

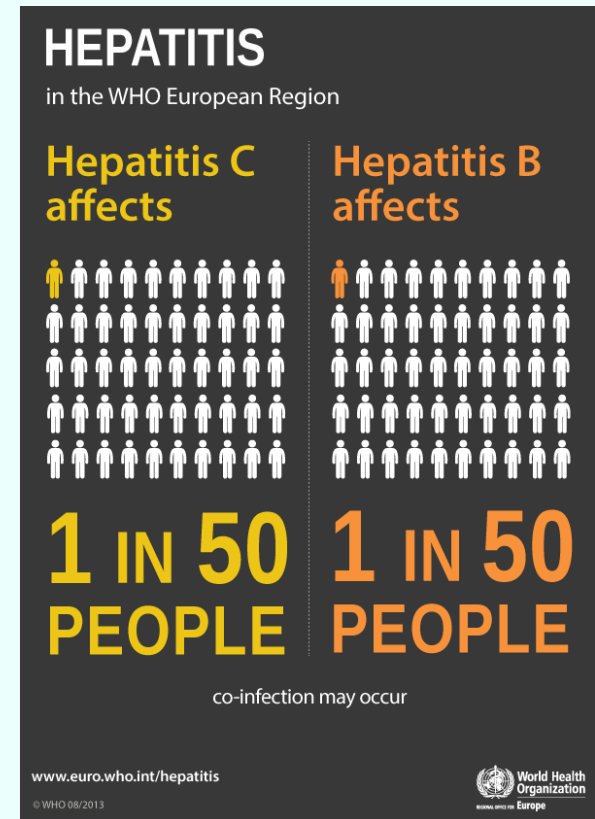
Hepatitis

12 en 13 april 2018

Suzanne Marcelis, huisarts

Ilse Overdevest, arts-microbioloog

Anne-Marie Wensing, MDL-arts



CASUS

Vrouw 52 jaar

VG: geelzucht

Med: Panadol, chronisch gebruik ivm
hoofdpijn

30 oktober: SEH braken, nausea en icterus

In augustus op vakantie in Italië en Turkije
geweest – echtgenoot griepig geweest

Lichamelijk onderzoek

- Icterisch, traag. Flapping tremor
- RR 140/85
- pols 72/min
- T 37,1
- Abdomen: drukpijn in epigastrio

Aanvullend onderzoek

Bilirubine	200		LD	981
Bili geconj	160		albumine	34
ASAT	4900		INR	3,0
ALAT	7100		ammoniak	58
AF	256			
GGT	129			

Aanvullend onderzoek



- Welk extra aanvullend onderzoek zet je in?

- Serologie:

- Echo lever

PMM kijkt v

BSN
PATIENT

PRINTDATUM
PAGINA
LAB.NR.

AFNAME
ONTVANGST

DEFINITIEF RAPPORT (ORIGINEEL)
AANVRAGER

MATERIAAL serum

Onderzoek op Hepatitis A virus
IgM Hepatitis A (EIA) positief
IgTotaal Hepatitis A (EIA) positief, >100 mIE/ml

Onderzoek op Hepatitis E virus
IgG Hepatitis E (EIA) negatief
IgM Hepatitis E (EIA) negatief

Serologisch geen aanwijzingen voor een infectie met Hepatitis E virus. Indien klachten minder dan 2 weken eventueel serologie herhalen.

Prognose hepatitis A

- 30-50 opnames in ZH per jaar
- Jonge (kinder) leeftijd vaak subklinisch
> 5 jaar heeft 75% klachten
- Zeer zelden acuut leverfalen
(T-cel gemedieerde immuunrespons) –
bij onderliggende leverziekte

