

NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen

Tweede herziening

WJ van Geldrop, ME Numans, HF Berg, AM van Putten, ME Scheele, M Bouma. *Huisarts Wet* 2007;50(12):666-81.

De standaard en de noten zijn geactualiseerd opzichte van de vorige versie (*Huisarts Wet* 2000;43:268-75).

Inleiding

De NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen geeft richtlijnen voor de diagnostiek bij vermoeden van virushepatitis en een beperkt aantal andere leveraandoeningen, namelijk niet-alcoholische steatosis hepatis (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), niet-alcoholische steatohepatitis (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) en leverschade door alcoholmisbruik of gebruik van geneesmiddelen of drugs. De standaard geeft bovendien richtlijnen voor het beleid bij en de preventie van virushepatitis. Door immigratie, toename van het internationaal reizigersverkeer en gerichte voorlichtingscampagnes van de overheid, zal de huisarts in toenemende mate te maken krijgen met vragen over preventie en diagnostiek van virushepatitis.¹ Goede samenwerking tussen huisartsen, maag-darm-leverartsen of internist-infectiologen en GGD's is van belang om te komen tot optimale voorlichting aan en behandeling van deze patiënten. In Nederland zijn vooral infecties met het hepatitis-A-virus (HAV), het hepatitis-B-virus (HBV) en het hepatitis-C-virus (HCV) de oorzaak van virushepatitis. Hepatitis D en E komen in Nederland zelden voor.² Wat betreft de virushepatitis beperkt de standaard zich daarom tot het beleid bij hepatitis A, B en C. Hierbij staan chronische hepatitis B en C, die doorgaans met weinig klachten gepaard gaan, op de voorgrond. Nu de behandelingsmogelijkheden van chronische hepatitis en dan vooral die van hepatitis C zijn verbeterd, zijn tijdige herkenning en gerichte verwijzing van patiënten met chronische, actieve hepatitis B en van hepatitis C in betekenis toegenomen.

Achtergronden

Epidemiologie

Volgens de gegevens in huisartsenregistraties is de incidentie van acute virushepatitis in de huisartsenpraktijk circa 0,2 per 1000 per jaar, de prevalentie van chronische hepatitis circa 0,4 per 1000.³ In Nederland

hebben naar schatting 60.000 mensen een chronische hepatitis B, waarvan ruim 30% een actieve chronische hepatitis die voor behandeling in aanmerking komt. Immigranten uit landen met een hoge prevalentie van hepatitis B hebben de infectie meestal bij de geboorte op jonge kinderleeftijd opgelopen, in de Nederlandse bevolking vindt besmetting meestal op volwassen leeftijd plaats. Co-infecties van HBV, HCV en hiv komen regelmatig voor.

Niet-alcoholische steatosis hepatis is de meest voorkomende oorzaak van asymptomatische, licht verhoogde transaminasewaarden. De incidentie in de huisartsenpraktijk van cirrose en hepatomegalie samen wordt geschat op 0,1 tot 0,8 per 1000 per jaar; de prevalentie op 0,3 tot 0,6 per 1000 per jaar.⁴ Cijfers over leverschade door alcohol en door geneesmiddelen zijn niet bekend. Verhoogde transaminasewaarden komen voor bij 1 tot 4% van de algemene bevolking.⁵

Virushepatitis

Een acute hepatitis kan een klinisch of subklinisch beloop hebben. Dit laatste treedt vooral op bij hepatitis-B- of -C-infectie. De klinische verschijnselen van acute hepatitis veroorzaakt door de verschillende typen hepatitisvirus zijn gelijk. Een klinisch manifeste acute hepatitis begint met een prodromaal stadium (duur drie tot tien dagen) waarin sprake is van malaise, moeheid, verminderde eetlust en koorts. Ook kunnen in deze fase misselijkheid en braken optreden, evenals pijn rechts in de bovenbuik, een rash en artralgieën. Hierna volgt de icterische fase, die gepaard gaat met geelzucht, lichte temperatuursverhoging, de karakteristieke donkere urine en soms ontkleurde ontlasting. Ook jeuk ten gevolge van de cholestase komt in deze fase frequent voor. De icterus is een gevolg van beschadiging van de lever waardoor deze niet in staat is alle aangeboden bilirubine om te zetten en uit te scheiden (parenchymateuze icterus). De acute fase duurt in de regel één tot drie weken. De geelzucht kan echter met name bij volwassenen soms enkele maanden aanhouden evenals de malaise en moeheid. Vaak is er in deze periode een intolerantie voor vet, alcohol en tabak. Hierna volgt de herstelfase.

Patiënten met chronische hepatitis B of C

kunnen verschijnselen hebben van moeheid. Meestal krijgen zij pas symptomen als er sprake is van een vergevorderde ziekte waarbij levercirrose dan wel hepatocellulair carcinoom aanwezig is. In de meeste gevallen hebben deze patiënten in de voorafgaande jaren geen symptomen gehad van acute hepatitis.

Belangrijkste wijzigingen

- De behandelingsmogelijkheden van chronische hepatitis B en vooral van hepatitis C zijn verbeterd door het beschikbaar komen van peginterferon en virusremmers.
- De verwijzindicaties bij hepatitis B zijn gespecificeerd.
- Deze standaard gaat ook in op de opsporing van andere leveraandoeningen, zoals niet-alcoholische steatosis hepatis (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) en niet-alcoholische steatohepatitis (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH).

Kernboodschappen

- Verricht nadere diagnostiek indien de transaminasewaarden bij herhaling verhoogd zijn.
- Denk bij persistent licht verhoogde transaminasewaarden aan virushepatitis, maar ook aan niet-alcoholische steatosis hepatis en niet-alcoholische steatohepatitis.
- Indien het hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg) langer dan zes maanden aantoonbaar blijft, is er chronische hepatitis B.
- Verwijs voor nadere diagnostiek en behandeling naar een maag-darm-leverarts of naar een internist of infectioloog met specifieke belangstelling voor hepatitis:
 - patiënten met chronische actieve hepatitis B, dat wil zeggen:
 - patiënten met chronische hepatitis B en een positief HBeAg;
 - patiënten met chronische hepatitis B, een negatief HBeAg en een ALAT boven de referentiewaarde;
 - patiënten met hepatitis C.
- Vervolg patiënten met chronische hepatitis B, een negatief HBeAg en een normaal ALAT gedurende tenminste 3 jaar.

Hepatitis A

Een acute hepatitis-A-infectie komt vooral voor bij allochtone kinderen, en autochtone kinderen en volwassenen die onbeschermd naar endemische gebieden reizen. Bij jonge kinderen is het verloop meestal subklinisch. Vanaf de leeftijd van 5 jaar is de kans op een beloop met klinische ziekteverschijnselen meer dan 75%.⁶ Besmetting vindt plaats via fecaal-orale weg. De incubatietijd is gemiddeld 28 dagen. Een patiënt is besmettelijk vanaf ongeveer 3 tot 10 dagen vóór tot een week na het ontstaan van de icterus. Hepatitis A geneest volledig zonder medicatie; complicaties of een fulminant beloop komen zelden voor.

Hepatitis B

Een acute hepatitis-B-infectie komt vooral voor bij volwassenen. De ziekte verloopt vaak subklinisch.⁷ Besmettingsbronnen zijn virusbevattende lichaamsvloeistoffen, zoals bloed, sperma en vaginaal vocht van geïnfecteerde personen. Besmetting vindt vooral plaats via bloed-bloedcontact, bijvoorbeeld een prikaccident, maar kan ook plaatsvinden via intact slijmvlies, met name bij onbeschermd anogenitaal contact. Geschat wordt dat 16-40% van de seksuele partners van patiënten met chronische hepatitis B geïnfecteerd raakt met het hepatitis-B-virus (Zie NHG-Standaard Het SOA-consult). De incubatietijd is 2 tot 3 maanden. Besmettelijkheid begint ongeveer 6 weken voor het begin van de klachten en houdt aan tot het hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg) uit het lichaam verdwijnt. De kans op overdracht van HBV tijdens de bevalling is afhankelijk van de mate van besmettelijkheid van de moeder en loopt uiteen van 80% bij een HBeAg-positieve moeder tot 18% bij moeders die HBeAg-negatief zijn en een lage virusconcentratie hebben.¹⁸ Hepatitis B is chronisch als het HBsAg langer dan 6 maanden aanwezig blijft. De kans hierop is groter naarmate de patiënt jonger geïnfecteerd is, en loopt uiteen van 90% voor kinderen die de infectie oplopen in hun eerste levensjaar tot < 5% voor kinderen ouder dan 5 jaar en volwassenen. Van alle nieuw gevonden hepatitis-B-infecties is er in circa 80% van de gevallen sprake van een chronische infectie. Men onderscheidt twee vormen van chronische hepatitis B. De chronische actieve vorm (30%) wordt gekenmerkt door een positief HBsAg en een positief HBeAg of een positief HBsAg en een negatief HBeAg en een ALAT boven de normaalwaarde; de chronische inactieve vorm (70%) toont een positief HBsAg, een negatief HBeAg en een bij herhaling normaal ALAT. Onbehandeld ontstaat bij ongeveer 20% van de volwassen patiënten met chronische actieve hepati-

tis B na 5 jaar levercirrose en bij circa 10% van de patiënten met levercirrose ontstaat binnen 5 jaar een levercelcarcinoom. Dit is afhankelijk van de activiteit van het virus en de mate van ontsteking van de lever. Chronisch inactieve hepatitis B (via spontaan beloop of in remissie door adequate behandeling, blijkend uit een lage virusconcentratie en normaal ALAT), kan worden gereactiveerd door chemotherapie waarbij hoge doses glucocorticoiden worden gegeven zoals CHOP-kuren.⁸

Hepatitis C

Een acute hepatitis-C-infectie komt vooral bij volwassenen voor en verloopt meestal subklinisch.⁹ De wijze van besmetting verloopt via bloed-bloedcontact. De kans op overdracht van hepatitis C via seksueel contact is klein. Onder hiv-seropositieve homoseksuele mannen met seksuele risicocontacten wordt acute hepatitis C de laatste jaren echter steeds vaker gevonden. De incubatietijd is ongeveer 2 maanden. Het bloed van de geïnfecteerde kan al na een week besmettelijk zijn voor anderen. Bij 80% van de geïnfecteerden ontstaat een chronische infectie; bij deze patiënten is er een verhoogde kans op de ontwikkeling van cirrose (grootweg 20%) en levercelcarcinoom. De kans op overdracht van HCV tijdens de bevalling is kleiner dan 10% en afhankelijk van de virale load en eventuele co-infectie met hiv. De risicogroepen en risicocontacten voor hepatitis A, B en C staan vermeld in tabel 1 en 2.

Andere leveraandoeningen

Niet-alcoholische steatosis hepatis en niet-alcoholische steatohepatitis

De meest voorkomende leveraandoening naast hepatitis is niet-alcoholische steatosis hepatis, waarbij vetstapeling in de lever optreedt.¹¹ Deze aandoening komt vooral voor bij patiënten met diabetes mellitus type 2, hypertensie, dyslipidemie en obesitas. Insulineresistentie speelt een belangrijke rol bij de pathogenese. Een klein deel van de patiënten met niet-alcoholische steatosis hepatis heeft of ontwikkelt niet-alcoholische steatohepatitis. Niet-alcoholische steatohepatitis kan op termijn leiden tot levercirrose en bij een klein deel van de patiënten met cirrose tot hepatocellulair carcinoom. Bij niet-alcoholische steatosis hepatis en zeker ook bij steatohepatitis kunnen licht verhoogde transaminasewaarden gevonden worden. Patiënten met niet-alcoholische steatosis hepatis en een verhoogd ALAT hebben een verhoogd cardiovasculair risico. Om te kunnen differentiëren tussen niet-alcoholische steatosis hepatis en niet-

alcoholische steatohepatitis is een leverbiopsie noodzakelijk. De behandelingsmogelijkheden verschillen niet en bestaan voornamelijk uit leefstijladviezen.

Leverschade door alcoholmisbruik

Alcoholmisbruik kan op den duur leiden tot leverschade (zie NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik). In eerste instantie ontstaat steatosis hepatis. Steatosis hepatis is reversibel bij verminderen of staken van het alcoholgebruik. Voortgezet alcoholmisbruik kan leiden tot alcoholische hepatitis, een leverontsteking als gevolg van beschadiging van levercellen door de afbraakproducten van alcohol, en tot levercirrose.

Leverschade door gebruik van geneesmiddelen of drugs

Bij tal van geneesmiddelen, zoals analgetica

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Tabel 1 Risicogroepen voor virushepatitis¹⁰

	HAV	HBV	HCV
(Gezins)contacten met besmette personen,	ja	ja	nee
Kinderen in kinderopvangcentra en groep 1 en 2	ja	nee	nee
Reizigers naar endemische gebieden	ja, vooral kinderen	ja ^a	nee ^{a,b}
Personen afkomstig uit hoogendemisch gebied	nee	ja ^a	ja ^a
Personen met een positieve familieanamnese voor chronische hepatitis, hepatocellulair carcinoom	nee	ja	ja
Personen met een beroepsrisico	ja ^c	ja ^d	ja ^d
Mensen met wisselende seksuele contacten	ja (bij oro-anaal contact ^e)	ja ^e	nee ^f
(Ex-)druggebruikers (intraveneus)	nee	ja	ja
Niet-steriele ingrepen	nee	ja ^b	ja ^b
Verstandelijk gehandicapten	ja	ja	nee
Ontvangers van bloed of bloedproducteng	nee	niet meer ^g	niet meer ^g

a. Zie voor een landenoverzicht voor HBV http://www.rivm.nl/rvp/overzicht_ziekten/hepatitis_b/indexlanden.jsp en voor HCV de website van het Nationaal Hepatitis Centrum: <http://www.hepatitis.nl>.

b. Tenzij men in een middel- of hoogendemisch gebied een risico-handeling (piercing, tatoeage) heeft ondergaan, of blootgesteld is aan rituele gebruiken en medische ingrepen die de huid doorboren.

c. Leidsters kindercentra, riool- en afvalwaterzuivering enzovoort.

d. Zorginstellingen, verwonden prikaccidenten enzovoort.

e. Met name bij mannen die seks hebben met mannen.

f. Overdracht vindt plaats via bloed-bloedcontact. De kans op overdracht van hepatitis C via seksueel contact is klein, behalve bij seksuele technieken waarbij slijmvliesbeschadiging en bloedverlies voorkomen, zoals is beschreven bij homoseksuele mannen die seks hebben met mannen, vooral in geval van co-infectie met rectaal lymphogranuloma venereum of hiv.⁹

g. Ontvangers van bloedproducten. Sinds 1975 is er donorscreening op HBV en sinds 1992 op HCV. Besmetting via bloedtransfusie, dialyse of endoscopie in Nederland zeer zelden, in het buitenland (veel) vaker. Bij patiënten die worden gedialyseerd of behandeld in verband met hemofilie is door herhaald testen meestal al bekend of zij besmet zijn met HBV of HCV.

