

Hepatitis C

Bart DE WINNE



*Post Hogeschoolvorming:
Nefrologische
verpleegkunde
Academiejaar 2005-2006*

Samenvatting

Hepatitis is een frequent voorkomende problematiek binnenin de kwetsbare dialysepopulatie. De huid en de slijmvliezen vormen dé ideale barrière tegen indringers van buitenaf. Daar dialysepatiënten en het medische personeel dat hen omringt, deze barrières omzeilen, zijn ze extra kwetsbaar bij de overdracht van infecties, in het bijzonder van Hepatitis C.

Deze aandoening

is enkel overdraagbaar via direct bloed-bloed contact, positieve patiënten dienen dan ook niet te worden geweerd uit dagdagelijkse activiteiten.

Vaccinatie is niet mogelijk, een behandeling met interferon kan deze stille killer enig weerwerk bieden. Met een prevalentie hoger dan die van HIV draagt een goede informatisering van zowel patiënten, medisch- als paramedische personeel bij tot een beter begrip van de ziekte en de vooroordelen die nog steeds rusten op de dragers ervan.

Inleiding

Hepatitis is een vrij frequent voorkomende aandoening die men vaak terugvindt in 'de doorsnee dialysepopulatie'. Ondanks haar relatief grote verspreiding heerst nog veel onwetendheid en onzekerheid bij heel wat medisch en paramedisch personeel.

Deze stille epidemie is perfect behandelbaar, maar omdat geïnfecteerde patiënten zich meestal gezond gevoelen en de symptomen

gemakkelijk tien tot twintig jaar kunnen uitblijven is preventie en therapie van onschatbare waarde. Dit werk is dan ook geschreven met het oog mijn steentje bij te dragen tot een betere kennis betreffende hepatitis C.

Hepatitis is een ontsteking van de lever en is afgeleid van het Griekse hepar en itis (staat voor lever en ontsteking). Er bestaan minstens 5 types van virale hepatitisinfecties (A, B, C, D & E), elk veroorzaakt door een *ander virus*, elk met z'n specifieke kenmerken in overdrachtswijze en de manier en de mate waarin ze schade toebrengen aan de lever.

In België is hepatitis C geen zeldzame ziekte: naar schatting zijn in België tussen de 50.000 en 80.000 mensen besmet met het hepatitis C virus, hoogstwaarschijnlijk is ten minste 2% van de wereldbevolking ermee besmet. Wereldwijd zou dit overeenkomen met 170 miljoen mensen, waarvan 4 miljoen in de Verenigde Staten en 5 miljoen in West-Europa, hiermee komt het virus frequenter voor dan HIV! Volgens de WHO (World Health Organisation) komen hier elk jaar vier tot vijf miljoen infecties bij

Het Hepatitis C Virus (HCV)

De ontdekking van het hepatitis B virus op het einde van de jaren 60 en het hepatitis A virus in het begin van de jaren 70, heeft snel geleid tot de ontwikkeling van een aantal diagnostische tests voor die twee virussen. Al gauw stelde men vast dat een aantal gevallen van hepatitis niet toe te schrijven waren aan hepatitis A of B. Het betrof zowel gevallen van acute als van chronische hepatitis.

In 1989 werd het HCV ontdekt door enkele werknemers van 'Chiron Corporation' in Californië. Vanaf toen veranderde de naam "non-A, non-B hepatitis" in hepatitis C. Voorheen werd deze hepatitisvariant omschreven als "niet in overeenstemming met de reeds gekende varianten" van het toen gekende virus (HAV en HBV).

Het hepatitis C virus is een 30 tot 60 nanometer groot, enkelstrengs RNA-virus, bestaande uit een core (kern) gekapseld in een lipide envelop.

Bij een besmette persoon produceert het virus een paar miljard vergelijkbare (dus niet nood-

zakelijkerwijs identieke) kopieën van zichzelf. Het met hepatitis C geïnfecteerde bloed bevat meestal tussen de 1000 en 1 miljoen virussen per milliliter aan. Dat lijkt veel, maar is in feite weinig vergeleken met bijvoorbeeld hepatitis B waarvan tot 10 miljoen virussen per milliliter voorkomen.