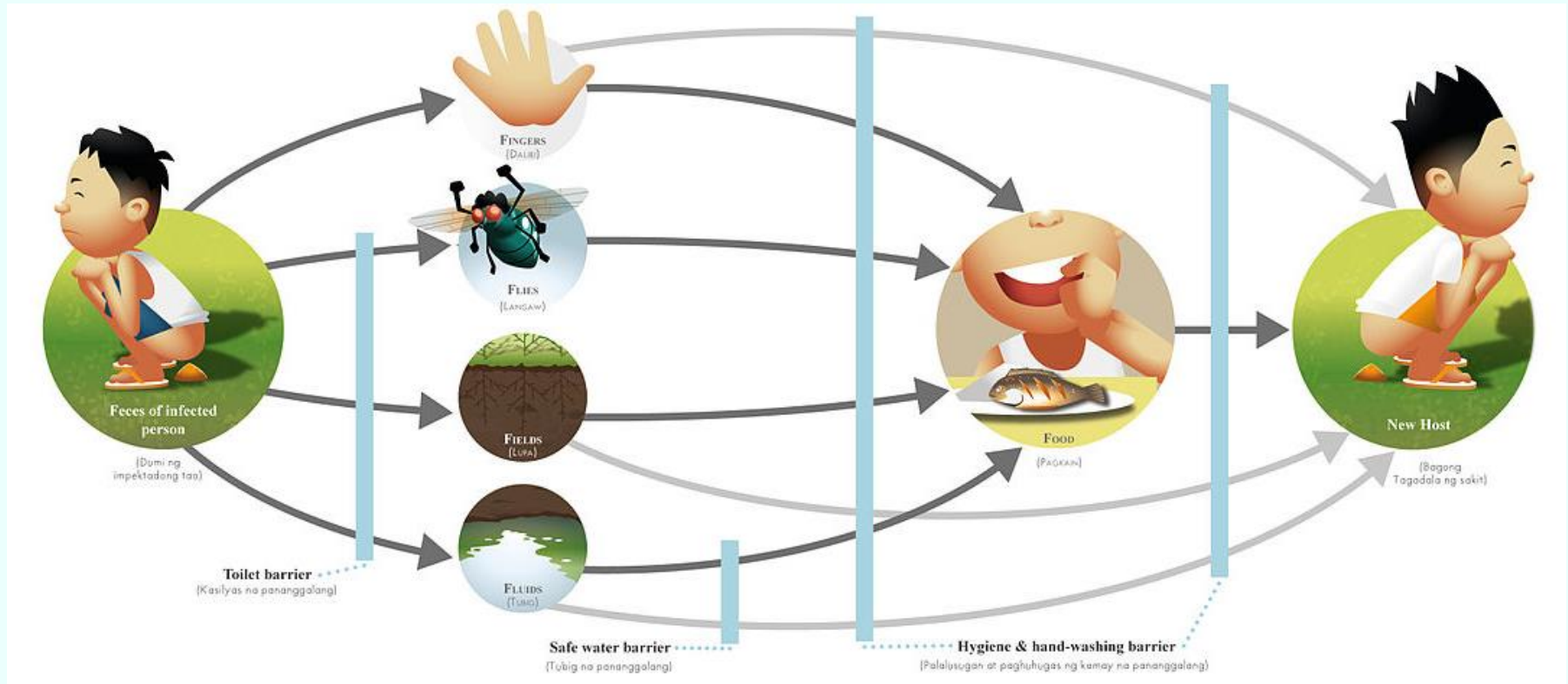
Prognose hepatitis A

- < 3 maanden 85% herstel
- 6-10% relapsing hepatitis
- Fulminante hepatitis 0,14-0,35% van de ZH opnames vanwege acute HAV
- Mortaliteit >40 jaar 1,1 %

Incubatieperiode

- Hoe heeft deze mevrouw het opgelopen?
- Haar vakantie was in augustus en ze kwam eind oktober op de seh.