Tabel 2 Risicocontacten voor virushepatitis¹⁰

	HAV	HBV	HCV
Besmet voedsel en drinkwater	ja	nee	nee
Ontlasting en urine	ja	nee	nee
Speeksel	nee	nee	nee
Ejaculaat en vaginaal vocht	nee	ja	nee
Bloed; alle lichaamsvloeistoffen met bloedbijmenging	nee	ja	ja
Prik-, snij-, spat- en bijtaccidenten	nee	ja	ja
Niet steriel uitgevoerde tatoeage, piercing, acupunctuur	nee	ja	ja
Geboorte kind van een moeder die virusdrager is	nee	ja	ja ⁹

(paracetamol), amoxicilline/clavulaanzuur, antimycotica (ketoconazol, itraconazol), immunosuppressiva, antivirale middelen, statines en tuberculostatica (isoniazide, rifampicine en pyrazinamide) kan leverschade optreden, die zich op een aantal manieren kan uiten en in ernst sterk kan variëren.¹² Ook kruiden, vitamines en drugs zoals XTC kunnen leiden tot leverschade. Levercelbeschadiging, cholestase en mengvormen hiervan komen het meeste voor. Klinisch kan leverschade zich uiten met icterus, maar ook met algemene extrahepatische symptomen zoals koorts en huiduitslag. Daarnaast kan men licht verhoogde transaminasewaarden vinden, bijvoorbeeld bij het gebruik van anti-epileptica (valproïnezuur), statines of fibraten. Leverschade ten gevolge van geneesmiddelen kan het gevolg zijn van een rechtstreeks toxisch effect of van een overgevoeligheidsreactie. Leverschade door een direct toxische reactie treedt met een voorspelbare regelmaat op en is dosisafhankelijk, terwijl hepatitis door een overgevoeligheidsreactie onvoorspelbaar is, minder frequent voorkomt en dosisafhankelijk is.

Richtlijnen diagnostiek

Bij klachten/symptomen¹³ moet de huisarts bedacht zijn op een leveraandoening bij:

- patiënten met icterus;
- patiënten die behoren tot een risicogroep voor virushepatitis of die een (seksueel) risicocontact hebben gehad (zie tabel 1 en 2) en algehele malaise;
- patiënten met algehele malaise bij wie tevens verdenking bestaat op leverschade door alcoholmisbruik;
- patiënten met algehele malaise bij wie tevens verdenking bestaat op leverschade door geneesmiddelen, omdat de patiënt recent met een geneesmiddel is gestart of omdat de dosering is gewijzigd.

Omdat veel personen met een (chronische) leveraandoening geen klachten hebben, moet de huisarts zich realiseren dat er een leveraandoening kan bestaan bij spreekuurbezoekers, indien:

- de patiënt behoort tot een risicogroep voor (chronische) virushepatitis (zie tabel 1);
- de patiënt risicocontacten heeft of heeft gehad voor (chronische) virushepatitis

(zie tabel 2);

- er sprake is van problematisch alcoholgebruik;
- men bij het lichamelijk onderzoek een vergrote lever aantreft (die niet kan worden toegeschreven aan hartfalen);
- de transaminasewaarden verhoogd zijn (zie de paragraaf Aanvullend onderzoek).

Anamnese

De huisarts vraagt:

- naar de duur en het beloop van eventuele klachten;
- of de patiënt behoort tot een risicogroep of een (seksueel) risicocontact heeft gehad (zie tabel 1 en 2);
- naar het voorkomen van leveraandoeningen, hepatitis of hepatocellulair carcinoom in de familie of bij de partner;
- naar een doorgemaakte hepatitis A, B of C in het verleden;
- naar vaccinatie tegen hepatitis A of B;
- naar gebruik van medicatie¹², kruiden, vitamine A (met name recent gestart of in gewijzigde dosering);
- naar gebruik van alcohol en drugs;
- bij verdenking op niet-alcoholische steatosis hepatis/steatohepatitis: naar diabetes, hypertensie, afwijkend lipidenpectrum in de voorgeschiedenis.¹⁴

Lichamelijk onderzoek

De huisarts verricht het volgende onderzoek:

- inspectie van de sclerae (geel);
- percussie en palpatie van de lever-, galblaas- en miltregio (vergroete, pijnlijke of hobbelige lever, vergroete milt);
- bij vermoeden van cirrose: *spider naevi*, erythema palmare, gynaecomastie, *flapping tremor*, testisatrofie, ascites, splenomegalie en veneuze collateralen in de buikwand;
- bij vermoeden van niet-alcoholische steatosis hepatis of steatohepatitis: gewicht, lengte en/of middelomtrek, bloeddruk.

Op indicatie kijkt de huisarts naar tekenen van leverfalen, zoals icterus, ascites en encefalopathie.

Aanvullend onderzoek

Bij verdenking op *virushepatitis*, vanwege klachten of symptomen of omdat iemand tot een risicogroep behoort of een risicocontact heeft gehad, bepaalt de huisarts ALAT¹⁵ en vraagt hepatitisserologie aan (zie tabel 3). Dit is het geval bij de volgende patiënten.

- Patiënten met icterus bij wie geen verdenking bestaat op pathologie van de galblaas of galwegen of een maligniteit.
- Patiënten met algemene malaise bij wie

tevens verdenking bestaat op virushepatitis omdat:

- zij behoren tot een risicogroep voor deze aandoening of (zie tabel 1);
- er een risicocontact is geweest voor virushepatitis (zie tabel 2); of
- zij eerder hepatitis B of C doormaakten.

Bij icterus is de huisarts vooral bedacht op acute virushepatitis, bij algehele malaise hangt het af van de duur van de klachten, de symptomen en het mogelijke moment van besmetting of de huisarts vooral denkt aan acute of chronische hepatitis.

Bij kinderen gaat de verdenking vooral uit naar hepatitis A. Vraag eerst serologie op hepatitis A aan en indien deze negatief is serologie op hepatitis B en/of C.

Bij volwassenen verricht de huisarts serologie op hepatitis op basis van risicogroep of risicocontacten (zie tabel 1 en 2). Is het HBsAg positief, dan bepaalt de huisarts na zes maanden opnieuw het HBsAg. Is dit positief, dan is er chronische hepatitis B (zie de paragrafen Controle door de huisarts en Consultatie/verwijzing). De huisarts kan er ook voor kiezen niet zes maanden te wachten maar de patiënt direct door te verwijzen naar een maag-darm-leverarts, internist of infectioloog met belangstelling voor hepatitis.

Is het HbsAg positief bij een patiënt zonder klachten of symptomen, dan betreft het vrijwel altijd chronische hepatitis B en moet doorverwijzing bij positief HBeAg en/of verhoogd ALAT al direct worden overwogen en niet pas na zes maanden (zie de paragrafen Controle door de huisarts en Consultatie/verwijzing).

Als bij vermoeden van acute virushepatitis de HAV-, HBV- en HCV-serologie negatief uitvalt, wordt het onderzoek alsnog uitgebreid naar andere vormen van acute hepatitis, zoals CMV-infectie of ziekte van Pfeiffer. Zijn er aanwijzingen dat de hepatitis als soa is opgelopen, zie dan tevens de NHG-Standaard Het SOA-consult.

Zijn er (bij routinematig onderzoek gevonden) licht verhoogde transaminasewaarden (ALAT en ASAT anderhalf- tot vijfmaal de bovengrens van normaal), dan worden deze na ongeveer vier weken opnieuw bepaald.¹⁵ Zijn de waarden nog steeds verhoogd, dan neemt de huisarts een anamnese af met specifieke aandacht voor gebruik van geneesmiddelen, alcohol en drugs, verricht lichamenlijk onderzoek gericht op de meest voorkomende oorzaken van leverschade (zie de paragrafen Anamnese en Lichamenlijk onderzoek) en verricht aanvullend onderzoek gericht op hepatitis B en C bij perso-

nen behorende tot een risicogroep en/of met risicocontacten (in het verleden).

Indien er serologisch geen aanwijzingen zijn voor een HBV- of HCV-infectie en alcohol, geneesmiddelen of drugs niet de oorzaak lijken, dan vraagt de huisarts een echografie aan van de lever met de vraag of er steatosis hepatis bestaat. Omdat er bij steatosis hepatis meestal sprake is van insulineresistentie, bepaalt de huisarts dan ook het nuchtere glucosegehalte en het lipiden-spectrum (totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden).

Lijkt een geneesmiddel de oorzaak, dan stopt de huisarts zo mogelijk het betreffende geneesmiddel en controleert de transaminasewaarden na een maand. Lijkt overmatig alcoholgebruik of gebruik van drugs de oorzaak van de verhoogde transaminasewaarden, dan motiveert de huisarts de patiënt hiermee te stoppen en controleert na een maand zowel ALAT en ASAT om na te gaan of deze zijn genormaliseerd en de ASAT/ALAT-ratio te kunnen bepalen.

Evaluatie

Bij een vermoeden van virushepatitis wordt de serologische diagnostiek als volgt geïnterpreteerd:

- acute hepatitis A is aangetoond bij aanwezigheid van IgM-anti-HAV en uitgesloten bij afwezigheid daarvan;
- hepatitis B is aangetoond bij aanwezigheid van HBsAg;
- indien HBsAg afwezig maar IgM-anti-HBc aanwezig is, is er sprake van een recent genezen acute hepatitis B;
- bij afwezigheid van beide virusmarkers is hepatitis B uitgesloten;
- bij aanwezigheid van HBsAg zes maanden na het begin van de acute hepatitis is er chronische HBV. Zie voor het vervolgsbeleid de paragrafen Controle door de huisarts en Consultatie/verwijzing;
- bij aanwezigheid van HBsAg bij een patiënt zonder klachten of symptomen is er waarschijnlijk sprake van een chronische infectie. Zie voor vervolgsbeleid de paragrafen Controle door de huisarts en Consultatie/verwijzing;
- een doorgemaakte hepatitis-C-virusinfectie is

aangetoond bij aanwezigheid van anti-HCV. Uit de aanwezigheid van anti-HCV kan men niet afleiden of de patiënt is genezen ofwel dat het virus geklaard is. Bij afwezigheid van anti-HCV is een recente hepatitis-C-infectie niet geheel uitgesloten. Bij vermoeden van hepatitis C verwijst de huisarts de patiënt voor bepaling van het HCV-RNA en eventuele behandeling (zie de paragraaf Consultatie/verwijzing).

Bij negatieve virusserologie kunnen licht verhoogde transaminasewaarden (een verhoging van ALAT en ASAT anderhalf tot vijfmaal de bovengrens van normaal) wijzen op de volgende aandoeningen.

Niet-alcoholische steatosis hepatis/steatohepatitis

Dit wordt vermoed bij licht verhoogde transaminasewaarden en aanwijzingen voor insulineresistentie: centrale adipositas/obesitas, verhoogde bloeddruk, gestoord of verhoogd nuchter glucose, of een afwijkend lipiden-spectrum (serumtriglyceridegehalte > 1,7 mmol/l, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l bij mannen of < 1,3 mmol/l bij vrouwen). Dit vermoeden wordt ondersteund door een vergrote lever bij lichamenlijk onderzoek en aanwijzingen voor steatose bij echografie van de lever.

Leverschade door alcoholmisbruik

Een ASAT/ALAT-ratio > 2 past bij alcoholische hepatitis; zie voor de aanpak ervan de NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik;

Leverschade door geneesmiddelen

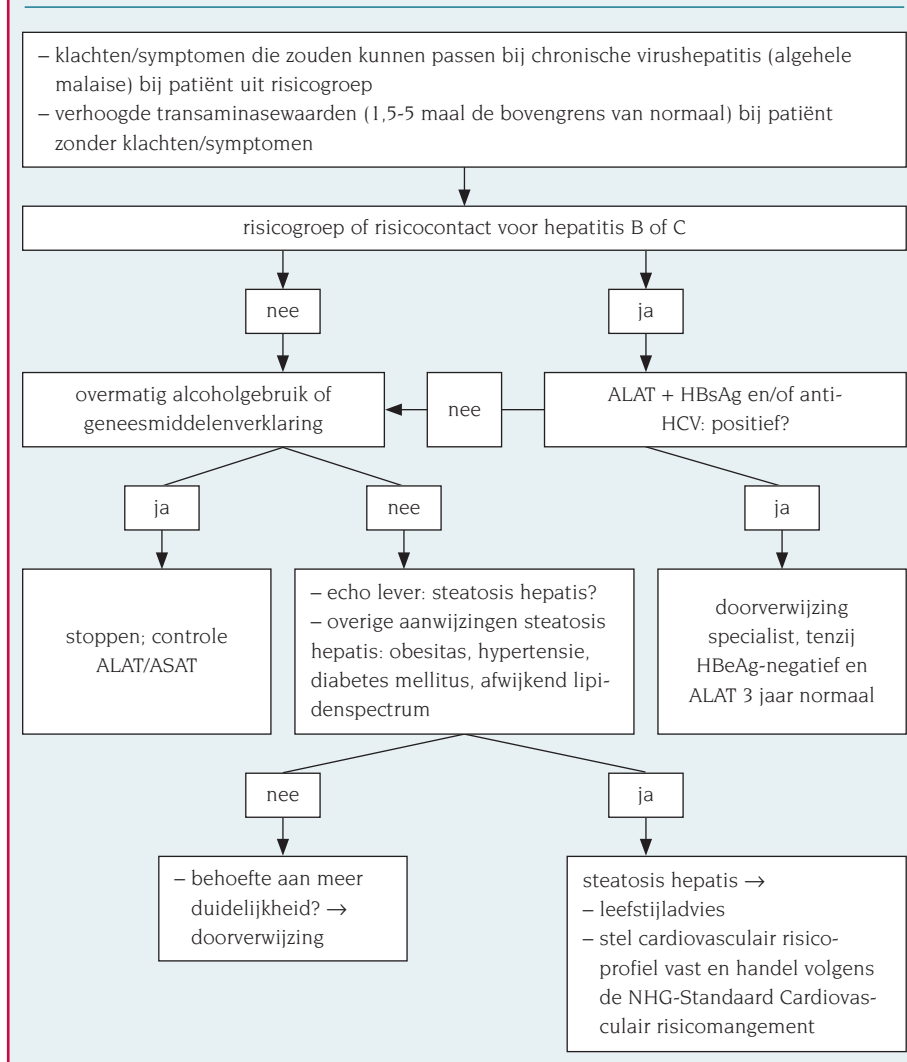
Een lichte verhoging van ALAT/ASAT komt bij geneesmiddelengebruik regelmatig voor; bij een progressieve stijging of een ALAT-waarde boven de 100 U/l dient het geneesmiddel dat dit vermoedelijk veroorzaakt zo mogelijk te worden gestaakt.¹² Zeer hoge waarden van ALAT en ASAT (veertig- tot honderdmaal verhoogd) kunnen wijzen op acute leverschade door intoxicatie of een toxische reactie ten gevolge van medicatie en zijn reden om de patiënt te verwijzen.

Tabel 3 Serologische diagnostiek bij verdenking op virushepatitis¹⁶

Hepatitis A	ALAT, IgM-anti-HAV ¹⁷
Hepatitis B	ALAT en HBsAg ¹⁸ als HBsAg negatief is bij een patiënt die tot voor kort icterisch was: IgM-anti-HBc ¹⁸ als HBsAg positief is bij een patiënt zonder klachten/symptomen: HBeAg en ALAT
Hepatitis C	ALAT en anti-HCV* ¹⁹

* Bij acute hepatitis C kan de anti-HCV tot circa zes maanden na besmetting negatief zijn. Indien er een reële kans bestaat op acute hepatitis C (bekende HCV-positieve bron), dan moet overleg plaatsvinden met een maag-darm-leverarts, internist of infectioloog met belangstelling voor hepatitis over bepaling van het HCV-RNA. HCV-RNA is in vrijwel 100% van de gevallen binnen enkele weken na besmetting positief. Een alternatief is om na één, drie en zes maanden het anti-HCV te herhalen.

Stroomdiagram Aanvullende diagnostiek bij vermoeden van een (chronische) leveraandoening



Overige leveraandoeningen

Nadere diagnostiek van andere leveraandoeningen, zoals auto-immunhepatitis, hemochromatose (licht verhoogd ALAT, (sterk) verhoogd ferritine, transferrine voor meer dan 45% verzadigd met ijzer)²⁰ of de ziekte van Wilson valt buiten het bestek van deze standaard. De huisarts kan overwegen om een patiënt met bij herhaling licht verhoogde transaminasewaarden te verwijzen voor nadere diagnostiek, om zo meer duidelijkheid te krijgen over de diagnose.