Het erfelijke materiaal van het virus, genoom genoemd, bestaat uit een RNA-streng die is opgebouwd uit meer dan 9000 bouwstenen.

Eén van de opvallendste en wellicht dé belangrijkste eigenschap van het HCV, is de grote variabiliteit van het erfelijke materiaal tussen de verschillende hepatitis C virussen onderling. De core is voor alle virussen dezelfde, andere delen van het erfelijke materiaal kunnen echter enorme verschillen vertonen ten opzichte van elkaar.

De grootste verscheidenheid is aanwezig in de genen die de lipide mantel van het virus vormen. Deze mantel staat in direct contact met het immuunsysteem van de geïnfecteerde patiënt. Hierbij is het opmerkelijk dat door deze variatie van kapselwitten het virus zich onder verschillende gedaantes kan presenteren aan het immuunsysteem, vermoedelijk is deze 'gedaantewisseling' dan ook één van de belangrijkste strategieën van het virus om te ontsnappen aan het immuunsysteem.

Die variatie in de kapselwitten verklaart tevens een van de meest typische verschijnselen bij hepatitis C, namelijk het feit dat de transaminasen vrij snel schommelen tussen verhoogde en normale waarden.

De verklaring hiervoor is de volgende: de herkenning van het virus door het immuunsysteem neemt enige tijd in beslag, is de herkenning éénmaal tot stand gekomen, dan zal het immuunsysteem de levercellen waarin het virus zich vermenigvuldigt, herkennen en vernietigen. De afbraak van deze cellen verhoogt het transaminasengehalte in het bloed. Als het virus ondertussen zijn kapselwitten verandert, valt de immunologische herkenning weg en stopt ook de aanval en afbraak van de levercellen. Als na enige tijd het immuunsysteem het gewijzigde virus herkent, begint de cyclus opnieuw.

De quasi-species is de verzameling van hepatitis C virussen bij één bepaalde patiënt, die kan dus zijn geïnfecteerd met verschillende mutaties van éénzelfde hepatitis C type. Dit is van belang bij het opstellen van de antivirale therapie.

Overdracht

De huid en het slijmvlies van het menselijke lichaam vormen een goede barrière tegen indrin-

gers van buitenaf. De overdracht van het HCV geschiedt voornamelijk door het doorbreken van deze natuurlijke barrière, voor het merendeel door direct bloed - bloedcontact. Voor 1991 was een besmetting met het HCV een risico voor ontvangers van bloedtransfusies en voor mensen met hemofilie die werden behandeld met een stollingspreparaat dat uit menselijk bloed was gemaakt of door gammaglobulines. De prevalentie bij mensen met hemofilie bedroeg nagenoeg 100%.

In 1992 is er door de bloedbanken een uitgebreide en doorgedreven screening van bloed en bloedproducten op het HCV ingevoerd. Sinds die tijd is de kans om met het HCV besmet te worden zodanig bewerkt dat de kans op besmetting vrijwel geheel is uitgesloten.

Voor 1992 waren bloedtesten op HIV en HCV serologische tests waarbij werd gespeurd naar antistoffen van de bewuste besmetting. De grote kwestie was echter de 'blinde' periode (70 dagen), de periode tussen de aanwezigheid van antistoffen én de bewuste besmetting. Tijdens deze periode kon het virus worden doorgegeven daar er nog geen sprake was van de aanmaak van antistoffen hoewel er wel degelijk een infectie was. De kans dat dit in België gebeurde vóór 01-10-2002 schat men op 1 op 200.000 bloedtransfusies.

De nieuwe NAT-test (Nucleïnezuur Amplificatie Test) onderscheidt zich omdat hij nu specifiek naar de virussen zelf gaat speuren. De blinde periode wordt daarmee niet volledig weggewerkt, maar wel aanzienlijk ingekort. In het geval van hepatitis C wint men 47 dagen en blijft er een blinde periode van 23 dagen over.