Transmissieroute hepatitis A

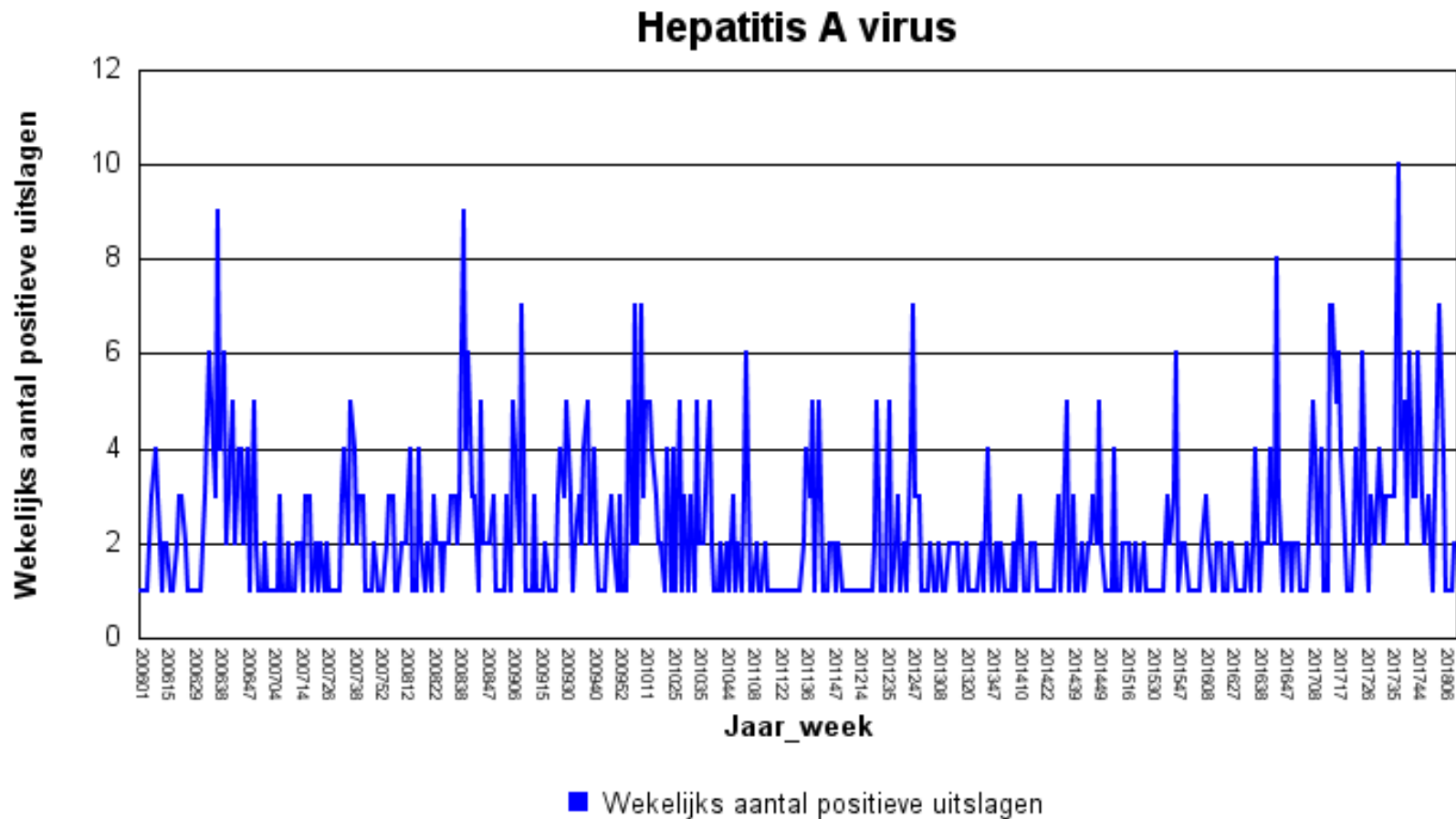


Hepatitis A Vaccinatie



- Sinds oktober 2016 Europese uitbraak onder MSM

Hepatitis A in Nederland



CASUS

Spaanse vrouw 75 jaar

- VG:
 - 1960 nefrectomie rechts wegens pyelumsteen en infect
 - 1997 hysterectomie, TIA
 - 2003 HCV vastgesteld
- Anamnese – malaise LF st



BSN
PATIENT

PRINTDATUM
PAGINA
LAB.NR.

AFNAME
ONTVANGST

DEFINITIEF RAPPORT (ORIGINEEL)
AANVRAGER

Klinische gegevens : Elders bekend HCV, nu verhoogd ALAT. AB:geen

MATERIAAL serum

Onderzoek op Hepatitis A virus

IgM Hepatitis A (EIA) negatief
IgTotaal Hepatitis A (EIA) positief, >100 mIE/ml

Resultaat kan serologisch passen bij een ooit eerder doorgemaakte infectie met hepatitis A of bij een postvaccinatiestatus

Onderzoek op Hepatitis B virus

HBsAg (EIA) negatief
Anti-HBsAg (EIA) negatief <9 mIE/ml
Anti-HB core (EIA) positief
Anti-HB core IgM (EIA) negatief
Anti-HBeAg (EIA) negatief

Geïsoleerde anti-HB core kan het volgende betekenen:

1. Aspecifiek.
2. Doorgemaakte geklaarde HBV infectie waarbij andere parameters negatief zijn geworden.
3. Doorgemaakte chronische HBV waarbij andere parameters negatief zijn geworden.

