer het seizoen: april-oktober.

In een tropisch klimaat is Japanse encefalitis endemisch, bijvoorbeeld in tropische delen van Zuidoost-Azië. De incidentie is afhankelijk van het regenseizoen en wordt ook beïnvloed door de trek van vogels en andere gastheren.

Japanse encefalitis komt vooral in rurale gebieden voor, maar is ook beschreven aan de rand van grote steden. De laatste jaren vindt er in sommige landen, bijvoorbeeld Japan en Korea, een verschuiving van het epidemisch patroon plaats van (jonge) kinderen naar de hogere leeftijdsklassen. Hiervoor zijn verschillende factoren verantwoordelijk. Dit zijn zowel socio-economische (hogere levensstandaard, minder landbouwgebieden, meer pesticiden, grootschalige varkensteelt) als zorggerelateerde factoren (vaccinatie van varkens en van de bevolking). Japanse encefalitisinfecties veroorzaken per jaar ongeveer 68.000 ziektegevallen met een geschatte mortaliteit van 20-30% (Campbell 2011).

Japanse encefalitis bij reizigers en militairen

Bij niet-gevaccineerde westerse militairen werd in Azië tussen 1945-1991 een risico van minder dan 0,1-2,1/10.000 per week vastgesteld. Van 1973-2008 zijn 55 gevallen van Japanse encefalitis beschreven bij reizigers naar Japanse encefalitis-endemische landen. Het merendeel van deze gevallen (65%) betrof langverblijvers (>1 maand) (Hills 2010).

Voorkomen in Nederland

Japanse encefalitis is in Nederland enkel bekend als importziekte. Het is niet exact bekend hoeveel geïmporteerde ziektegevallen we jaarlijks in Nederland hebben omdat de ziekte niet meldingsplichtig is. In een overzichtsartikel uit 2010 worden drie gevallen van Japanse encefalitis in Nederland gerapporteerd (Hillset al 2010). Dit betrof jonge vrouwelijke reizigers die respectievelijk naar Thailand en Indonesië op vakantie waren geweest. Van de periode daarna is wel sporadische casuïstiek bekend, maar dit is niet systematisch gesurveilleerd.

Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

Er zijn bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) geen gevallen van beroepsmatig opgelopen Japanse encefalitis gemeld.

Preventie

Actieve immunisatie

Geregistreerde vaccins

Sinds 2010 is het in Nederland geregistreerde vaccin Ixiaro® beschikbaar. Ixiaro® is geregistreerd voor personen vanaf 2 maanden. Het Japanse encefalitisvaccin geproduceerd op muizenhersenen wordt niet meer geproduceerd en is niet meer leverbaar. Dit vaccin was in Nederland niet geregistreerd en werd tot begin 2011 onder bewustheidsverklaring gegeven.

Eigenschappen vaccin

Ixiaro® is een met formaline geïnactiveerd vaccin gekweekt in verocellen.

Indicaties

Zie protocol Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing. De website www.mijnlcr.nl bestaat uit een openbaar gedeelte en een besloten gedeelte dat alleen toegankelijk is voor LCR-abonnees.

Contra-indicaties

Zie [bijsluiter](#).

Effectiviteit

Voor het Ixiaro®vaccin is een seroconversie ratio van 29.4% 10 dagen na de eerste vaccinatie en 97.3 % een week na de tweede vaccinatie geobserveerd.

Veiligheid en bijwerkingen

Zie [bijsluiter](#).

Interacties

Zie [bijsluiter](#).

Doseringschema en wijze van toediening

Kinderen vanaf 2 maanden tot en met 2 jaar oud krijgen een halve dosis (0,25 ml vaccin) ten opzichte van de dosis die voor kinderen van 3-17 jaar en volwassenen gebruikt wordt (0.5 ml vaccin). De primaire serie bestaat uit twee vaccinaties in een schema 0-7 tot 28 dagen.

Beschermingsduur en revaccinatie

Een derde dosis (booster) wordt aangeraden binnen het tweede jaar (tussen 12-24 maanden na de 2e dosis) voorafgaande aan potentiële herexposie aan het Japans encefalitisvirus. Deze booster is belangrijk voor een goede bescherming tegen alle bestaande Japanse encefalitisvirus-genotypes (Erra 2013). Voor mensen die continu risico lopen op het krijgen van Japanse encefalitis wordt hetzelfde beleid geadviseerd. Het Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) is van mening dat de derde dosis ook ná 24 maanden gegeven kan worden. Er hoeft dan niet met een volledig nieuwe serie gestart te worden.