Vandaag de dag zijn drugsverslaafden de voornaamste risicogroep! Meer dan de helft van alle nieuwe hepatitis C infecties zou ontstaan door toxicomanie: het spuiten met vuile naalden, het gemeenschappelijke gebruik van rietjes bij het opsnuiven van cocaïne... maar ook tatoeages, piercings of parenterale overdracht door het gemeenschappelijke gebruik van naalden, scheermesjes of tandenborstels, contact met besmet bloed bij een verwonding van de huid of slijmvlies en operaties zijn al gebleken de oorzaak te zijn bij de overdracht van dit virus.

De overdracht van het HCV via onbeschermd seksueel contact lijkt beperkt, hepatitis C is namelijk GEEN seksueel overdraagbare aandoening. Hoewel in enkele gevallen seksuele overdracht van het HCV aannemelijk is door seks tijdens menstruatie, langdurige of ruwe seks, anale seks en sommige vormen van sadomaso-

chisme en multipale partners, wijzen grote studies op een verwaarloosbare kleine kans op HCV transmissie via onbeschermd seksueel contact. Seksuele overdracht van hepatitis C betekent dus een beperkt, maar reëel transmissierisico.

De ziekte wordt in geen geval overgedragen via speeksel, hoesten, zweten, fysiek contact, eetgerei, toiletten,... Het volstaat om toiletgerei niet te delen met anderen (scheerapparaat, tandenborstel, nagelknipper, ...) om overdracht te vermijden.

Diagnosestelling

De besmetting wordt vaak bij toeval ontdekt, bijvoorbeeld tijdens de keuring van de bloedbank of bij een algemene gezondheidscontrole. De transaminasen, AST en ALT (vroeger SGOT en SGPT), afbraakproducten van levercellen, zijn dan vaak gestegen. Het gehalte aan transaminasen is dan ook de ideale maat voor het meten van de virusactiviteit. De bepaling ervan is een eenvoudige, betrouwbare en goedkope test die in alle laboratoria kan worden uitgevoerd. Bij een chronische hepatitis C kunnen de levertransaminasen gedurende lange tijd genormaliseerd blijven, normale waarden sluiten een besmetting dus zeker niet uit.

Er dient echter wel een onderscheid te worden gemaakt in de diagnosestelling tussen het vermoeden van een chronische of acute hepatitis.

Bij verdenking van een chronische hepatitis C infectie geschiedt de diagnostiek in twee stappen: enerzijds gebeurt een anti-HCV-(ELISA) bepaling, anderzijds een HCV-RNA-PCR.

Anti-HCV-(ELISA)-bepaling

De hepatitis C antistoftest is een onrechtstreekse manier om de aanwezigheid van HVC aan te tonen door detectie van antistoffen (niet het virus zelf!) die het lichaam als reactie op de infectie aanmaakt. De aanwezigheid van deze antistoffen wijst op het feit dat de patiënt in contact is geweest of nog is met het virus. Voor veel andere virussen wijzen de gedetecteerde antistoffen op genezing, bij hepatitis C dus niet, ze bieden geen immuniteit of bescherming.

De test sluit bij een negatieve uitslag de patiënten uit met een normale afweer, deze test is echter minder sensitief bij hemodialysepatiënten en immuno-incompetenten. Dat is een probleem dat men bij meer virussen kan aantreffen, zoals bij aids. Omdat deze screeningstest dus niet 100% betrouwbaar is, moet bij een positieve test uitslag altijd een supplementaire

confirmatietest worden verricht. Dan is PCR test noodzakelijk (Polymerase Chain Reaction).

HCV-RNA (PCR-techniek)

De twee test is de HCV-RNA test om het onderscheid te maken tussen een chronische en een geklaarde infectie. De PCR-techniek die daarvoor wordt aangewend, is een ingewikkelde, arbeidsintensieve test (niet terugbetaald door het RIZIV), die in correcte technische omstandigheden dient te gebeuren, om de aanwezigheid van infectie te bevestigen bij patiënten met een positieve antistoftest. Het vereist ervaren technici in gespecialiseerde laboratoria om het broze virale RNA te onderzoeken.