Onderzoek op Hepatitis C virus

Hepatitis C antistoffen (EIA) positief
Hepatitis C bevestigingstest (WB) positief

Bij herhaling wederom positief.
Vervolg serologie niet zinvol, serologie zal niet veranderen.

Onderzoek op Hepatitis E virus

IgG Hepatitis E (EIA) positief
IgM Hepatitis E (EIA) negatief

Serologie past bij een doorgemaakte infectie met Hepatitis E virus.

MATERIAAL

edta

Hepatitis C virus RNA (PCR)

HCV Genotypering

positief,
2,2E+5 IU/ml

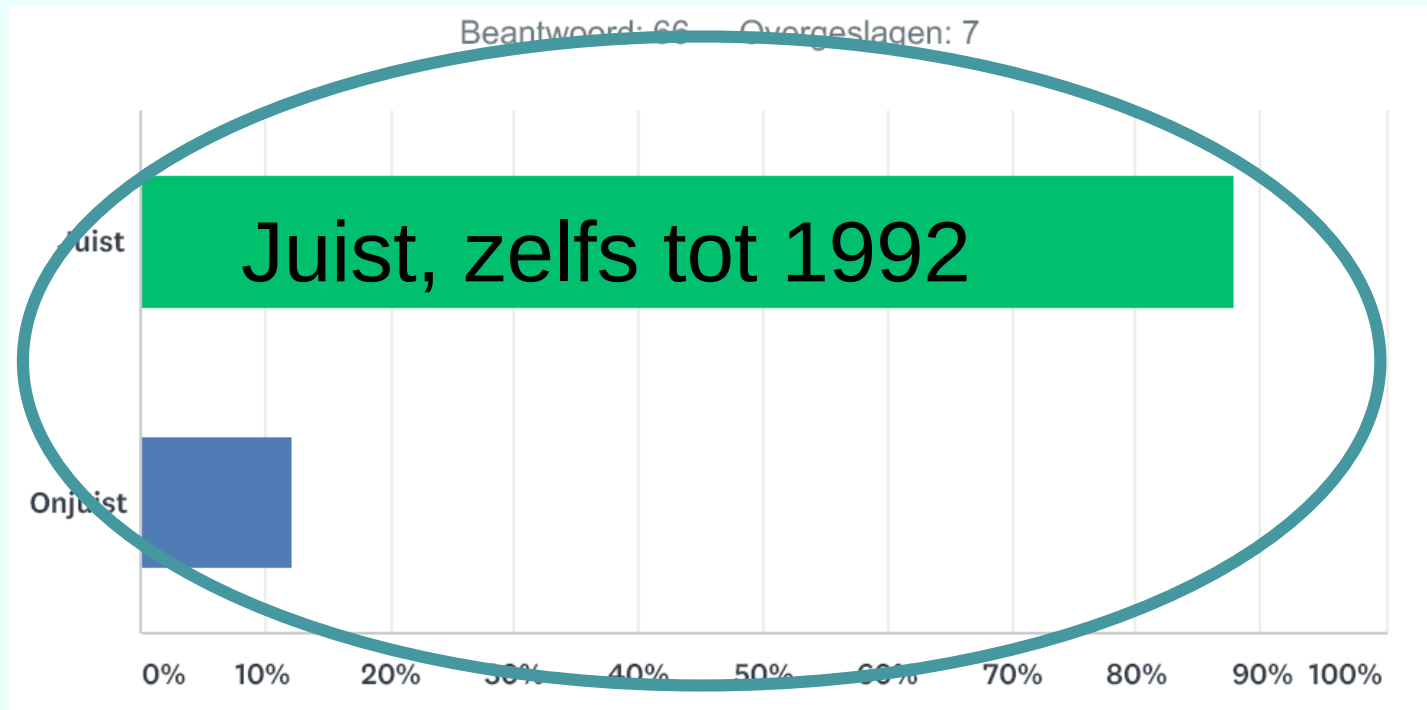
1b

Spaanse vrouw 75 jaar

- Hoe komt deze dame aan hepatitis C?