Gegevens over de noodzaak van verdere booster doses (d.w.z. een vierde dosis) zijn beperkt beschikbaar. De LCR is van mening dat, totdat meer gegevens bekend zijn, na de derde vaccinatie van een beschermingsduur van vijf jaar kan worden uitgegaan.

Vaccinatieprogramma's

Voor actuele informatie rondom vaccinatie op reis en indicaties van het vaccin wordt verwezen naar het LCR-protocol Japanse encefalitis (<https://www.lcr.nl>, Firbas, 2015).

Passieve immunisatie

Niet van toepassing.

Algemene preventieve maatregelen

Algemene preventie bestaat uit persoonlijke bescherming tegen muggenbeten in endemische gebieden van schemering tot zonsopkomst:

Zie de pagina '[Muggenwerende maatregelen](#)'.

Preventieve maatregelen op het werk

Preventieve maatregelen voor werknemers betreffen herhaaldelijke voorlichting (over de ziekte, de kans op besmetting en het belang en juist toepassen van muggenwerende maatregelen) naast het ter beschikking stellen van juiste kleding en muggenwerende middelen.

Vaccinatie voor werknemers overwegen wanneer herhaaldelijk beroepsgebonden risico gelopen wordt en bij een aaneengesloten verblijf van langer dan een maand.

Desinfectie

Conform de richtlijn [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Er is geen meldingsplicht.

Inschakelen van andere instanties

Geen.

Bronopsporing

Niet van toepassing.

Contactonderzoek

Niet van toepassing.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Bij verdachte gevallen wordt geadviseerd serologie te doen.

Meldingsplicht werknemers

Indien de infectie is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet dit door een geregistreerd bedrijfsarts worden gemeld bij het NCvB (www.beroepsinfectieziekten.nl)

Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Japanse encefalitis is niet van mens op mens overdraagbaar. Wering is niet van toepassing.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Geen.

Behandeling

Er is geen specifieke therapie. Ondersteunende maatregelen kunnen de morbiditeit en mortaliteit verminderen.

Historie

De verwekker van Japanse encefalitis is in 1924 geïsoleerd. Encefalitisepidemieën bij paarden en mensen zijn in de vorige eeuw beschreven in Japan. Gedurende de eerste helft van deze eeuw waren er jaarlijkse epidemieën in Japan, Korea en China. De laatste decennia heeft de ziekte zich verspreid door heel Azië (Thailand, Burma, Vietnam, Sri Lanka, India, Nepal, en Pakistan). In 1995 is de eerste uitbraak beschreven buiten Azië voor de kust van Australië en in 1998 in Australië zelf. Japanse encefalitis wordt gezien als de belangrijkste veroorzaker van virale encefalitis in Azië.

Literatuur

- CDC. Inactivated Japanese encephalitis vaccin. Recommendations of the advisory committee on immunisation practices (ACIP).MMWR 1993;42:1-15.
- Campbell GL, Hills SL, Fischer M, Jacobson JA, Hoke CH, Hombach JM, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2011;89(10):766-74, 74A-74E.
- Delsing CE, Ardesch J et al. Een ongewone oorzaak van meningo-encefalitis: Japanse encefalitis. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149(43):2423-2427.
- Erra EO, Askling HH, Yoksan S, Rombo L, Riutta J, Vene S, et al. Cross-protection elicited by primary and booster vaccinations against Japanese encephalitis: a two-year follow-up study. Vaccine. 2013;32(1):119-23.
- Firbas C, Jilma B. Product review on the JE vaccine IXIARO. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(2):411-20.
- Hills SL, Griggs AC, Fischer M. Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. Am J Trop Med Hyg. 2010;82(5):930.
- Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper - February 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(9):69-87
- Kager P.A. Japanse encefalitis: vaccinatie voor sommige reizigers naar Azië nuttig en in Nederland mogelijk. NTvG 1993;137, nr35:1755-57.
- Shlim DR and Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: exploring the limits of risk. Travel Medicine. 2002; 183-188.
- WHO fact sheet No 386. Japanese encephalitis (december 2015); <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs386/en/>
- <http://www.who.int/wer/2015/wer9009.pdf>