De meest 'definitieve' test is dus het rechtstreeks aantonen van het hepatitis RNA in het bloed. Het lijkt tegenstrijdig dat het makkelijker is het erfelijke materiaal van het virus aan te tonen dan het virus zelf, of, dat men de aanwezigheid van het virus in het bloed enkel kan aantonen door te bewijzen dat het erfelijke materiaal van het virus in het bloed aanwezig is.

De reden daarvoor is dat het virus zo klein is en in heel lage aantallen in het bloed aanwezig dat het zo goed als onmogelijk is het virus rechtstreeks aan te tonen met de gebruikelijke immunologische labtechnieken. Het erfelijke materiaal daarentegen kan wel in lage concentraties worden aangetoond door moleculair biologische technieken.

Bij een acute mogelijke **blootstelling aan hepatitis C** moet een ander diagnostisch beleid worden gevolgd.

Na blootstelling aan het HCV kan het 7 tot 31 weken duren voordat hepatitis C antistoffen aantoonbaar worden in het serum. Indien er al klinische of biochemische (ALT-verhoging) tekenen van hepatitis zijn, kan de serologie nog negatief zijn.

Bij mogelijke blootstelling aan het HCV moet dus anti-HCV bloedtest na 0, 3 en 6 maanden verricht worden om seroconversie (omslag van seronegatief naar seropositief) uit te sluiten. Het is immers nog mogelijk dat deze seroconversie na de zesde maand na blootstelling plaatsvindt.

Indien na blootstelling een positieve anti-HCV(ELISA) wordt gevonden, dient een aanvullend onderzoek te worden verricht naar het virus RNA zelf in een gespecialiseerd laboratorium, om zo acute HCV-infectie aan te tonen dan wel uit te sluiten. HCV-RNA is eerder aantoonbaar in de acute fase dan anti-HCV en is vrijwel altijd na vier tot zes weken positief.

Verloop van HCV

Het natuurlijke ziekteverloop van hepatitis C zou men in drie stadia kunnen onderverdelen: een vroeg, vrij actief stadium van één of twee jaar gevolgd door een geruisloos stadium van 10 tot 15 jaar tijdens hetwelk de transaminasen nauwelijks pathologisch zijn en tenslotte een reactivatiestadium dat gekenmerkt wordt door een hernieuwde stijging van de transaminasen en een snellere evolutie naar een hepatocellulaire insufficiëntie.

De incubatietijd van het HCV bedraagt 5 tot 12 weken. Een acute besmetting met hepatitis C geeft slechts zelden aanleiding tot symptomen, de acute fase is meestal subklinisch. Uit onderzoek blijkt dat slechts 20-30% van de acuut geïnfecteerde patiënten klachten krijgt zoals verminderde eetlust, vage buikklachten, misselijkheid en braken. Minder dan de helft daarvan ontwikkelt ook geelzucht (< dan 10%).

Slechts bij hoge uitzondering geeft de acute fase aanleiding tot levensbedreigende complicaties. Hoewel een acute infectie over het algemeen dus geen verschijnselen geeft, leidt zij wel in ruim 80% van de gevallen tot een chronische leverziekte. Deze chronische ontsteking verloopt vaak sluipend met geen of zeer weinig klachten. Het kan 10 tot 30 jaar duren voordat eventuele verschijnselen optreden. Soms uit de ziekte zich alleen door vermoeidheidsklachten, wat zich tevens manifesteert in tal van andere ziektebeelden. Zelden treden er andere klachten op zoals gewrichtspijnen, afwijkingen aan de huid, of in zeldzame gevallen geelzucht.

Men weet nu dat gemiddeld 20 tot 30 jaar nodig is om cirrose en hepatocarcinoom te zien ontstaan, rekening houdend met het feit dat hepatitis C zich in het begin van de jaren 70 is beginnen te verspreiden, is het logisch dat we pas vandaag haar ernstige gevolgen waarnemen.