Toetsvraag

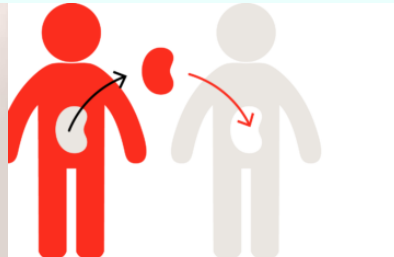
- Tot 1982 kon je in Nederland hepatitis C oplopen door een bloedtransfusie?



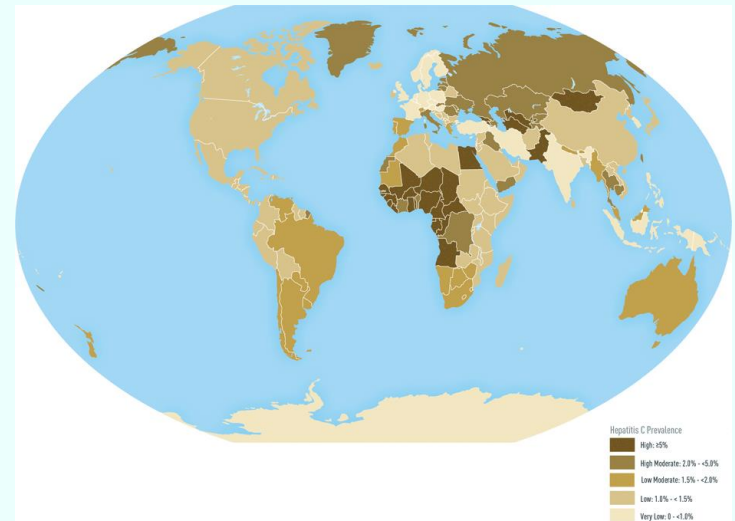
Risicogroepen hepatitis C



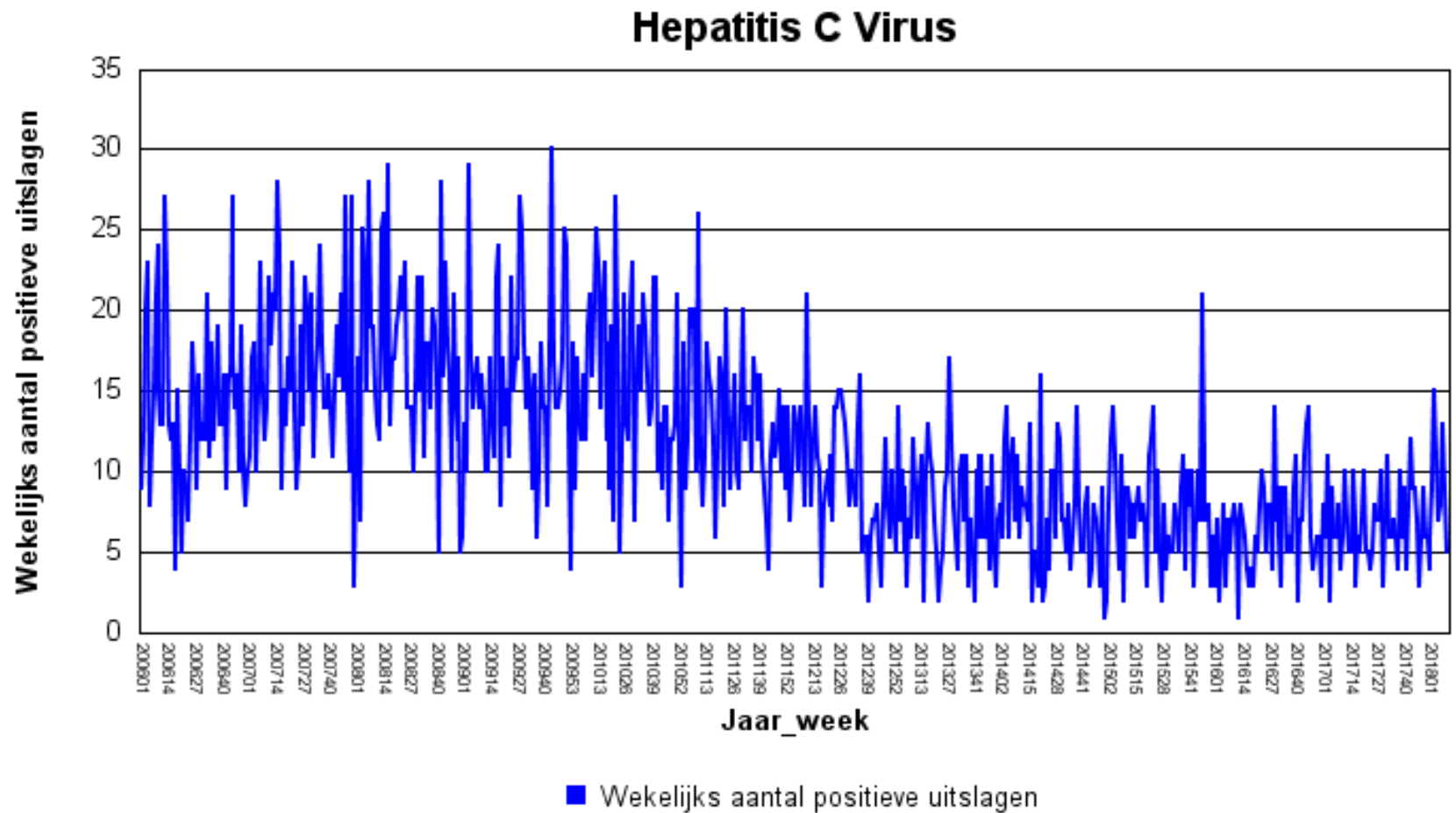
Vanaf 1992
Hep C
screening
(NL)