Bij een patiënt met *icterus en normale waarden voor ALAT* zonder afwijkingen bij hepatitisserologie is er sprake van een prehepatische icterus, waarschijnlijk door hemolytische anemie of het syndroom van Gilbert, een erfelijke aandoening waarbij de concentratie van bilirubine in het bloed licht verhoogd is.²¹ Verdere diagnostiek naar deze aandoeningen valt buiten het bestek van deze standaard.

Bij een patiënt met *cirrose* bestaan er naast eventuele klachten (algehele malaise), soms

een vergrote lever en eventueel verhoogde transaminasewaarden.

Richtlijnen beleid

Voor acute virushepatitis A en C, en voor acute en chronische virushepatitis B geldt aangifteplicht.²² Zie voor de specifieke meldingscriteria per infectieziekte <http://www.rivm.nl/isis> (> GGD surveillance). De huisarts draagt de zorg voor de uitvoering van maatregelen ter voorkoming van besmetting van anderen over aan de GGD en eventueel ook de verwijzing van patiënten met chronische actieve hepatitis B.²³ Dit laatste wordt bij voorkeur regionaal afgesproken. Daarnaast stemt de huisarts bij voorkeur ook de voorlichting bij hepatitis af met de GGD. Voor hepatitis A geldt het contactonderzoek met name voor personen die van dezelfde toiletvoorziening gebruik maken als de patiënt. Daarnaast vindt bronopsporing plaats. Bij alle patiënten met acute hepatitis B en bij voor het eerst vastgesteld dragerschap van HBsAg wordt bron-

opsporing uitgevoerd. Bij acute hepatitis B is het zinvol om de seksuele partner(s) tot een halfjaar terug op te sporen en te waarschuwen, bij dragerschap van het hepatitis-B-virus moeten alle seksuele partners en gezinsleden worden gewaarschuwd (Zie ook NHG-Standaard Het SOA-consult). Bronopsporing en contactonderzoek bij hepatitis A en B vindt plaats door een sociaalverpleegkundige van de GGD. Brononderzoek (door de GGD) bij acute hepatitis C is vooral van belang om eventuele iatrogene verspreiding van hepatitis C (transfusie, transplantatie, procedurefouten) te achterhalen om deze in de toekomst te voorkomen. Bij hepatitis C is contactonderzoek niet nodig, behalve bij homoseksuele mannen die de besmetting via seksueel contact hebben opgelopen.⁹

Voorlichting en advies bij virushepatitis

De huisarts legt uit dat virushepatitis een besmettelijke virusinfectie van de lever is. Moehaid, soms ernstig en langdurig (enkele maanden), is een van de symptomen, maar strikte bedrust is niet nodig. Tijdens de acute fase wordt het gebruik van medicamenten die voornamelijk door de lever worden afgebroken ontraden, evenals alcohol (op pathofysiologische gronden). Specifieke dieetadviezen zijn niet nodig, maar in de herstelperiode kan er sprake zijn van een intolerantie voor vet en is het ook beter geen alcohol te gebruiken.

Hepatitis A

Bij hepatitis A is het beloop vrijwel altijd goedaardig.

Ter voorkoming van besmetting van anderen geeft de huisarts de volgende adviezen.

- *Patiënten met hepatitis A.* Raad de patiënt aan thuis te blijven van school of werk tot één week na het ontstaan van de icterus.²⁴ Adviseer gedurende deze periode strikte hygiëne.²⁵ Dit betekent:
 - contact met feces vermijden, handen wassen met zeep na toiletgebruik en voor het bereiden van eten, gebruik van wegwerphanddoeken;
 - toilet, trekker/spoelknop en deurknop ten minste ieder dagdeel huishoudelijk schoonmaken;
 - bij verzorging van een baby met hepatitis A: wegwerpluiers gebruiken en het aankleedkussen frequent reinigen; na verzorging handen wassen met water en zeep.
- *Personen uit de directe omgeving van een patiënt met hepatitis A.* Adviseer strikte hygiëne tot één week na begin van de klachten van de patiënt (koorts of icterus). Daarnaast vindt immunisatie plaats. Deze wordt uitgevoerd door de GGD of met de GGD afgestemd. Actieve immunisatie

met hepatitis-A-vaccin als postexpositieprohylaxe heeft vrijwel altijd de voorkeur (Zie Richtlijnen preventie van virushepatitis);²⁶

Hepatitis B

Behandeling van hepatitis B is geïndiceerd indien er een chronische actieve leverontsteking bestaat. De behandeling is de laatste jaren aanzienlijk verbeterd en bestaat uit peginterferon of virusremmers. De kans op cirrose en levercelcarcinoom kan daardoor worden beperkt of zelfs voorkomen.³¹

Bij (toekomstige) zwangeren met hepatitis B is het van belang de kans op verticale transmissie van het virus zoveel mogelijk te beperken (door middel van respectievelijk immunisatie en antivirale behandeling).

Ter voorkoming van besmetting van anderen geeft de huisarts de volgende adviezen.

- *Patiënten met hepatitis B.* Bespreek de besmettelijkheid van bloed en lichaamsvloeistoffen bij hepatitis B en hoe overdracht naar anderen te vermijden. Ontraad de patiënt met hepatitis B onveilige seksuele contacten en motiveer ze om met hun contacten te bespreken dat deze zich laten vaccineren (zie NHG-Standaard Het SOA-consult). Geef adviezen ter voorkoming van contact met bloed van geïnfecteerden.²⁷ Adviseer de patiënt er zorg voor te dragen dat anderen contact vermijden met voorwerpen waar mogelijk zijn bloed aan zit: tandenborstels, scheerapparatuur, naalden, spuitjes, gereedschap voor hand- en voetverzorging, verbandmateriaal, maandverband en medische gebruiksartikelen. Daarnaast moet de patiënt opletten bij huidlaesies zoals wondjes, open eczeem en impetigo. Aan het gezamenlijk gebruik van tafelbestek, de badkamer, kleren en aan gewoon 'aanraakcontact' is geen risico verbonden. Bespreek de consequenties ten aanzien van een eventuele zwangerschap (verticale transmissie). Ten aanzien van werk, school of dagverblijf zijn bij normaal sociaal contact geen speciale maatregelen nodig. In specifieke situaties moet overleg plaatsvinden tussen de direct verantwoordelijken zoals de bedrijfsarts of arbodienst en/of adviserend deskundigen. Dit geldt vooral indien de geïnfecteerde werkt in de gezondheidszorg en daar risicovolle handelingen verricht of indien het een kind betreft met risicodrag, zoals bijten.²⁸ Voor personen die bij screening op HBsAg positief zijn gebleken, gelden dezelfde richtlijnen.

- *Personen uit de directe omgeving van een patiënt met hepatitis B.* Geef adviezen gericht op het voorkomen van contact met bloed van de patiënt en op het vermijden van

onveilige/onbeschermd seksuele contacten. Adviseer vaccinatie aan partners en zo nodig gezinsleden van patiënten met hepatitis B (zie de paragraaf Richtlijnen ter preventie van hepatitis).

Hepatitis C

Bij chronische hepatitis C dient alcoholgebruik ten eerste te worden afgeraden vanwege de vergrote kans op blijvende lever schade.²⁹

Ook bij chronische hepatitis C is de behandeling de laatste jaren aanzienlijk verbeterd, met een genezingspercentage van 45-80%, afhankelijk van het genotype.³³ De behandeling bestaat uit peginterferon en ribavirine. Bij acute hepatitis C wordt behandeling gestart binnen 12 weken na de besmetting, met 90-100% kans op genezing. Ook hier geldt dat door adequate behandeling de kans op levercirrose en/of levercelcarcinoom kan worden verminderd of voorkomen. De behandeling van hepatitis C kan zwaar zijn door de soms ernstige bijwerkingen van de geneesmiddelen.

Bij toekomstige zwangeren met hepatitis C is het van belang de kans op verticale transmissie van het virus zoveel mogelijk te beperken door antivirale behandeling. Tijdens zwangerschap is behandeling van hepatitis C niet mogelijk wegens de teratogene werking van ribavirine.

Ter voorkoming van besmetting van anderen geeft de huisarts de volgende adviezen.

- *Patiënten met hepatitis C.* Bespreek de besmettelijkheid van bloed bij hepatitis C, en hoe overdracht naar anderen te vermijden. De kans op overdracht van hepatitis C bij seksueel contact is klein, behalve bij homoseksuele mannen die met hiv zijn geïnfecteerd en seksuele risicocontacten hebben waarbij verwonding optreedt.⁹ Geef adviezen ter voorkoming van contact met bloed van geïnfecteerden.²⁷ Adviseer de patiënt er zorg voor te dragen dat anderen contact vermijden met voorwerpen waar mogelijk zijn bloed aan zit: tandenborstels, scheerapparatuur, naalden, spuitjes, gereedschap voor hand- en voetverzorging, verbandmateriaal, maandverband en medische gebruiksartikelen. Daarnaast moet de patiënt opletten bij huidlaesies zoals wondjes, open eczeem en impetigo. Aan het gezamenlijk gebruik van tafelbestek, de badkamer, kleren en aan gewoon 'aanraakcontact' is geen risico verbonden. Bespreek de consequenties ten aanzien van een eventuele zwangerschap (verticale transmissie). Ten aanzien van werk, school en dagverblijf zijn bij normaal sociaal contact geen speciale maatregelen nodig. In specifieke situaties moet

overleg plaatsvinden tussen de direct verantwoordelijken zoals de bedrijfsarts of arbodienst en/of adviserend deskundigen. Dit geldt vooral indien de geïnfecteerde werkt in de gezondheidszorg en daar risicovolle handelingen verricht.²⁸

- *Personen uit de directe omgeving van een patiënt met hepatitis C.* Geef adviezen gericht op het voorkomen van contact met bloed van de patiënt.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting, kan de huisarts de patiënt de NHG-Patiëntenbrieven Hepatitis A, Hepatitis B en Hepatitis C meegeven. Deze zijn gebaseerd op de NHG-Standaard en bevatten informatie over virushepatitis en de behandeling ervan. Zie voor een overzicht van alle NHG-Patiëntenbrieven <http://www.nhg.org> > patiëntenvoorlichting.

Voorlichting en advies bij overige leveraandoeningen

Leg patiënten met niet-alcoholische steatosis hepatis uit dat er een verhoogde vetopslag bestaat in de lever, wat op termijn de functie van de lever negatief kan beïnvloeden. Daarnaast hebben patiënten een duidelijk verhoogde kans om een hart-vaatziekte te krijgen. De meest effectieve behandeling bestaat uit minimaal 5-10% gewichtsverlies in geval van overgewicht. Het is niet mogelijk een onderbouwd advies te geven over (beperking van) de inname van alcohol. Stimuleer de patiënt daarnaast om voldoende te bewegen (ten minste een half uur per dag). Een goede medicamenteuze behandeling is er niet.

Controle door de huisarts

- In geval van een *acute hepatitis A* vervolgt de huisarts het klinisch beloop. Controle van de leverfuncties is niet nodig omdat dit geen consequenties heeft voor het beleid.

- Bij patiënten met *acute hepatitis B*, bij wie HBsAg is aangetoond, laat de huisarts na zes maanden opnieuw het HBsAg bepalen. De huisarts kan er ook voor kiezen deze patiënt door te verwijzen naar de specialist. Wanneer het HBsAg na zes maanden nog steeds aanwezig is, is er sprake van een chronische hepatitis B en bepaalt de huisarts HBeAg en ALAT. Is vervolgens het HBeAg negatief en het ALAT normaal, dan is het om chronische ontsteking definitief uit te sluiten noodzakelijk om jaarlijks gedurende drie jaar te controleren op de aanwezigheid van HBsAg en ontstekingsactiviteit in de lever (verhoging van ALAT).

- Is het HBeAg positief en/of het ALAT verhoogd, dan is er een chronische

actieve ontsteking van de lever. Deze patiënten worden verwezen naar een maag-darm-leverarts, internist of infectioloog met specifieke belangstelling voor hepatitis.

- Is bij een negatief HBeAg het ALAT gedurende drie jaar normaal dan is er zeer waarschijnlijk geen chronische leverontsteking en kan de patiënt uit controle worden ontslagen.³⁰
- Is bij een negatief HBeAg het ALAT wel een keer verhoogd, dan volgt alsnog verwijzing, omdat de ontstekingsactiviteit in de tijd kan fluctueren.
- Bij patiënten met waarschijnlijk *chronische hepatitis B*, bij wie HBsAg is aangetoond na screening bij symptomloze patiënten of patiënten met algehele malaise zonder aanwijzingen voor een acuut moment, wordt direct het HBeAg bepaald en is doorverwijzing aangewezen bij positief HBeAg en/of verhoging van het ALAT.
- Patiënten met *hepatitis C* worden verwezen en gecontroleerd door de maag-darm-leverarts, internist of infectioloog met specifieke belangstelling voor hepatitis.
- Bij niet-alcoholische steatosis hepatis/steatohepatitis is er onvoldoende evidence om richtlijnen te formuleren over het verdere beleid. Het is aan te bevelen om in elk geval het cardiovasculair risicoprofiel vast te stellen en het cardiovasculair risico te schatten.

Consultatie/verwijzing

Consultatie van of verwijzing naar een maag-darm-leverarts, internist of infectioloog met specifieke belangstelling voor hepatitis vindt plaats bij de volgende patiëntencategorieën.

- Patiënten met *chronische hepatitis B* (HBsAg-positief gedurende tenminste zes maanden of HBsAg-positief bij screening vastgesteld bij een persoon zonder klachten), in combinatie met:
 - positief HBeAg; of
 - negatief HBeAg maar een verhoogde transaminasewaarde (ALAT). De specialist gaat na of deze patiënten in aanmerking komen voor behandeling met peginterferon of antivirale middelen zoals lamivudine, adefovir of entecavir.³¹
- Patiënten die *zwanger zijn* met een positief HBsAg en positief HBeAg en/of een verhoogd ALAT om na te gaan of het mogelijk is de kans op virusoverdracht tijdens de partus te verlagen. Verwijzing dient snel plaats te vinden, omdat eventuele behandeling wordt gegeven vanaf week 32 tot aan de bevalling.³²
- Patiënten met *acute of chronische hepatitis C* om te beoordelen of zij in aanmerking

komen voor behandeling met peginterferon in combinatie met ribavirine. De specialist kan een HCV-RNA-bepaling verrichten en zo nodig behandeling starten.³³

- Patiënten met *bij herhaling licht verhoogde transaminasewaarden* zonder duidelijke diagnose, bij wie de huisarts meer duidelijkheid wil.
- Patiënten met cirrose, voor aanvullende diagnostiek en eventuele behandeling.
- Patiënten met acute leverschade door intoxicatie of toxische reactie ten gevolge van medicatie, voor aanvullende diagnostiek en eventuele behandeling.

Richtlijnen ter preventie van virushepatitis

Het preventieve beleid bij virushepatitis wordt uitgevoerd in overleg met de GGD. Onder passieve immunisatie wordt toediening van immunoglobuline verstaan. Actieve immunisatie betekent toediening van het hepatitis-A- of hepatitis-B-vaccin.³⁴ Actieve immunisatie ter preventie van hepatitis C is niet mogelijk.