Hiermee onderscheidt het virus zich van andere vormen van virale hepatitis (hepatitis A, B of E) die meestal leiden tot acute klinische manifestaties van leveraandoeningen.

Symptomen van leverdysfunctie (geelzucht, ascites, gastro-intestinale bloedingen) bij het HCV treden vaak pas op wanneer de ziekte al in een vergevorderd stadium is, hoewel ze in sommige gevallen ook in de acute fase kan worden vastgesteld.

De chronische ontsteking kan een grillig karakter hebben, waarbij perioden met verhoogde virusactiviteit worden afgewisseld met perioden waarin nauwelijks ontsteking aanwezig is. Desondanks ontwikkelen de meeste patiënten na

jaren een fibrose (verlittekening) van de lever. Fibrose is de verzamelnaam van minimale tot ernstige verlittekening van de lever, bij een afnemende leverontsteking kan de mate van fibrose echter verbeteren. Zelfs als zich een cirrose ontwikkelt, dan kan het zijn dat ze goed verdragen wordt en dat ze jarenlang asymptomatisch blijft. Gaandeweg grijpt er een evolutie plaats naar een cirrotische decompensatie (icterus, ascites, digestieve bloeding of bacteriële infectie) of naar een hepatocellulair carcinoom.

Er zijn een aantal risicofactoren die de kans op het ontwikkelen van levercirrose aanzienlijk verhogen: het mannelijke geslacht, een 'hogere' leeftijd op het tijdstip van besmetting en alcoholgebruik (-misbruik) en druggebruik zijn de voornaamste. Ook een co-infectie met HIV of hepatitis B spelen nadelig in op de evolutie naar chronische maligne processen. Cirrose kan jarenlang asymptomatisch aanwezig zijn en bij toeval gevonden worden. Uiteindelijk krijgt een deel van de mensen met een falende werking van de lever of de gevolgen van stuwings van het bloed dat door de lever stroomt, terwijl na vele jaren ook leverkanker kan ontstaan. Anderzijds kan bij sommige patiënten het hepatitis C virus jarenlang aanwezig zonder dat het aanleiding geeft tot enige vorm van leverontsteking of tot complicaties hiervan.

Levercirrose geeft een verhoogde kans op een hepatocellulair carcinoom. Gebleken is dat de patiënten die als gevolg van hepatitis C een levercirrose hebben een kans van 1-4% per jaar lopen om leverkanker te krijgen.

Zonder behandeling blijft 60-85% van de HCV-seropositieven drager van het virus, ongeveer 20% bedwingt en veroverft spontaan het hepatitis C virus met eigen immuniteitssysteem.

Van alle met HCV geïnfecteerden slaagt slechts 15-40% erin binnen zes maanden het virus kwijt te raken. Alle overigen krijgen een chronische hepatitis en houden blijvend virus in het bloed.

Vrijwel alle HCV-geïnfecteerden hebben, na de "window"-fase, antistoffen tegen HCV. IgM-respons is als maat voor een recente infectie echter niet bruikbaar. Het envelop-gen van het HCV-geen is hypervariabel en produceert hierdoor voortdurend afwijkende envelop-eiwitten. Dit is een mogelijke verklaring voor het feit dat de immunrespons tegen HCV in de meeste gevallen niet tot immuniteit leidt.

Behandeling

Er bestaat geen vaccin tegen hepatitis C.

Een acute hepatitis C infectie moet behandeld worden met Interferon-alfa (-Interferon) drie-maal per week gedurende twaalf weken, deze behandeling geeft bij meer dan 90% van de patiënten volledige genezing. Dit medicijn kan niet per os worden toegediend en moet bijgevolg met subcutane injecties worden ingespoten.

De behandeling bestaat uit het extra toedienen van Interferon, een verzamelnaam voor een groep eiwitten die van nature aangemaakt wordt als reactie op een virale infectie. Deze afweerreactie leidt ertoe dat de intracellulaire virusdeeltjes worden afgebroken en ook beter door het afweersysteem van het lichaam worden herkend, zodoende dat het virus uit het lichaam kan worden verwijderd.