Vaccinatie

Hepatitis A

Adviseer personen uit risicogroepen (zie tabel 1) actieve immunisatie als risicocontacten (blijven) plaatsvinden. Indicaties zijn: pre-expositieprofylaxe (bijvoorbeeld reizigers naar risicogebieden, beroepsblootstelling), personen met chronische hepatitis B of C, personen met een niet-virale chronische leverziekte, en postexpositieprofylaxe.³⁵ Actieve immunisatie met hepatitis-A-vaccin als postexpositieprofylaxe is effectief indien het wordt gegeven binnen acht dagen na de eerste ziektedag van de indexpatiënt; passieve immunisatie met immuunglobulinen geeft goede bescherming ook na een langer interval. Passieve immunisatie langer dan 28 dagen na blootstelling is waarschijnlijk niet zinvol.³³

Hepatitis B

Actieve immunisatie voor hepatitis B wordt aanbevolen voor alle personen uit de risicogroepen (zie tabel 1).³⁶ De huisarts kan bepaalde risicogroepen, zoals homoseksuele mannen, harddruggebruikers en heteroseksuelen met wisselende contacten (waaronder prostituees) voor kosteloze hepatitis-B-vaccinatie naar de GGD verwijzen. Voor meer informatie zie: <http://www.ggd Kennisnet.nl>.

Na vaccinatie dient de anti-HBs-titer te worden bepaald. Zie voor de uitvoering en interpretatie hiervan: http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/HepatitisB/Hepatitis_B_protocol.jsp.

Preventie en beleid bij contact met (mogelijk besmet) bloed³⁹

- Zorg voor voldoende bescherming van patiënten, huisarts(en) en praktijkmedewerkers in de eigen praktijk.
- Zorg ervoor dat alle praktijkmedewerkers en huisartsen gevaccineerd zijn tegen hepatitis B.
- Draag zo nodig handschoenen, beschermende kleding, een mondkap en beschermende bril.
- Gebruik zo mogelijk disposable voorwerpen en voer deze af als ander besmet materiaal.
- Gebruik naaldencontainers en steek naalden niet terug in de hoes; vul de containers tot maximaal driekwart.
- Was de huid indien er bloed op is gekomen met ruim water en zeep. Desinfecteer de huid hierna met alcohol 70%. Spoel bij spataccidenten, waarbij bloed op de slijmvliezen van ogen, neus of mondholte komt, de slijmvliezen direct met fysiologisch zout of water. Het gaat hierbij om het verlagen van de virusconcentratie op de plek van het contact, vooral door verdunnen.
- Reinig niet-disposable voorwerpen met ruim water en zeep.
- Desinfecteer materialen, apparaten en behandelartikelen waarop bloed (of bloedbijneming) zichtbaar aanwezig was vervolgens met alcohol 70% of chloor 0,1%. Voer deze procedure direct uit, maar in elk geval zo spoedig mogelijk na het morsen.
- Was kleding die met bloed besmet is op ten minste 60 °C in een volledige machinale wascyclus.
- Laat een eventuele prik-, snij- of bijtwond goed doorbloeden en spoel deze uit met water of fysiologisch zout. Desinfecteer de wond met een huiddesinfectans: alcohol 70%. Neem contact op met de GGD over verdere profylactische maatregelen wanneer er bloed-bloedcontact geweest kan zijn.⁴⁰ Doe dit bij voorkeur binnen 2 uur, maar in elk geval binnen 24 uur (Zie voor de Landelijke Richtlijn Prikaccidenten en een samenvatting daarvan: [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Prikaccidenten_\(Landelijke_Richtlijn_Prikaccidenten\)/Prikaccidenten_\(Landelijke_Richtlijn_Prikaccidenten\).jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Prikaccidenten_(Landelijke_Richtlijn_Prikaccidenten)/Prikaccidenten_(Landelijke_Richtlijn_Prikaccidenten).jsp)).

Actieve immunisatie wordt ook aanbevolen aan patiënten met chronische hepatitis C; vergoeding ervan bij patiënten met chronische leverziekten is aangevraagd.

In het kader van het rijksvaccinatieprogramma worden kinderen van wie ten minste één ouder afkomstig is uit een land waar hepatitis B middel- of hoogendemisch is (preva-

lentie van dragerschap $\geq 2\%$) gevaccineerd tegen hepatitis B.

Actieve en soms ook passieve vaccinatie tegen hepatitis B is geïndiceerd:

- na een prikaccident (zie noot 40 voor de exacte indicaties en termijn van toediening);
- na een incidenteel onveilig seksueel contact met een hepatitis-B-patiënt.³⁷

Beleid ter voorkoming van verticale transmissie van het hepatitis-B-virus

Bij een zwangere vrouw die HBsAg-positief is, dient de pasgeborene direct na de partus passief en actief geïmmuniseerd te worden. Degene die de bevalling heeft geleid dient de pasgeborene binnen 2 uur na de geboorte 150 IE hepatitis-B-immunoglobuline toe en, zo mogelijk tijdens hetzelfde contact maar anders zeker binnen 48 uur postnataal, tevens hepatitis-B-vaccin. De verdere actieve immunisatie wordt uitgevoerd op het consultatiebureau.

De huisarts ontvangt bericht van de GGD als bij de screening van een zwangere een positieve HBsAg is gevonden.³⁸ Hij handelt verder als vermeld in de paragrafen Controle door de huisarts en Consultatie/verwijzing.

Hepatitis C

Vaccinatie tegen hepatitis C is niet mogelijk.

Totstandkoming

In september 2006 werd begonnen met de herziening van de NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. De werkgroep bestond uit de volgende leden: W.J. van Geldrop, huisarts te Helmond, dr. M.E. Numans, huisarts te Utrecht, tevens verbonden aan de afdeling Huisartsgeneeskunde Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht, dr. H.F. Berg, huisarts te Breda, A. van Putten, huisarts te Gouda, M.E. Scheele, huisarts te Schiedam. De begeleiding van de werkgroep en de redactie van de tekst van de standaard was in handen van dr. M. Bouma, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap.

Van de werkgroep maakte dr. M.E. Numans melding van gegeven nascholing voor en ontvangen onderzoekssubsidie van Astra Zeneca en Altana Pharma.

Door de overige leden werd geen belangenverstrengeling gemeld.

In mei 2007 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijf huisartsen gestuurd, te weten P. Hoogwater, B. Kolff-Fokkens, M.T. Mastboom, dr. R. Starmans, N.W. Vons.

Als referenten bij deze standaard traden op: dr. J.E.A.M. van Bergen, huisarts-epidemioloog, tevens verbonden aan Soa Aids Nederland, dr. N. de Wit, huisarts, tevens verbonden aan de afdeling Huisartsgeneeskunde Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht, prof.dr. S.W. Schalm, maag-darm-lever-arts, dr. R.J. de Kneegt, maag-darm-lever-arts, dr. C. Richter, internist-infectioloog, P. Leusink, huisarts/seksuoloog NVVS, P. van Leeuwen-Gilbert, ing. Nationaal Hepatitis Centrum, dr. J.E. van Steenberg, Hoofd Bureau LCI, H. Philips namens de WVVH, K. de Leest, apotheker, namens de WINAp, A.C. van Loenen,

ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het Farmacotherapeutisch Kompas, H. Koch, arts-onderzoeker, J. Winters en C. de Kock, huisartsen, namens de NHG-Adviesraad Standaarden.

De standaard werd ter informatie opgestuurd aan de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie. Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In september 2007 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

Het Nationaal Hepatitis Centrum is een kenniscentrum voor hepatitis voor vragen van professionals en patiënten. Via de website www.hepatitis.nl zijn diverse brochures en andere materialen te downloaden of te bestellen.

Noot 1

Trends in incidentie/prevalentie van hepatitis A en B

Elk jaar stijgt in de maanden augustus, september en oktober het aantal aangiftes van hepatitis A bij kinderen [Termosthuizen 1998, Van der Eerden 2004]. Kinderen lopen de infectie op tijdens de vakantie in het geboorteland van hun ouders, met name in Marokko en Turkije.

Op grond hiervan hebben veel GGD's hun vaccinatiebeleid aangepast; zij bieden vaccinatie tegen hepatitis A aan aan kinderen van ouders die op vakantie gaan naar het land van herkomst zoals Turkije of Marokko. Het aantal meldingen van hepatitis A in bijvoorbeeld Amsterdam is sindsdien sterk gedaald [Sonder 2006]. Overigens is de totale incidentie van hepatitis A in de periode 1993-2002 gehalveerd; deze daling berust vrijwel geheel op vermindering van het aantal besmettingen in Nederland.

Tussen 2001 en 2003 is het aantal gemelde gevallen van hepatitis B met 26% gestegen ten opzichte van 2001 [Koedijk 2005b]. Het ging in deze periode in 79% van de gevallen om chronisch dragerschap, in 15% om een acute infectie en in 6% van de gevallen om een infectie waarvan de aard onbekend was. Driekwart van de patiënten met een chronische hepatitis-B-infectie is geboren in een land waar hepatitis B middel- of hoog-endemisch is. Sinds november 2002 loopt er een HBV-vaccinatiecampagne van de overheid onder risicogroepen, waaronder homo- en biseksuele mannen, prostituees en prostituees, heteroseksuelen met een soa-hulpvraag en druggebruikers. Daarnaast worden kinderen met een of twee ouders afkomstig uit een land dat middel- of hoog-endemisch is voor HBV sinds januari 2003 gevaccineerd. Het vaccinatieprogramma voor de leefstijlrisicogroepen kan (tijdelijk) hebben geleid tot een stijging van het aantal HBV-diagnoses omdat men voorafgaand aan vaccinatie nagaat of de patiënt al een HBV-infectie heeft doorgemaakt.

Omdat de behandelingsmogelijkheden van met name hepatitis C zijn toegenomen, heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om de bevolking te attenderen op het bestaan van hepatitis C en hen in te lichten over de samenstelling van risicogroepen [Orlent 2003, Gezondheidsraad 2004]. In 2008 start een voorlichtingscampagne waarin mensen die behoren tot de risicogroepen het advies krijgen de huisarts of GGD te bezoeken. De huisarts zal een rol spelen bij de voorlichting aan deze mensen, en bij de diagnostiek en verwijzing van mensen bij wie een vermoeden bestaat van chronische hepatitis C. Als endemisch gebied beschouwt men landen met een prevalentie $> 2\%$, als hoog-endemisch gebied landen met een prevalentie van $> 10\%$. Hepatitis C heeft een prevalentie $> 10\%$ in Egypte, Burundi, Kameroen, Guinee, Bolivia, Mongolië en Rwanda. Patiënten die geboren zijn in een hoog-endemisch gebied komen in aanmerking voor hepatitis-C-diagnostiek. Zie voor een actueel landenkaartje, dat ook zal worden gebruikt in de overheidscom-

pagne gericht op voorlichting aan personen uit de risicogroepen voor hepatitis C: <http://www.hepatitis.nl>.

Noot 2

Hepatitis D, E, F en G

Hepatitis D treedt alleen op als co- of superinfectie van hepatitis B. Hepatitis E is in Nederland een importziekte en is in klinisch-epidemiologisch opzicht vergelijkbaar met hepatitis A. Het is endemisch in Aziatische, Afrikaanse en Midden-Amerikaanse landen. Zowel hepatitis D en hepatitis E zijn in Nederland zeldzaam. Deze infecties worden daarom in deze standaard, evenmin als hepatitis G, waarover nog zeer weinig bekend is, verder niet besproken. Het bestaan van een hepatitis-F-virus staat ter discussie.

Noot 3

Incidentie en prevalentie hepatitis

Infectieus hepatitis wordt in 95% van de gevallen veroorzaakt door een hepatitisvirus zoals het hepatitis-A-, -B- of -C-virus. Andere virussen die (acute) hepatitis kunnen veroorzaken, zijn het cytomegalovirus, het Epstein-Barrvirus, het humaan immunodeficiëntievirus, het herpes simplexvirus, het varicellazosterivirus, het adenovirus en het coxsackievirus [Dienstag 2005]. Infecties met het hepatitis-D-, -E-, -F- of -G-virus zijn relatief zeldzaam.

Per jaar worden in Nederland circa 900 gevallen van hepatitis A gemeld [Landelijke Coördinatie-structuur Infectieziektenbestrijding 2003]. Van deze patiënten is 60% jonger dan 20 jaar. Men schat dat circa 30% van de klinische gevallen wordt gemeld, waarmee de incidentie van hepatitis A zou uitkomen rond de 0,2 per 1000 per jaar. Exacte cijfers voor de incidentie en prevalentie van hepatitis B in de algemene bevolking zijn niet beschikbaar. In 2003 werden 1877 gevallen van hepatitis B gediagnosticeerd: 319 acute en 1445 chronische gevallen, en 113 waarbij de aard van de infectie onbekend was [Koedijk 2005a]. Deze cijfers zijn lager dan het werkelijke aantal nieuwe gevallen omdat er sprake is van onderdiagnostiek en onderrapportage. In meer dan de helft van de gevallen van acute hepatitis B is het virus overgedragen via seksueel contact. De incidentie van acute hepatitis B wordt geschat op 0,02 per 1000 inwoners; 0,03 voor mannen en 0,0 voor vrouwen [Koedijk 2005a].

Van de Nederlandse bevolking maakte 2,1% ooit een infectie met het HBV door [Landelijke Coördinatie-structuur Infectieziektenbestrijding 2002]. De prevalentie van chronische hepatitis B in de bevolking, dat wil zeggen dragerschap van HBsAg, bedraagt 2 per 1000 [Van Marrewijk 1999]. Waarschijnlijk is dit een onderschatting, omdat mensen uit risicogroepen en allochtonen in dit bevolkingsonderzoek ondervetegenwoordigd zijn [Gezondheidsraad 2001]. In recent epidemiologisch onderzoek werd aan de hand van modellen berekend dat rond de 60.000 Nederlanders chronisch drager zouden zijn van het hepatitis-B-virus [Marschall 2007]. Van deze groep zou ruim 30% voor behandeling in aanmerking komen [Mostert 2004]. De overallprevalentie van HBsAg-dragerschap onder zwangere vrouwen is circa 4,5 per 1000. Van de zwangere dragsters is 88% van allochtone afkomst. In risicogroepen, zoals homo- of biseksuele mannen of injecterende druggebruikers, is de prevalentie van een doorgemaakte of chronische hepatitis-B-infecties hoger. In zwakzinnigeninstellingen is de prevalentie van chronische hepatitis B 39 per 1000; een kwart van de bewoners heeft ooit een hepatitis-B-infectie doorgemaakt [Gezondheidsraad 1996].

Op grond van de prevalentie van dragerschap van HBV onderscheidt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) drie klassen van landen en regio's. Nederland behoort tot de laag-endemische landen, waar de prevalentie van dragerschap minder dan 2% bedraagt [Gezondheidsraad 1996, The EASL Jury 2003]. Dit geldt ook voor de andere landen in Noordwest-Europa. In het grootste deel van de wereld is hepatitis B middelende-

misch (prevalentie 2-8%), of hoogendemisch (prevalentie \geq 8%). De landen in Zuid-Europa en rond de Middellandse Zee (met uitzondering van Frankrijk), en de landen in Oost-Europa behoren tot het middelendemisch gebied. Het aantal meldingen van hepatitis C ligt rond de 650 per jaar (0,04 per 1000 inwoners) [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2005]. Slechts 3% van deze meldingen betreft acute hepatitis C. In ruim de helft van de gevallen is de infectie geassocieerd met drugsgebruik. De prevalentie van HCV in de algemene bevolking is onbekend, maar wordt geschat op 0,3-0,4%. De prevalentie van HCV-antistoffen in Nederland bij personen van allochtone herkomst komt vermoedelijk overeen met de gevonden prevalentie in het land van herkomst (Marokko, Turkije, Afrika bezuiden de Sahara). De prevalentie van anti-HCV-antistoffen bij injecterende drugsgebruikers loopt, afhankelijk van de duur van de periode van injecterend drugsgebruik, op tot 70-80%. Ook onder niet-injecterende drugsgebruikers is de HCV-prevalentie hoog: 10-15%. Van de Nederlandse hemofiliepatiënten heeft meer dan de helft anti-HCV-antistoffen. Van de 4.000 dialysepatiënten heeft ongeveer 3% antistoffen. Co-infecties van HBV, HCV en hiv komen regelmatig voor. In Nederland heeft 8% van de patiënten met een doorgemaakte hepatitis-C-infectie tevens een hiv-infectie [Ruys 2003, Lott 2000, Lok 2007].

Noot 4 Incidentie en prevalentie van cirrose en hepatomegalie

Goede cijfers over de incidentie en prevalentie van leveraandoeningen zijn moeilijk te geven. De genoemde incidentie- en prevalentiecijfers zijn afkomstig uit registratieprojecten in Nederlandse huisartsenpraktijken [Van de Lisdonk 2004, Okkes 2005, Van der Linden 2004].

Noot 5 De prevalentie van veel voorkomende oorzaken van verhoogde ALAT/ASAT

Het gaat hierbij om transaminasewaarden die niet passen bij acute leverschade. Als bovengrens geldt grofweg een licht verhoogd ALAT waarbij de verhoging lager is dan vijfmaal de referentiewaarde en de ondergrens hoger dan anderhalfmaal de bovengrens van normaal. Verhoogde transaminasewaarden komen voor bij 1-4% van de asymptotische populatie [American Gastroenterological Association 2002]. Enkele onderzoeken geven inzicht in de mogelijke oorzaken. Mathiesen onderzocht in 1999 150 patiënten met licht verhoogde transaminasewaarden die meer dan 6 maanden bestonden [Mathiesen 1999]. Het ging uitsluitend om personen zonder klachten of symptomen. Bij deze groep werd laboratoriumonderzoek uitgevoerd, een echo en een leverbiopsie. De volgende aandoeningen werden gevonden: niet-alcoholische steatosis hepatitis 40%, chronische virale hepatitis C 15,3%, waarschijnlijke alcoholische leveraandoening 8%, niet-alcoholische steatohepatitis 2%, auto-immuunhepatitis 1,3%, primaire biliëre cirrose 1,3% en alfa-antitrypsinedeficiëntie 0,7%. Daniel onderzocht 1124 patiënten met verhoogde transaminasewaarden (verhoging ten minste 1,5 boven de referentiewaarde op ten minste 2 momenten gedurende meer dan 6 maanden), met en zonder klachten [Daniel 1999]. Bij degenen zonder klachten bij wie bovendien geen aanwijzingen bestonden voor infectieuze hepatitis, auto-immuunhepatitis, erfelijke leverziekte of leverschade ten gevolge van alcohol of geneesmiddelen, vond hij de volgende oorzaken: niet-alcoholische steatosis hepatitis 48%, niet-alcoholische steatohepatitis 35%, fibrose 5%, cirrose 1,5%, geen afwijkingen 10%. Pendino et al. onderzochten in 2002-2003 personen van 12 jaar en ouder via een steekproef bestaande uit 20% van de bewoners van een stadje in Zuid-Italië [Pendino 2005]. Bij de proefpersonen werden onder meer de leverfuncties,

lipiden, glucose, HBV- en HCV-status bepaald en de alcoholintake nagevraagd. Indien er geen virusinfectie werd vastgesteld maar wel een abnormale leverfunctie, bepaalde men opnieuw de leverfunctie. Tevens werd een echografie van de bovenbuik verricht en aanvullende diagnostiek om andere oorzaken ter verklaring van de lever schade op te sporen. Bij de 1645 onderzochte personen was de prevalentie van HBsAg 0,8% en de prevalentie van anti-HCV 6,5% (de prevalentie was vooral hoog bij 50-plussers). De overallprevalentie van abnormale leverfuncties was 12,7% (95%-BI 11,1-14,3). Als waarschijnlijke oorzaak werden vastgesteld: excessief alcoholgebruik 45,6%, waarschijnlijk niet-alcoholische steatosis hepatitis 24%, HCV 18,6%, HBV 1%, alcohol plus HCV en/of HBV 8,8%, zeldzame ziekten 2%. Tot de meest voorkomende oorzaken van verhoogde ALAT/ASAT behoren dus alcoholintake, niet-alcoholische steatosis hepatitis, niet-alcoholische steatohepatitis, chronische hepatitis B, chronische hepatitis C, medicatie, toxines, acute virale hepatitis (ook cytomegalovirus en dergelijke) en cirrose. Minder vaak voorkomende oorzaken zijn: auto-immuunhepatitis, hemochromatose, ziekte van Wilson en alfa-1-antitrypsinedeficiëntie. Niet-hepatische oorzaken zijn onder meer: coeliakie, hemolyse, myopathie, hyperthyreoïdie en flinke lichamelijke inspanning.

Noot 6 Hepatitis A

De duur en ernst van een hepatitis-A-infectie nemen in het algemeen toe met de leeftijd. Amerikaanse onderzoekers vonden in de jaren tachtig bij patiënten met een hepatitis-A-infectie een symptomatisch beloop bij 0- tot 2-jarigen in 16% van de gevallen, bij 3- tot 4-jarigen in 50% en vanaf 5 jaar in 80% [Hadler 1986, Hadler 1980]. Overdracht van het hepatitis-A-virus vindt meestal plaats via feco-orale weg, voornamelijk door innamen van (ongekookt) verontreinigd water of voedsel (vooral voedsel uit verontreinigd water zoals garnalen of schelpdieren) [Noskin 1995, Shapiro 1994, Koff 1998, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003]. Ook kan besmetting plaatsvinden via oro-anaal seksueel contact. De besmettelijkheid hangt sterk samen met de concentratie van het virus in de feces of in het besmette voedsel. De periode van besmettelijkheid ligt vooral aan het einde van de incubatietijd en in de eerste week na het ontstaan van de icterus, maar ook anicterische, subklinische patiënten zijn besmettelijk [Shapiro 1994, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003, Bower 2000]. Een zeldzame complicatie van een acute virushepatitis is acuut leverfalen, dat optreedt binnen twaalf weken na het begin van de icterische fase en gekenmerkt wordt door verschijnselen van encefalopathie [Koff 1998, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003]. De kans op een ernstig beloop van hepatitis-A-infectie is verhoogd bij personen met een chronische leveraandoening en neemt toe met de leeftijd [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003].

Noot 7 Hepatitis B

Het wel of niet optreden van klinische verschijnselen is ook bij hepatitis B afhankelijk van de leeftijd. Bij kinderen jonger dan 5 jaar is minder dan 5% van de infecties symptomatisch, bij volwassenen 30-50% [Moyer 1994, Ganem 2004]. De kans dat een hepatitis-B-infectie chronisch wordt, is daarentegen groter naarmate de patiënt jonger is: 90% voor kinderen die de infectie oplopen in hun eerste levensjaar, 30% voor kinderen in de leeftijdsgroep 1-5 jaar en < 5% voor kinderen ouder dan 5 jaar en volwassenen [Lai 2003, The EASL Jury 2003, Lok 2007]. Ten aanzien van de besmettingsweg wordt onderscheid gemaakt tussen horizontale en verticale transmissie. Horizontale transmissie van het hepatitis-B-virus vindt plaats door

bloed(producten) en besmette lichaamsvloeistoffen (sperma, vaginaal vocht) via beschadigde huid of slijmvliezen van de ontvanger, dus met name via parenterale weg en bij seksueel contact [Shapiro 1994, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002, Gerberding 1995]. Via speeksel vindt zelden overdracht plaats. Alleen als de virale load in het serum heel hoog is, valt transmissie niet uit te sluiten [Van der Eijk 2005]. Bij bijten kan dit wel gebeuren, maar de grootte van het risico is onbekend [Gerberding 1995, Versteegh 1991, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002]. De besmettingskans na een prikaccident met een besmette naald wordt geschat op 7-30%, afhankelijk van de HBV-DNA-concentratie [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002]. Sinds 1975 vindt in Nederland donorschreefing op HBV plaats. Besmetting via bloedtransfusie, dialyse of endoscopie is in Nederland daarom zeer zeldzaam, in het buitenland loopt men (veel) meer risico. Van patiënten die worden gedialyseerd of behandeld in verband met hemofilie, is door herhaald testen meestal al bekend of zij besmet zijn met HBV.

Verticale transmissie van het hepatitis-B-virus, van moeder op kind, vindt vooral via perinataal bloedcontact plaats. De kans op overdracht ligt, indien de pasgeborene niet passief en actief wordt geïmmuniseerd, rond de 80% bij een HBeAg-positieve moeder en rond de 18% bij moeders die alleen HBsAg-positief zijn [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002]. Zowel bij horizontale als verticale transmissie hangt de besmettelijkheid sterk af van de concentratie van de virusdeeltjes in de lichaamsvloeistof waarmee contact plaatsvindt. In het bloed is deze concentratie in het algemeen hoog als de geïnfecteerde HBeAg positief is. De kans op infectie kan dan bij horizontale transmissie oplopen tot 40%, bij verticale transmissie tot 90% [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002, Gerberding 1995]. Van volledig herstel bij hepatitis B is sprake indien seroconversie van het HBsAg optreedt: het verdwijnen van HBsAg en aantoonbaar worden van anti-HBs [Ganem 2004]. Vanaf dat moment is de besmettelijkheid verdwenen en de aandoening genezen. Van een chronische infectie is sprake indien het HBsAg langer dan 6 maanden aanwezig blijft. Patiënten met een chronische hepatitis-B-infectie, met name degenen met een actieve chronische hepatitis, gekenmerkt door een hoog gehalte HBV-DNA ($> 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml) en verhoogde transaminasewaarden, hebben een sterk verhoogde kans om cirrose en/of levercelcarcinoom te ontwikkelen. Per jaar ontwikkelt gemiddeld 6% van deze patiënten levercirrose, met een cumulatieve vijfjaarsincidentie van 20% [Fattovich 1991]. Bij HBV-gerelateerde cirrose is de kans op levercelcarcinoom sterk verhoogd: het cumulatieve vijfjaarsrisico op levercelcarcinoom ligt in Europa rond de 10% [Bruix 2005, Llovet 2003]. De kans dat een patiënt cirrose of levercelcarcinoom ontwikkelt, is groter indien er een co-infectie bestaat met hepatitis C of hiv.

Noot 8 Indicatie voor antivirale middelen bij chronische hepatitis B in geval van chemotherapie

Om de kans te verminderen dat chemotherapie waarbij hoge doses glucocorticoiden worden gegeven een chronische hepatitis B zal reacteren, is profylactische behandeling met een nucleos(t)ide analogon door een maag-darm-leverarts of een internist met specifieke belangstelling voor leverziekten aangewezen. Deze behandeling geeft een vier- tot zeventvoudige verlaging van de kans op opleving van de hepatitis en reactivering van het HBV [Van der Eijk 2002, Kohrt 2006].

Noot 9 Hepatitis C

Een hepatitis-C-infectie verloopt op alle leeftij-

den meestal subklinisch: slechts 20 tot 30% van de patiënten heeft klachten en slechts 10 tot 15% ontwikkelt een icterus [Van der Poel 1994, Gezondheidsraad 1997].

De besmettingsweg verloopt voor hepatitis C via bloed-bloedcontact [Van der Poel 1994, Conry-Cantilena 1996, Gezondheidsraad 1997, Di Bisceglie 1998, Poynard 2003, Lauer 2001]. Sinds 1992 worden bloeddonoren op hepatitis C onderzocht, zodat de kans op overdracht door bloedproducten (volbloed, rode bloedcellen en bloedplaatjes, en stollingsfactoren) in Nederland, West-Europa, de VS en Australië sindsdien vrijwel uitgesloten is; in het buitenland is het risico, afhankelijk van de prevalentie, veel groter. Bij patiënten die worden gedialyseerd of behandeld in verband met hemofilie, is door herhaald testen meestal al bekend of zij besmet zijn met HCV. De kans op verticale transmissie (intra-uterien, perinataal) en op transmissie binnen het gezin of bij seksueel contact is klein [Van der Poel 1994, Poynard 2003, Lauer 2001]. Een uitzondering hierop vormt de groep die seksuele technieken gebruikt waarbij slijmvliesbeschadiging en bloedverlies optreden, zoals beschreven is bij homo-seksuele mannen die seks hebben met mannen; indien er tevens een co-infectie is met rectaal lymphogranuloma venereum of hiv, is de kans op besmetting groter [Götz 2005, Gambotti 2005, Van de Laar 2007].

Een hepatitis-C-infectie leidt in ongeveer 75 tot 85% van de gevallen tot een chronische hepatitis [Lauer 2001, Orlent 2003]. Het beloop is wisselend en goede langetermijngegevens ontbreken omdat de infectie vaak een subklinisch begin heeft. Bij 3 tot 30% van de patiënten met chronische hepatitis C ontstaat binnen 20 jaar ernstige leverfibrose (een aandoening waarbij gezond leverweefsel langzaam wordt vervangen door littekenweefsel) of levercirrose (eindstadium van leverfibrose) [Di Bisceglie 1998, Lauer 2001, Orlent 2003]. Ook bij cirrose ten gevolge van HCV-infectie is de kans op levercarcinoom sterk verhoogd: het cumulatieve vijfaarsrisico op levercarcinoom in Europa wordt geschat op 17% [Bruix 2005, Fattovich 2004, Lauer 2001]. De kans op overdracht van HCV tijdens de bevaling ligt tussen de 3% en 7%. Overdracht vindt eigenlijk alleen plaats indien er HCV-RNA aantoonbaar is. Hoe hoger de concentratie van het hepatitis-C-virus, hoe groter de kans op transmissie. Co-infectie met hiv vergroot de kans op perinatale overdracht van het virus vier à vijf keer [Flamm 2003, Lauer 2001, Davison 2006].

Noot 10

Risicogroepen en risicocontacten

Voor meer informatie over wijze van besmetting bij respectievelijk hepatitis A, B en C wordt verwezen naar de website van het RIVM: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten> [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2005].

Noot 11

Niet-alcoholische steatosis hepatis en niet-alcoholische steatohepatitis

Bij niet-alcoholische steatosis hepatis is er verstapeling in de lever zonder dat er sprake is van overmatig alcoholgebruik. Dit kan leiden tot leverontsteking (niet-alcoholische steatohepatitis), verlies van hepatocyten en fibrose [Jansen 2005]. Volgens de huidige schattingen ligt de prevalentie van niet-alcoholische steatosis hepatis in de algemene bevolking rond de 20% en van niet-alcoholische steatohepatitis rond de 2-3% [Bellentani 2004]. De prognose van patiënten met niet-alcoholische steatosis hepatis is goed [Harrison 2003]. Van degenen met niet-alcoholische steatohepatitis zou 25% cirrose ontwikkelen in een periode van 3-8 jaar [Matteoni 1999]. Goed prospectief (bevolkings)onderzoek naar niet-alcoholische steatosis hepatis en niet-alcoholische steatohepatitis ontbreekt overigens.

Niet-alcoholische steatosis hepatis is geassocieerd met obesitas en diabetes mellitus, en met het bestaan van insulineresistentie. Bij patiënten met niet-alcoholische steatosis hepatis gaat een verhoogd ALAT gepaard met een grotere kans op het optreden van een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis [Schindhelm 2006, Schindhelm 2007].

De diagnoses niet-alcoholische steatosis hepatis en niet-alcoholische steatohepatitis worden gesteld per exclusionem, nadat eerst andere belangrijke oorzaken van leverfunctiestoornissen, zoals hepatitis B en C, zijn uitgesloten. Steatose kan door middel van echografie worden aangetoond, maar echografie sluit steatose niet altijd uit. Bij patiënten met steatose in het leverbiopt (n = 36) had echografie een sensitiviteit van 89%, waarbij vooral de mildere gevallen werden gemist [Joseph 1991]. In ander onderzoek (n = 25) bleek de sensitiviteit van echografie 100% indien er > 33% vet in de lever aanwezig was, met een positief voorspellende waarde van 63% [Saadeh 2002]. De diagnose niet-alcoholische steatohepatitis kan alleen door middel van een leverbiopsie met zekerheid worden gesteld [Harrison 2003]. De behandeling bestaat vooral uit afvalven, beperking van het alcoholgebruik en voldoende lichaamsbeweging. Dit heeft ook een gunstig effect op het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt.