De toediening van Interferon gaat in het begin van de kuur gepaard met symptomen van hoofdpijn, koorts, moeheid en spierpijnen (griepaal syndroom). Interferon kan als neveneffect ook eczeem, tijdelijke impotentie of haarverlies veroorzaken. Meer ernstige bijwerkingen als tot suïcide leidende depressie, auto-immuunreacties (onderdrukking van de aanmaak van bloedlichaampjes), epilepsie, ritmestoornissen en schildklierafwijkingen komen slechts zeer zelden voor. Deze bijwerkingen verdwijnen allemaal weer na het staken van de therapie.

Belangrijk is te stellen dat het belang van de behandeling goed dient overwogen te worden: het risico op het ontstaan van een complicatie waardoor de levensverwachting wordt beïnvloed, moet dus zorgvuldig worden afgewogen ten opzichte van eventueel benefit.

Bij patiënten waarbij -interferon als monotherapie is ingezet en die niet reageren op deze behandeling of bij patiënten waarbij na een behandeling met alleen -interferon toch opnieuw HCV-RNA in het bloed aangetoond wordt, kan behandeling met peginterferon én ribavirine een gunstig resultaat opleveren.

Deze behandeling van chronische hepatitis C bestaat uit de combinatie van (peg)interferoninjecties en ribavirinecapsules. De toevoeging van polyethyleenglycol aan -interferon (peginterferon) verlengt de halfwaardetijd en duurt van de therapeutische activiteit van het interferon alfa. Dit betekent dat het slechts eenmaal per week gegeven hoeft te worden. De duur van de behandeling is afhankelijk van het genotype. Voor genotype 1 (en in afwachting van verdere gegevens ook voor genotype 4, 5 en 6) wordt voorgesteld om gedurende 48 weken te behandelen. Voor genotype 2 en 3 wordt een behandelingsduur van 24 weken vooropgesteld.

We zeggen dat een patiënt een "responder" is, wanneer zijn transaminasengehalte met interferonbehandeling normaliseert. Na het stopzetten van interferon zal ongeveer de helft van de patiënten die op de behandeling reageren met normale transaminasen; de andere helft zal recidiveren, vaak al in de eerste weken na het stoppen met interferon. De zogenaamde "partiële responders", d.w.z. patiënten van wie het transaminasengehalte met tenminste 50% daalt ten opzichte van de initiële waarde, maar zich niet normaliseert, en de patiënten die een escapefenomeen vertonen tijdens de behandeling met interferon, moeten als non-responders worden beschouwd.

Informatie over het genotype van het hepatitis C-virus is van groot belang: genotype 1 reageert minder goed op de bestaande behandelingsmogelijkheden dan genotype 2 en 3.

Het genotype is bepalend voor de replicatiesnelheid, mutatiesnelheid, activiteit, respons op interferon-behandeling, het heeft echter geen invloed op de snelheid of negatieve evolutie van het virus.

Op dit moment is er voor patiënten die niet reageren op de combinatie peginterferon en ribavirine geen effectieve therapie beschikbaar.

On-line bronnen

- www.uzleuven.be/diensten/lever_galblaas_pancreas
- www.ruginfo.be/productssimple40.html
- www.ncbi.nlm.nih.gov
- www.iph.fgov.be/ncvh/nl/viralehepatitis
- www.gezondheid.be
- gezondheid.plein.nl
- www.leverpatientenvereniging.nl
- www.hepatitis-central.com
- www.hepatitis-c.com
- www.hepatitisc.be
- www.hepatitis-c.nl
- www.hepatitis.org.uk
- www.hepatitis.nl
- www.eurohep.net
- www.euroliver.be
- www.vlevanier.be
- www.orpadt.be
- www.lvdt.nl

Boeken:

- Er ligt iets op mijn lever. Het (on)mogelijke leven met hepatitis C - Désirée De Poot - Van Halewyck