Noot 12

Lever schade door geneesmiddelen

Tot de geneesmiddelen die het vaakst leiden tot leverschade en verhoogde transaminasewaarden behoren onder meer: antibiotica, anti-epileptica, statines, NSAID's en glipizide [Pratt 2000, Lee 2003]. Ook overmatig gebruik van vitamine A, sommige kruiden – bijvoorbeeld *black cohosh* (*Cimicifuga racemosa*) – en drugs zoals XTC kan tot leverschade leiden. Sterk verhoogde transaminasewaarden worden gezien bij een intoxicatie of toxische reactie en zijn reden de patiënt te verwijzen [Dufour 2000a].

Noot 13

Diagnostische waarde van klachten en symptomen voor leveraandoeningen

Goed wetenschappelijk onderzoek naar de voorspellende waarde in de huisartsenpraktijk van (combinaties van) klachten, symptomen en kenmerken die met leveraandoeningen geassocieerd worden, is niet gevonden. Hetzelfde geldt voor de resultaten van het gebruikelijke aanvullend onderzoek. Wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor anamnese, lichamelijk en aanvullend onderzoek (exclusief laboratoriumonderzoek) voor de vaststelling of uitsluiting van een leveraandoening of voor het maken van een onderscheid tussen de verschillende leveraandoeningen kunnen daarom niet worden geformuleerd. Om die reden geeft deze standaard een globaal raamwerk voor de diagnostiek. De voorspellende waarde van icterus voor het bestaan van een leveraandoening zal hoog zijn, die van andere klachten en verschijnselen gering.

Noot 14

Metabool syndroom

Het optreden van niet-alcoholische steatosis hepatis is geassocieerd met kenmerken van het metabool syndroom, zoals obesitas, verhoogde middelomtrek, verhoogde nuchtere insulinewaarden, gestoord nuchter glucose, diabetes mellitus type 2 en een verhoogd triglycederidgehalte (> 1,7 mmol/l) en een verlaagd HDL-gehalte (< 1,0 mmol/l (mannen) of < 1,3 mmol/l (vrouwen)) [Schindhelm 2006, NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement 2007].

Noot 15

Markers voor leverschade en leverfunctie

ALAT en ASAT (alanine- respectievelijk aspartaataminotransferase) zijn transaminasen die in de lever maar ook in andere weefsels actief zijn. ALAT komt hoofdzakelijk voor in levercellen en

in mindere mate in skeletspieren, de hartspier en nier- en pancreasweefsel. ASAT komt voor in levercellen, de hartspier en de skeletspieren, en in mindere mate in andere organen. Voor levercelbeschadiging is de ALAT-bepaling het meest specifiek [Oldenburg 1999, Dufour 2000a, Lott 2000]. In deze standaard is daarom gekozen voor bepaling van ALAT. Een geringe verhoging van ALAT (tot 1,5 maal de bovengrens van normaliteit) heeft vaak geen klinische betekenis bij een patiënt die verder niet ziek is; 5% van de gezonde personen valt immers buiten de referentiewaarden (gedefinieerd als gemiddelde ± 2 SD's) [Lott 2000, Pratt 2000].

Acute leverschade, bijvoorbeeld ten gevolge van virushepatitis, is waarschijnlijk bij een ALAT > 300 U/L (sensitiviteit 96%, specificiteit 94%) en een ASAT > 200 U/L (sensitiviteit 91%, specificiteit 95%) [Dufour 2000b]. Bij vermoeden van problematisch alcoholgebruik is tevens bepaling van ASAT aangewezen. Bij alcoholische hepatitis is de ASAT/ALAT-ratio > 2 in 80% van de gevallen. De hoogste waarde van ALAT is bij virushepatitis tien- tot veertigmaal de bovengrens van normaal, bij alcoholische hepatitis twee- tot achttienmaal en bij leverschade door intoxicatie of ischemie van meer dan veertigmaal tot zelfs meer dan honderdmaal de bovengrens van normaal.

De ernst van de leverschade wordt beter weerspiegeld door de protrombinetijd (dan door de hoogte van de transaminasewaarden (die eerder gerelateerd zijn aan de oorzaak van de leverschade)). Een protrombinetijd van meer dan 4 seconden boven de referentiewaarde duidt op ernstige leverschade.

Gamma-GT is een gevoelige maar aspecifieke maat voor leverschade of leveraandoeningen; bepaling ervan heeft geen toegevoegde waarde om de oorzaak van de leverschade te achterhalen.

Noot 16

Sensitiviteit en specificiteit van tests op respectievelijk hepatitis A, B en C

De sensitiviteit en specificiteit van enkele veelgebruikte tests op respectievelijk hepatitis A, B en C zijn als volgt.

- *IgM-anti-HAV*: afhankelijk van het soort assay waarmee de IgM-anti-HAV werd bepaald, werd in een populatie van enerzijds Chinese mensen met een acute hepatitis en anderzijds controlepersonen (mensen zonder leveraandoening) een sensitiviteit van 91 tot 98% gevonden en een specificiteit van 96 tot 100% voor het aantonen van een hepatitis-A-virusinfectie [Shao 2003].
- *HBSAg en IgM-anti-HBc*: afhankelijk van het soort assay waarmee de HBSAg werd bepaald, werd in een Vietnamese populatie van patiënten uit een tuberculoseziekenhuis, een centrum voor tropische ziekten en een obstetrisch ziekenhuis een sensitiviteit van 95,7 tot 100% gevonden en een specificiteit van telkens 100% voor het aantonen van een hepatitis-B-virusinfectie [Lien 2000]. Een regionaal Canadees virologielaboratorium vergeleek, in sera die ten behoeve van de diagnostiek van virale hepatitis waren opgestuurd, de IgM-anti-HBc-bepaling met oudere testmethoden als gouden standaard en vond een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 99,9% voor het aantonen van een hepatitis-B-virusinfectie [Chernesky 1991].
- *Anti-HCV*: in een literatuuronderzoek bleek de sensitiviteit van de derde generatie *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) voor het aantonen van HCV-antistoffen 98,8% in sera van patiënten met een chronische leveraandoening en 97,2% in een mix van sera (van mensen met een chronische leveraandoening, van hemodialyserende mensen en van bloeddonoren) [Colin 2001]. De specificiteit was telkens 100%.

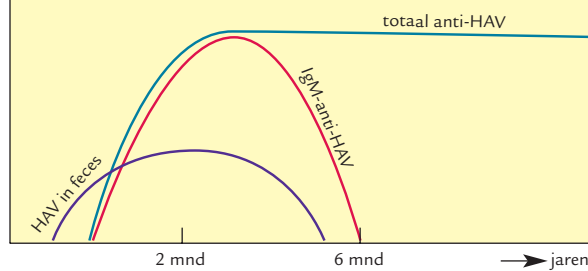
Noot 17

Serumbepalingen en beloop bij hepatitis A

Zie voor een samenvatting van de serumbepa-

Tabel 4 Serumbepalingen en beloop bij hepatitis A

	Laat in de incubatietijd	Beginfase acute hepatitis A	Eindfase acute hepatitis A	Genezing
Tijdsduur na besmetting	2-7 wkn	5-9 wkn	2-6 mnd	> 6 mnd
ALAT	normaal/ verhoogd	verhoogd	normaal	normaal
IgM-anti-HAV	±	++	±	-
Totaal anti-HAV	-	++	++	++
Besmettelijkheid (HAV in feces)	+	+	-	-
Klachten	-	+	-	-



Betekenis van serumbepalingen bij hepatitis A

Leverenzymen	ALAT	Algemene marker voor leverontsteking
Virusantistoffen	IgM-anti-HAV	Marker voor beginfase acute hepatitis A
	Totaal anti-HAV	Marker voor doorgemaakte hepatitis A

Routineaanvragen van de huisarts zijn grijs gearceerd
Bron: Nationaal Hepatitis Centrum

lingen en beloop bij hepatitis A tabel 4. Foutpositieve uitslagen door kruisreacties met antistoffen voor cytomegalovirus of ziekte van Pfeiffer kunnen voorkomen, zodat men bij de interpretatie van de uitslag rekening moet houden met het klinisch beeld en risicogedrag van de patiënt.

Noot 18

Het beloop van de virusmarkers van hepatitis B in de verschillende infectiestadia

IgM-anti-HBc is tijdens een acute infectie binnen vijf weken na verschijnen van HBsAg aantoonbaar en binnen twee tot zes maanden verdwenen. IgM-anti-HBc is altijd aanwezig in de 'windowfase' tijdens de klaring van het hepatitis-B-virus, de periode dat HBsAg niet meer aantoonbaar is maar anti-HBs nog niet in het serum verschenen is. IgM-anti-HBc identificeert die personen met acute hepatitis-B-infectie, waarbij HBsAg op het moment van presentatie negatief is geworden [Dufour 2000a]. IgM-anti-HBc is de IgM-antistof tegen HBcAg oftewel het hepatitis-B-core-antigeen; core is daarin de kern van het hepatitis-B-virus waarin zich het DNA bevindt. HBeAg is het hepatitis-B-e-antigeen dat behoort tot een deel van de kern van het hepatitis-B-virus. Indien dit antigeen aanwezig is, is de patiënt erg besmettelijk. Zie voor een samenvatting van de serumbepalingen en beloop bij hepatitis B tabel 5.

Noot 19

Serumbepalingen en beloop bij hepatitis C

Noot 20

Hemochromatose

Hemochromatose is een metabole leveraandoening waarbij ijzerstapeling optreedt in diverse organen. Vooral de lever, pancreas en het hart zijn aangedaan. Het is een autosomaal recessief erfelijke aandoening. Van de Noord-Europese bevolking is 0,5-1,5% homozygot voor de C282Y-mutatie en heeft 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype. Slechts bij een deel van de homozygoten komt de ziekte tot expressie, bij vrouwen veel minder vaak dan bij mannen, waarschijnlijk omdat het bloedverlies via de men-

struatiencyclus beschermt tegen ijzerstapeling. Moehheid in combinatie met gewrichtsklachten zijn vroege symptomen. De therapie bestaat uit regelmatige aderlatingen [Powell 2005].

Noot 21

Syndroom van Gilbert

Het syndroom van Gilbert is geen ziekte, maar berust op een genetische variant waarbij de conjugatie van bilirubine in de lever minder efficiënt verloopt [Wolkoff 2005]. Als gevolg daarvan is het bilirubinegehalte licht verhoogd, variërend van 20 tot 50 micromol per liter. Het syndroom wordt meestal ontdekt op jongvolwassen leeftijd, bijvoorbeeld naar aanleiding van een periode met lichte icterus, en gaat niet gepaard met klachten.

Noot 22

Meldingsplicht

De arts die bij iemand een acute virushepatitis vaststelt, is wettelijk verplicht dit binnen 24 uur aan de GGD te melden [Anonymus 1999]. De arts doet dit ook wanneer hij gegronde reden heeft te vermoeden dat iemand een virushepatitis heeft, maar de betreffende persoon weigert het onderzoek te ondergaan dat nodig is ter vaststelling van die ziekte.

Na de melding overweegt de GGD of er maatregelen nodig zijn. Aanwijzingen voor contactonderzoek staan in de protocollen van de LCI [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2005].

Noot 23

Samenwerking met de GGD

In het project 'Korte keten' van het Nationaal Hepatitis Centrum wordt gestimuleerd dat GGD's een actievierde rol hebben in het beleid rondom de patiënt met chronische hepatitis B. De GGD's hebben daarbij, in overleg met de huisarts en specialist, een actieve rol bij de selectie van de patiënten en verwijzen hen indien nodig rechtstreeks naar de specialist voor behandeling. Onderzoek bij de GGD Rotterdam, waar het korteketenproject werd geëvalueerd, toonde aan

dat hierdoor bijna 80% van de patiënten met een indicatie door een specialist werd gezien (toename van 18%) [Mostert 2004]. Huisartsen kunnen de procedure voor verwijzing van patiënten met chronische hepatitis B regionaal met de GGD afstemmen.

Noot 24

Wering van kind met hepatitis A

Dit advies geldt voor kinderen vanaf de basisschoolleeftijd [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003]. Op een crèche of kinderdagverblijf kunnen kinderen met asymptomatische hepatitis A toegelaten worden. Gezien het veelvuldig voorkomen van een asymptomatisch beloop bij kinderen tot 4 jaar leidt wering van een enkel kind niet tot onderbreking van de transmissie. Een uitzondering geldt voor een kind dat met een symptomatische hepatitis A van vakantie terugkomt en dus nog geen andere kinderen besmet kan hebben.

Noot 25

Hygiënische maatregelen bij hepatitis A

De hygiënische maatregelen bij hepatitis A zijn gebaseerd op de adviezen van de LCI [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003].

Noot 26

Immunisatie tegen hepatitis A

Actieve immunisatie heeft vrijwel altijd de voorkeur [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003]. Actieve immunisatie geeft in 95-100% van de gevallen afdoende respons; de duur van de bescherming na een eerste dosis is 1 jaar, na de tweede vaccinatie langer dan 15 jaar. Passieve immunisatie tegen hepatitis A geeft bij 90% van de geïmmuniseerden effectieve bescherming. De werkingduur is 4 tot 6 maanden bij een standaarddosering. GGD's bieden vaccinatie tegen hepatitis A actief aan aan kinderen van ouders die in de zomer op vakantie gaan naar het land van herkomst als hepatitis A daar endemisch is, zoals Turkije of Marokko.

Noot 27

Voorlichting over preventie van besmetting anderen bij hepatitis B en C

De hygiënische maatregelen bij hepatitis B en C zijn gebaseerd op de adviezen van de LCI [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2005]. Onderzoek naar het effect van dergelijke maatregelen is niet gevonden.

Noot 28

Preventie van overdracht van hepatitis B op het werk

In 2002 heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg een advies gepubliceerd ter preventie van iatrogene hepatitis B [Anonymus 2002]. Daarnaast zijn er algemenere richtlijnen over patiënten met hepatitis B, hepatitis C en hiv die in de gezondheidszorg werken [Anonymus 1991, Reitsma 2005]. Of handelingen risicovol zijn, hangt vooral af van de mate van invasiviteit. In specifieke situaties waarin de werkende het risico loopt besmet te worden, bijvoorbeeld een kind met chronische hepatitis B dat bijtgedrag vertoont, waarin wel een hoog risico op overdracht bestaat, kan de GGD op basis van een risicoanalyse vaccinatie van de groepsgenoten overwegen [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002].

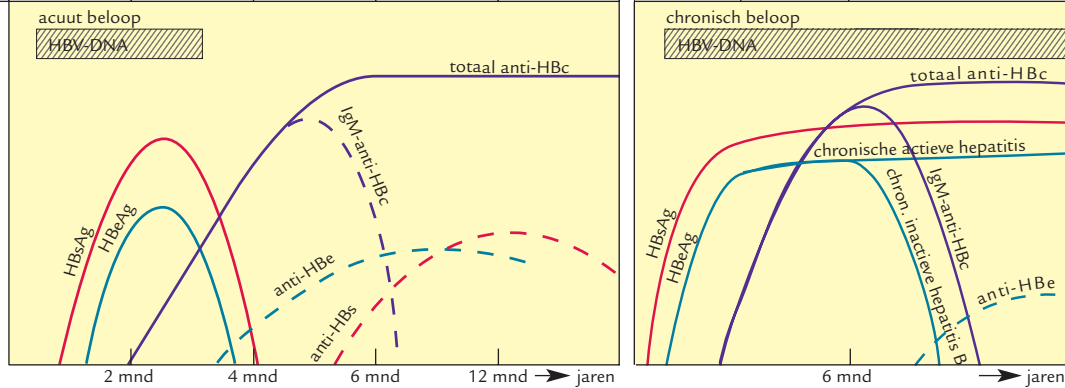
Noot 29

Hepatitis en alcoholgebruik

Tozun et al. concludeerden dat matig alcoholgebruik tijdens de herstelfase van een acute hepatitis geen effect had op het beloop [Tozun 1991]. Patiënten met een chronische hepatitis-C-infectie dienen het advies te krijgen hun alcoholconsumptie te staken of maximaal te

Tabel 5 Serumbepalingen en beloop virusmarkers bij hepatitis B

	Laat in de incubatie-tijd	Acute hepatitis B	Eindfase acute hepatitis B	Hepatitis B recent doorgemaakt	Hepatitis B ooit doorgemaakt	Chronische actieve hepatitis B HBeAg positief	Chronische actieve hepatitis B HBeAg negatief	Chronische inactieve hepatitis B	Na geslaagde vaccinatie
Tijdsduur na besmetting	2-12 wkn	2-4 mnd	3-6 mnd	< 1 jaar	> 1 jaar	> 6 mnd	> 6 mnd	> 6 mnd	n.v.t.
ALAT	normaal	verhoogd	normaal/verhoogd	normaal	normaal	verhoogd	verhoogd	normaal	normaal
HBsAg	+	+	+	-	-	+	+	+	-
HBeAg	±	+	-	-	-	+	-	-	-
IgM-anti-HBc	-	++	++	+	-	- (+)	- (+)	-	-
Totaal anti-HBc	-	+	++	++	++	++	++	++	-
Anti-HBe	-	-	+	+	+	-	+	+	-
Anti-HBs	-	-	-	++	+	-	-	-	++
HBV-DNA	+	+	-	-	-	+	+	±	-
Besmettelijkheid	+	++	+	-	-	++	++	+	-
Klachten	-	+	±	-	-	±	±	-	-



Betekenis van serumbepalingen bij hepatitis B

Leverenzymen	ALAT	Algemene marker voor leverfunctie
Virusantigenen	HBsAg	Marker voor infectie en besmettelijkheid
	HBeAg	Marker voor hoge besmettelijkheid
Virusantistoffen	IgM-anti-HBc	Marker voor recent (doorgemaakte) infectie
	Totaal anti-HBc	Marker voor (doorgemaakte) infectie, zegt niets over genezing
	Anti-HBe	Marker voor lage besmettelijkheid
	Anti-HBs	Marker voor immuniteit
Virus-DNA	HBV-DNA	Marker voor besmettelijkheid en virusactiviteit

Routineaanvragen van de huisarts zijn grijs gearceerd
Bron: Nationaal Hepatitis Centrum

beperken teneinde progressie van de ziekte zo veel mogelijk tegen te gaan [Poynard 1997, Patel 2006, Fattovich 2004]. In een aantal onderzoeken is aangetoond dat het nuttigen van alcohol bij een persisterende hepatitis-C-infectie het beloop of ontstaan van cirrose aanzienlijk versnelt [Poynard 1997].

Noot 30

Beleed bij chronische HBV-drager met negatief HBeAg en normaal ALAT

Omdat een chronische HBV-drager met negatief HBeAg en normaal ALAT een lage kans heeft op reactivatie en dus bijna nooit behandeling behoeft, is er geen reden om deze patiënt direct te verwijzen voor behandeling naar een maag-darm-leverarts. Een ALAT-bepaling is echter een momentopname en de activiteit van het virus kan fluctueren in de tijd. Daarom wordt aanbevolen deze patiënten jaarlijks te controleren. Indien na drie jaar de biochemische bevindingen (ALAT) geen afwijkingen laten zien, kan jaarlijks vervolgonderzoek verder achterwege blijven. De kans is uiterst gering dat alsnog actieve virusrepliatie en leverontsteking zullen optreden [Commissie Richtlijnen behandeling chronische hepatitis B en C 2007, Dufour 2000b]. Zeer waarschijnlijk zal de patiënt dan geen verdere gevolgen onderkennen van de HBV-infectie. Alleen bij klachten, bijvoorbeeld van chronische moeheid of pijn in de bovenbuik, is hernieuwde bepaling van het ALAT aangewezen. Dit geldt eveneens indien er een indicatie ontstaat voor chemotherapeutische

behandeling omdat de infectie hierdoor kan opvlammen.

Noot 31

De behandelingsmogelijkheden van hepatitis B

De effectiviteit van antivirale therapie bij chronisch geïnfekteerden is uitsluitend aangetoond voor HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten met een hoog gehalte HBV-DNA ($> 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml) en verhoogde serumtransaminasewaarden. Een samenvatting van de effectiviteit van de verschillende middelen bij de verschillende patiëntengroepen staat in tabel 7 en 8. Bij HBeAg-positieve patiënten is HBeAg-seroconversie gekozen als parameter voor de behandeling (tabel 7), bij HBeAg-negatieve patiënten onmeetbaarheid van HBV-DNA (< 400 kopieën/ml) (tabel 8).

De patiënten kunnen worden behandeld met interferon-alfa en virusremmers zoals lamivudine en adefovir [Lai 2003, Aggarwal 2004, Buster 2006]. Het succes van de behandeling hangt af van de mate van leverschade, de mate van virusrepliatie, het genotype van het virus, de keuze en de combinatie van middelen en de bijwerkingen die kunnen leiden tot verminderde therapietrouw.

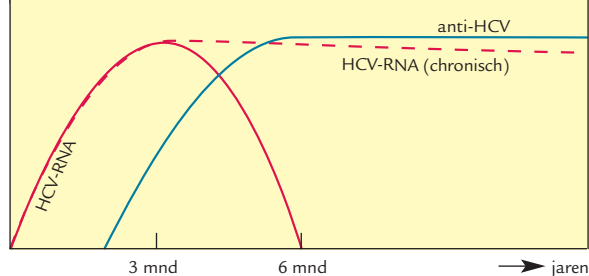
Het ultieme doel van de behandeling is HBsAg-klaring of HBsAg-seroconversie, omdat dit leidt tot betere overlevingskansen en reductie van het optreden van hepatocellulair carcinoom [Wong 1993]. Omdat dit doel echter zelden wordt bereikt, zijn er ook andere maten om de effectiviteit

van behandeling aan af te meten: normalisering van de transaminasen, daling van HBV-DNA tot $< 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of < 400 kopieën/ml en negatief worden van het HBeAg (indien aanwezig); HBeAg-seroconversie met ontwikkeling van anti-HBe en histologische afname van de ontsteking zonder verslechtering van de fibrose. Eerste keus van behandeling is behandeling met peginterferon, omdat de kans op blijvende remissie na staken van de behandeling groter is dan bij gebruik van virusremmers als lamivudine en adefovir. Circa 35% van de HBeAg-positieven en circa 25% van de HBeAg-negatieven heeft blijvende remissie na één jaar behandeling met peginterferon. Bijwerkingen van peginterferon zijn griepverschijnselen en stemmingsveranderingen, zoals prikkelbaarheid en depressie. Daarnaast komen trombocytopenie en neutropenie veel voor.

Nucleoside- en nucleotideanalogen als lamivudine, adefovir en entecavir worden vooral gegeven bij patiënten die niet responderen op een behandeling met peginterferon of de behandeling niet verdragen. Nadeel van deze middelen is echter dat zij langdurig moeten worden gegeven om de respons te handhaven, wat het ontstaan van therapieresistente stammen en daarmee terugkeer van de ziekte tot gevolg kan hebben. Dit treedt op bij meer dan 70% van de patiënten na 5 jaar behandeling met lamivudine, maar de nieuwere behandelingsopties geven een veel lagere kans op antivirale resistentie. Na 4 jaar behandeling met entecavir heeft meer dan 90% van de patiënt-

Tabel 6 Serumbepalingen en beloop bij hepatitis C

	Acute hepatitis C	Chronische actieve hepatitis C	Chronische hepatitis C	Doorgemaakte hepatitis C
Tijdsduur na besmetting	6 wkn-6 mnd	> 6 mnd	> 6 mnd	> 6 mnd
ALAT	normaal/ verhoogd	normaal/ verhoogd	normaal/ verhoogd	normaal
Anti-HCV	±	++	++	+
HCV-RNA	+	++	±	-
Besmettelijkheid	+	+	+	-
Klachten	±	±	-	-



Betekenis van serumbepalingen bij hepatitis C

Leverenzymen	ALAT	Algemene marker voor leverontsteking
Antistoffen	Anti-HCV	Marker voor (doorgemaakte) infectie, zegt niets over genezing
Virus-RNA	HCV-RNA	Marker voor virulentie en besmettelijkheid

Routineaanvragen van de huisarts zijn grijs gearceerd
Bron: Nationaal Hepatitis Centrum

ten een HBV-DNA-concentratie < 400 kopieën/ml en slechts 0,8% ontwikkelt antivirale resistentie [Commissie Richtlijnen behandeling chronische hepatitis B en C 2007].

Noot 32

Beleid bij zwangeren met chronische actieve hepatitis B

Bij zwangeren met chronische actieve hepatitis B, blijvend uit een zeer hoog HBV-DNA (> 1,0 × 10⁹ kopieën/ml) kan behandeling met lamivudine de kans op het falen van vaccinatie bij de pasgeborene verminderen. Dit is van belang omdat de bescherming van de pasgeborene door respectievelijk passieve immunisatie en vaccinatie niet 100% is [Commissie Richtlijnen behandeling chronische hepatitis B en C 2007, Van Zonneveld 2003, Xu 2004]. De voordelen van deze behandeling moeten worden afgewogen tegen de risico's ervan. Behandeling wordt in dit geval gegeven vanaf week 32 tot aan de bevalling.

Noot 33

De behandelingsmogelijkheden bij hepatitis C

In een aantal overzichtsartikelen wordt aangegeven dat de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met acute en chronische hepatitis C de laatste jaren aanzienlijk zijn verbeterd [Orlert 2003, Poynard 2003, Lauer 2001]. De belangrijkste indicatie voor behandeling is progressieve leverziekte, gekenmerkt door aanwezigheid van significante leverfibrose (ten minste porto-portale fibrose). Bij patiënten met virusgenotype 2 of 3 kan altijd behandeling overwogen worden als de patiënt dit wenst, omdat er een hoge kans is op respons. De behandelingsmogelijkheden bestaan uit een combinatie van (peg)interferon-alfa en ribavirine. Ook hier hangt het succes van de behandeling af van de leeftijd van de patiënt, de mate van leverschade, het genotype van het virus, de keuze/combinatie van de middelen de bijwerkingen (therapietrouw) en eventuele co-infectie met hepatitis-B-virus of hiv. Combinatietherapie van peginterferon en ribavirine is succesvoller dan peginterferon als monotherapie; combinatietherapie is daarom nu de standaardbehandeling [Commissie Richtlijnen behandeling

chronische hepatitis C 2007]. Doel van de behandeling is klaring van het virus (HCV-RNA-klaring) waardoor ook de kans op cirrose en levercelcarcinoom aanzienlijk afneemt. Bij patiënten met een chronische hepatitis-C-infectie veroorzaakt door virusgenotype 1 is na 48 weken combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en ribavirine het virus bij 42-46% blijvend verdwenen. Bij patiënten met virusgenotype 2 of 3 wordt klaring van het virus in bijna 80% van de gevallen al bereikt na 24 weken combinatietherapie in bijna 80% van de gevallen. Ook bij kinderen zijn de behandelingsmogelijkheden in gunstige zin aan het veranderen [Koot 2005]. Behandeling tijdens zwangerschap is wegens teratogeniteit niet mogelijk. Behandeling van een acute hepatitis-C-infectie is in 90-100% van de gevallen effectief [Commissie Richtlijnen behandeling chronische hepatitis C 2007].

Noot 34

Vaccinatieadviezen

De werkgroep volgt in deze standaard de vaccinatieadviezen van RIVM en GGD, omdat zowel voor hepatitis A als voor hepatitis B effectieve vaccins beschikbaar zijn met hooguit milde bijwerkingen [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003].

Noot 35

Indicaties voor vaccinatie tegen hepatitis A

De keuze voor actieve of passieve bescherming is onder meer afhankelijk van de leeftijd. Zie voor uitgebreide informatie het protocol van de LCI [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2003]. Bij vaccinatie tegen hepatitis A heeft 2 weken, 4 weken en 12 maanden na de eerste dosis respectievelijk 75-100%, 94-100% en 94-100% van de gevaccineerden beschermende antistofgehaltes [Cobelens 2001]. Actieve immunisatie tegen hepatitis A wordt aanbevolen bij chronische hepatitis B en C, en bij personen met een niet-virale chronische leverziekte die daarbij een verhoogde kans op een hepatitis-A-infectie hebben, tenzij de

verhoogde besmettingskans een gevolg is van reizen, beroepsuitoefening of een epidemie. De reden is dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op door hepatitis-A-virus veroorzaakte fulminante hepatitis. Mocht bij deze patiëntencategorieën tot vaccinatie worden overgegaan, dan dient voorafgaand aan de vaccinatie diagnostiek plaats te vinden om vast te stellen of er niet reeds hepatitis-A-antistoffen aanwezig zijn.

Noot 36

Indicaties voor vaccinatie tegen hepatitis B

Zie voor de volledige lijst het protocol van de LCI [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002].

Noot 37

Seksaccidentenprotocol

Een protocol voor seksaccidenten is in ontwikkeling en verschijnt vermoedelijk in 2008 op een van de volgende websites: <http://www.rivm.nl/cib/professionals/richtlijnen/protocollen/> of <http://www.soaids-professionals.nl/richtlijnen/lci>.

Noot 38

Indicaties voor vaccinatie tegen hepatitis B bij pasgeborenen

In het geval van een positieve uitslag van de HBsAg-screeningsstest in de zwangerschap ontvangen de huisarts en de provinciale entaministratie (PEA) een kopie. Een pasgeborene met een HBsAg-positieve moeder ontvangt hepatitis-B-immunoglobuline (HBIG) en hepatitis-B-vaccin [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2002]. Deze kunnen tijdens hetzelfde contactmoment gegeven worden, de volgorde is niet van belang. Wel moet het HBIG in elk geval binnen 2 uur worden gegeven, terwijl de maximumtermijn voor het hepatitis-B-vaccin ruimer is gesteld (binnen 48 uur). Passieve immunisatie van de pasgeborene vindt plaats door middel van toediening van 150 IE hepatitis-B-immunoglobuline intramusculair in de anterolaterale zijde van het bovenbeen.

Als de bevalling is geleid door een verloskundig actieve huisarts (VKH), dan handelt deze als volgt: de VKH stuurt de HBIG-kaart met de eerstvolgende postlichting aan de entaministratie. De verantwoordelijke VKH dient, zo mogelijk tijdens hetzelfde contactmoment maar anders zeker binnen 48 uur postnataal, hepatitis-B-vaccin toe aan de pasgeborene. De VKH stuurt de hepatitis-B-entkaart met de eerstvolgende postlichting aan de entaministratie. De VKH informeert de ouders nogmaals over het belang van tijdige immunisatie bij 2, 3, 4 en 11 maanden. Overigens biedt vaccinatie, zelfs in combinatie met immunoglobulines, onvoldoende bescherming aan pasgeborenen als de moeder een hepatitis-B-infectie heeft met hoge virusreplacatie. Daarom wordt aangeraden om zwangeren die HBeAg-positief zijn en/of een verhoogde ALAT hebben nog tijdens de zwangerschap door te verwijzen naar de specialist met de vraag of zij in aanmerking komen voor het starten van antivirale therapie.

Noot 39

Infectiepreventie in de huisartsenpraktijk

Zie voor uitgebreidere informatie over dit onderwerp het protocol Infectiepreventie in de huisartsenpraktijk [Werkgroep Infectiepreventie 2004].

Noot 40

Prikaccidenten

Bij bloed-bloedcontact, zoals een prikaccident, bestaat het risico op overdracht van HBV, HCV of hiv. De kans hierop is bij een prikaccident grofweg 30% voor HBV, 3% voor HCV en 0,3% voor hiv [Lauer 2001]. Voor een uitgebreid en actueel overzicht raadplege men de Landelijke Richtlijn Prikaccidenten: http://www.rivm.nl/cib/binaries/Landelijke%20Richtlijn%20Prikaccidenten%20nieuw_tcm92-37931.pdf. [Timen 2007]. Overigens dienen werknemers werkzaam in medi-

Tabel 7 Effectiviteit van behandelingen voor patiënten met hepatitis B die HBeAg-positief zijn, bij een behandelingsduur van 48-52 weken

behandeling	kenmerken behandeling	HBeAg-seroconversie		% patiënten dat therapieresistent is tegen HBV	
		aan het einde van de behandelingsperiode	na stoppen van de behandeling	na 1 jaar behandelen	na 5 jaar behandelen
Interferon-alfa	injectie, behandeling	35%	30%	-	-
Peginterferon	injectie, behandeling 48 weken	40%	35%	-	-
Lamivudine	oraal	19%	12%	24%	74%
Adefovir	oraal	12%	niet bekend	0%	28%
Entecavir	oraal	21%	niet bekend	0,1%	niet bekend

Bron: Buster 2006

Tabel 8 Effectiviteit van behandelingen voor patiënten met hepatitis B die HBeAg-negatief zijn, bij een behandelingsduur van 48-52 weken

behandeling	kenmerken behandeling	HBV-DNA onmeetbaar		% patiënten dat therapieresistent is tegen HBV	
		aan het einde van de behandelingsperiode	na stoppen van de behandeling	na 1 jaar behandelen	na 5 jaar behandelen
Interferon-alfa	injectie, behandeling 48 weken	60%	35%	-	-
Peginterferon	injectie, behandeling 48 weken	63%	19%	-	-
Lamivudine	oraal	65%	10%	24%	74%
Adefovir	oraal	51%	niet bekend	0%	28%
Entecavir	oraal	90%	niet bekend	0,1%	niet bekend

Bron: Buster 2006

sche en paramedische beroepen die kans lopen intensief met humaan bloed in contact te komen, door de werkgever in de gelegenheid gesteld worden zich te laten vaccineren tegen hepa-

titis B. Ook leerlingen en stagiairs dienen als werknemers te worden beschouwd [Werkgroep Infectiepreventie 2004]. Zie ook de NHC-Leidraad Hepatitis B vaccinatie voor medewerkers in de

gezondheidszorg: <http://www.hepatitis.nl/media/File/Webshop%20Beroepsgroepen/Leidraad%20hepatitis%20B%20vaccinatie.pdf>.

Literatuur

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard (zie <http://www.nhg.org>).

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://www.nhg.org>.

- Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ* 2004;329:1080-6. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1364-6.
- Anonymus. From the Centers for Disease Control. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis-B-virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *JAMA* 1991;266:771, 774-1, 776.
- Anonymus. Infectieziektenwet. IGZ-bulletin. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 1999. <http://www.igz.nl/publicaties/bulletin/32597>, geraadpleegd maart 2007
- Anonymus. Preventie iatrogene hepatitis B. IGZ-bulletin. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2002. http://www.igz.nl/32601/2002_buletin_preventie_iat1.pdf, geraadpleegd maart 2007.
- Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1087-93.
- Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis-A-virus infection. *J Infect Dis* 2000;182:12-7.
- Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline: Management of hepatocellular carcinoma. American Association for the Study of Liver

- Diseases. Wiley InterScience, 2005. Geraadpleegd januari 2007. <https://www.aasld.org/eweb/docs/practiceguidelines/Hepatocellularcarcinoma.pdf>
- Buster EH, Janssen HL. Antiviral treatment for chronic hepatitis-B-virus infection: immune modulation or viral suppression? *Neth J Med* 2006;64:175-85.
- Chernesky MA, Crawford J, Castriano S, Mahony JB. The diagnosis of acute viral hepatitis A or B by microparticle enzyme immunoassay. *J Virol Methods* 1991;34:291-6.
- Cobelens FGJ, Kager PA. Infecties bij reizigers II. Immunisaties. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:107-14.
- Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis-C-virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8:87-95.
- Commissie Richtlijnen behandeling chronische hepatitis B en C. Conceptrichtlijn Behandeling van chronische hepatitis-B-virus infectie. Utrecht: Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen, januari 2007a.
- Commissie Richtlijnen behandeling chronische hepatitis C. Conceptrichtlijn Behandeling van chronische hepatitis-C-virus infectie. Utrecht: Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen, augustus 2007b.
- Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, Melpolder J, Shahil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis-C-virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and

- symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-4.
- Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis-C-virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006;91:781-5.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351:351-5.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill, 2005. p. 1822-38.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatitis injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000a;46:2027-49.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatitis injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000b;46:2050-68.
- Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-8.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
- Flamm SL. Chronic hepatitis-C-virus infection. *JAMA* 2003;289:2413-7.
- Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Aroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in hiv positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill* 2005;10:115-7.
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis-B-virus infection-

- natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
- Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med* 1995;332:444-51.
- Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Den Haag, Gezondheidsraad, 2001. Publicatie nr. 2001/03. p. 1-67.
- Gezondheidsraad. Bescherming tegen hepatitis B. Rijswijk, Gezondheidsraad, 2006. Publicatie nr. 1996/15.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C. Den Haag, Gezondheidsraad, 2004. Publicatie nr. 2004/17. p. 1-4.
- Gezondheidsraad, Commissie Hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C. Rijswijk, Gezondheidsraad, 1997. Publicatie nr. 1997/19.
- Gotz HM, Van Doornum G, Niesters HG, Den Hollander JG, Thio HB, De Zwart O. A cluster of acute hepatitis-C-virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005;19:969-74.
- Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis a in day-care centers. A community-wide assessment. *N Engl J Med* 1980;1222-7.
- Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centers: epidemiology and prevention. *Rev Infect Dis* 1986;8:548-57.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-7.
- Jansen PL. Niet-alcoholische steatohepatitis: diagnostiek, pathogenese, behandeling en prognose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:289-94.
- Joseph AE, Saverymuttu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
- Koedijk FDH, Op de Coul ELM, Van de Laar MJW. Aangifte acute hepatitis B in 2003: Aandeel van heteroseksuelen neemt toe. Infectieziektenbulletin. De Bilt: RIVM, 2005a.
- Koedijk FDH, Op de Coul ELM, Van de Laar MJW. Chronische hepatitis-B-infecties in Nederland. Een overzicht van 2001-2003. Infectieziektenbulletin. De Bilt: RIVM, 2005b.
- Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998;351:1643-9.
- Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis-B-virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1003-16.
- Koot BG, Benninga MA, Weegink CJ, Peters M. De behandeling van kinderen met chronische hepatitis C. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:832-5.
- Lai CL, Ratzu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
- Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding. Hepatitis B. Protocol Infectieziekten. B16, 1-32. De Bilt: RIVM, 2002. http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/HepatitisB/Hepatitis_B_protocol.jsp, geraadpleegd januari 2007.
- Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding. Hepatitis A. Protocol Infectieziekten. B15, 1-8. De Bilt: RIVM, 2003. <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/HepatitisA/index.jsp>, geraadpleegd januari 2007.
- Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding. Hepatitis C. Protocol Infectieziekten. B18, 1-8. De Bilt: RIVM, 2005. http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Hepatitis_C/Hepatitis_C_protocol.jsp, geraadpleegd januari 2007.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis-C-virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.
- Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, Cuc CT, Yen VT, Soderquist R, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:301-9.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
- Lok ASF, McMahon BJ. Corrections to AASLD Guidelines on chronic hepatitis B. The American Association for the Study of Liver Diseases. 1-34. Wiley InterScience, 2007. https://www.aasld.org/eweb/docs/chronichep_B.pdf, geraadpleegd november 2007.
- Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Laboratory guidelines for screening, diagnosis and monitoring of hepatic injury. Washington: The National Academy of Clinical Biochemistry, 2000. <https://www.aasld.org/eweb/docs/hepatic.pdf>, geraadpleegd maart 2007.
- Marshall T. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. *Hepatology* 2007; in press.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:85-91.
- Mostert MC, Richardus JH, De Man RA. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *J Hepatol* 2004;41:1026-30.
- Moyer LA, Mast EE. Hepatitis B: virology, epidemiology, disease, and prevention, and an overview of viral hepatitis. *Am J Prev Med* 1994;10 Suppl:45-55.
- Noskin GA. Prevention, diagnosis, and management of viral hepatitis. A guide for primary care physicians. *Arch Fam Med* 1995;4:923-34.
- Okkes I, Oskam S, Van Boven K, Lamberts H. EFP: episodes of care in family practice. Epidemiological data based on the routine use of the International Classification of Primary Care (ICPC) in the Transition Project of the University of Amsterdam (1985-2003) [CD-rom]. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum, 2005.
- Oldenburg B, Van Berge Henegouwen GP. Beleid bij verhoogde serumwaarden van aminotransferasen zonder symptomen, in het bijzonder bij non-alcoholische steatohepatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:506-9.
- Orlent H, Vrolijk JM, De Man RA, Schalm SW. Behandeling van hepatitis C. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1208-13.
- Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 2006;332:1013-7.
- Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-9.
- Powell LW. Hemochromatosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JLB, editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2005: 2298-303.
- Poynard T, Bedossa P, Popolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
- Poynard T, Yuen MF, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
- Reitsma AM, Closen ML, Cunningham M, Lombardo PA, Minich HN, Moreno JD, et al. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clin Infect Dis* 2005;40:1665-72.
- Ruys TA, Reesink HW, Lange JM. Coïnfectie met hepatitis-C-virus en hiv. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2056-60.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
- Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:437-43.
- Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191:391-6.
- Shao ZJ, Xu DZ, Yan YP, Li JH, Zhang JX, Zhang ZY, et al. Detection of anti-HAV antibody with dot immunogold filtration assay. *World J Gastroenterol* 2003;9:1508-11.
- Shapiro CN. Transmission of hepatitis viruses. *Ann Intern Med* 1994;120:82-4.
- Sonder GJ, Bovee LP, Baayen TD, Coutinho RA, Van den Hoek JA. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). *Vaccine* 2006;24:4962-8.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. The American Association for the Study of Liver Diseases, editor. 1-25. Wiley InterScience, 2004. https://www.aasld.org/eweb/docs/hepatitis_c.pdf, geraadpleegd maart 2007.
- Termorshuizen F, Van de Laar MJW. De epidemiologie van hepatitis A in Nederland, 1957-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2364-8.
- The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002. Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-40.
- Timen A, Boland GJ, Daha TJ, Van der Ende ME, Frijstein G, Gotz HM, et al. Landelijke Richtlijn Prikaccidenten. De Bilt: RIVM, 2007. http://www.rivm.nl/cib/binaries/Landelijke%20Richtlijn%20Prikaccidenten%20nieuw_tcm92-37931.pdf, geraadpleegd juli 2007.
- Tozun N, Forbes A, Anderson MG, Murray-Lyon IM. Safety of alcohol after viral hepatitis. *Lancet* 1991;337:1079-80.
- Van de Laar TJ, Van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;196:230-8.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2004.
- Van Der Eerden LJ, Bosman A, Van Duynhoven YT. Surveillance van hepatitis A in Nederland, 1993-2002. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1390-4.
- Van der Eijk AA, Doorduyn JK, Janssen HL, Schalm SW, Niesters HG, De Man RA. Lamivudine ter voorkoming van opvlamming van chronische hepatitis B tijdens chemotherapie voor non-Hodgkin-lymfoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1140-4.
- Van der Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, Pas SD, Richardus JH, Mostert M, et al. Paired, quantitative measurements of hepatitis-B-virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1173-9.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk

tijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Bilthoven: RIVM, 2004. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.

Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis-C-virus six years on. *Lancet* 1994;344:1475-9.

Van Marrewijk CJ, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Kooy H, Van den Hof S, Dorigo-Zetsma JW. Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population-based serosurveillance study (Pienter project). 243680001, 1-30. 1999. De Bilt, RIVM.

Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG,

De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis-B-virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.

Versteegh FG, Wauters EAK, Roord JJ. Hepatitis-B-virus op school; een risico? *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:508-11.

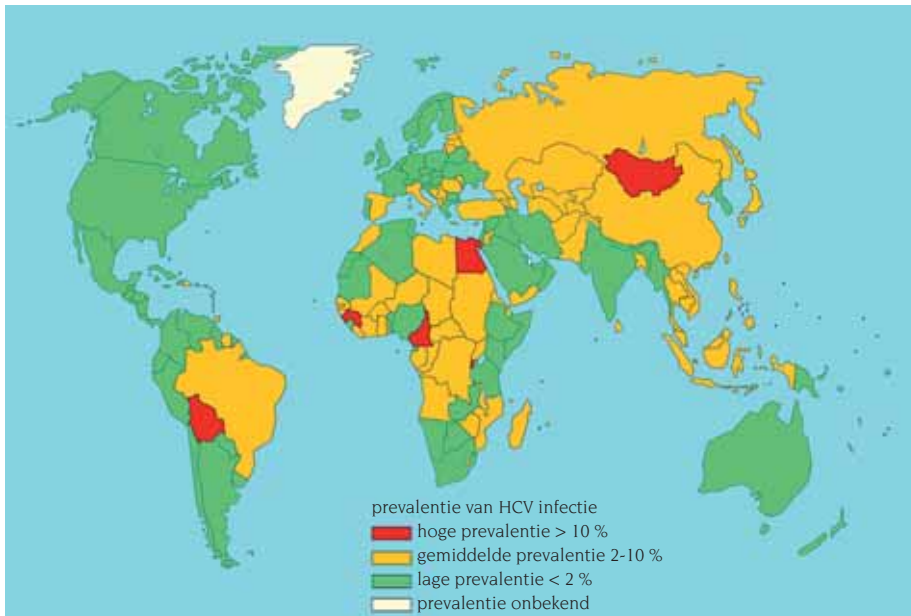
Werkgroep Infectiepreventie. Infectiepreventie in de huisartsenpraktijk. Leiden: Stichting Werkgroep Infectie Preventie, 2004. Geraadpleegd maart 2007. http://www.wip.nl/free_content/Richtlijnen/1Huisartsen.pdf

Wolkoff AW. The hyperbilirubinemias. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JLB, editors. *Harrison's princi-*

ples of internal medicine. New York: McGraw Hill, 2005: 1817-8.

Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K. Effect of Alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e Antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.

Xu WM, Cui YT, Wang L, Liang ZQ, Li XM, Zhang S, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2004;40:272A-3A.



C.W. Helsper, Julius Center for Health Sciences and Primary Care*

Naar de prevalentie van hepatitis C wordt momenteel nog veel onderzoek gedaan. Een landenlijst en eventuele updates over de prevalentie van hepatitis C in de wereld zijn beschikbaar op www.hebikhepatitis.nl, doorklikken naar Professionals en Doel en doelgroepen.

C.W. Helsper, Julius Center for Health Sciences and Primary Care.

Contact: c.helsper@gmail.com

Bronnen

- 1 Weekly Epidemiological Record. WHO, 1999.
- 2 Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; 9: 84-100.
- 3 Madhava V, Burgess C, Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2002;2:293-302.
- 4 WHO 2003 uit International travel and health 2005.
- 4 Global Burden of Disease Study. CDC, 2002.

Copyright: Julius Center