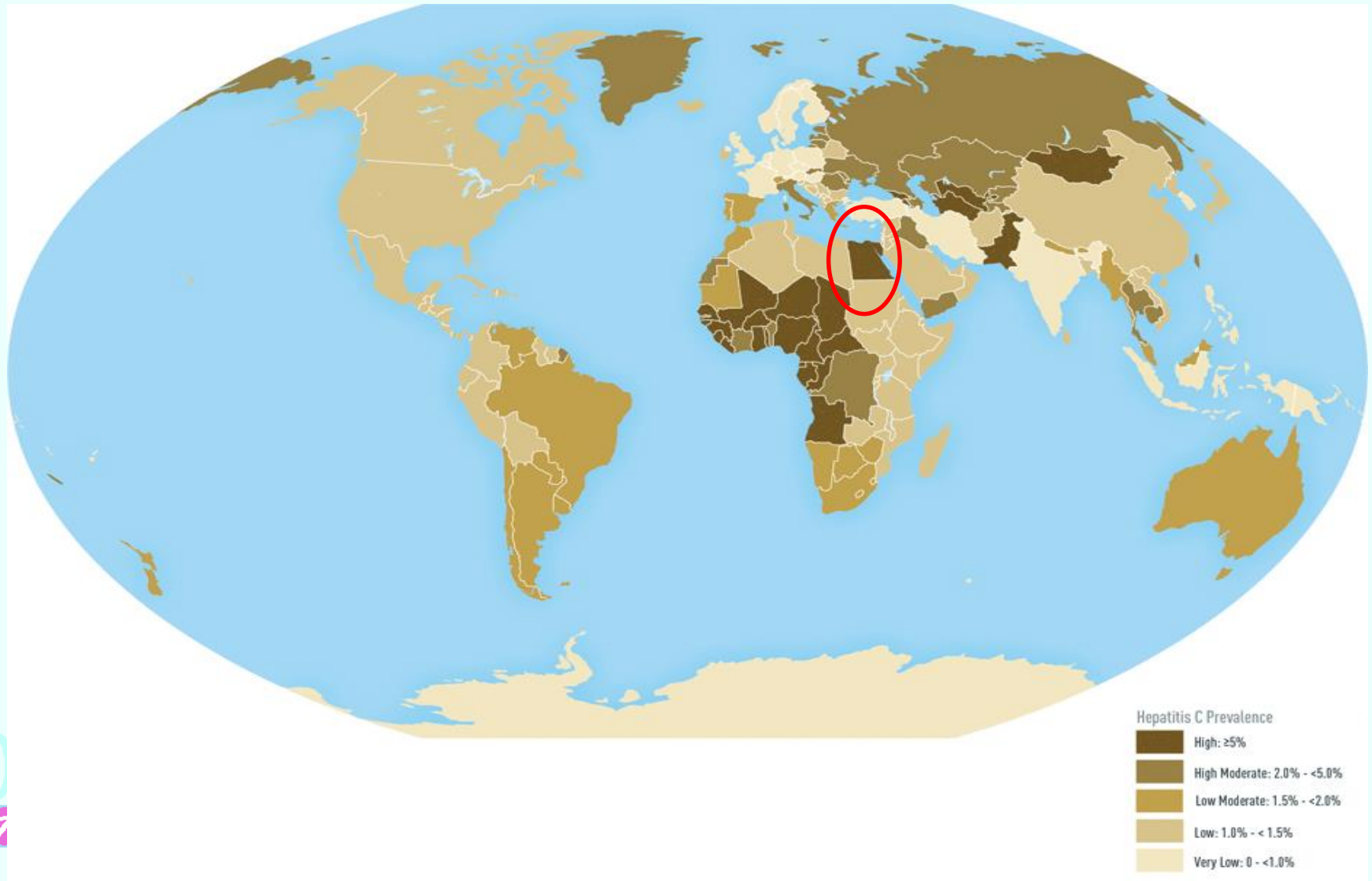
OVEREIND stichting



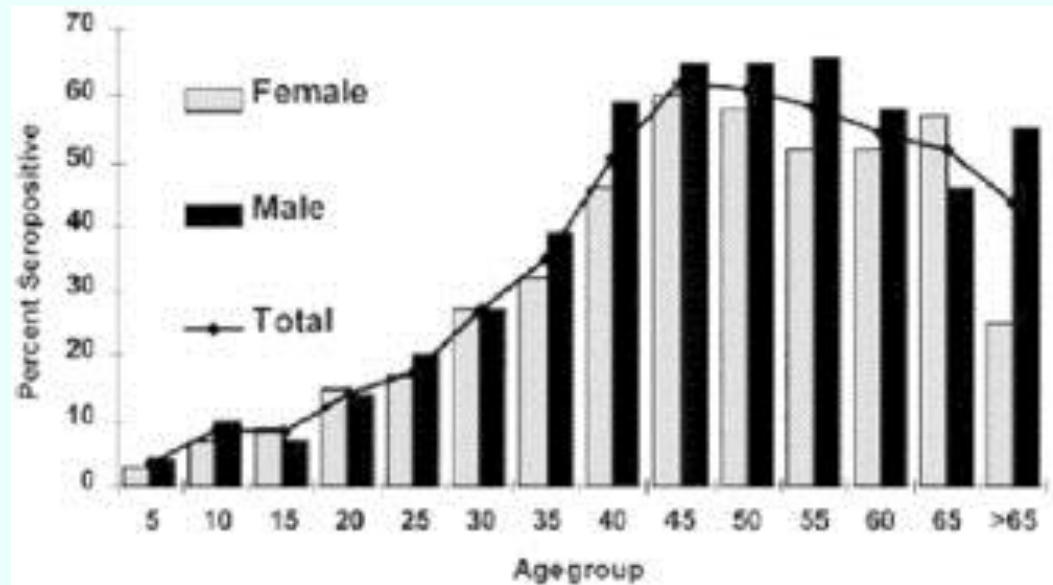
Hepatitis C in Nederland



Risicogroepen hepatitis C



Hepatitis C in Egypt



Hepatitis C: acute infectie

- De kans HCV spontaan te klaren, dus zonder tussenkomst van therapie, is hoger:
 - op jongere leeftijd;
 - bij een symptomatische acute infectie;
 - bij vrouwen;
 - bij personen met een blanke huidskleur;
 - Bij HBsAg positiviteit
 - Gunstig IL 28B genotype CC bij afwezigheid van HIV-co-infectie.

Ernstig beloop HCV

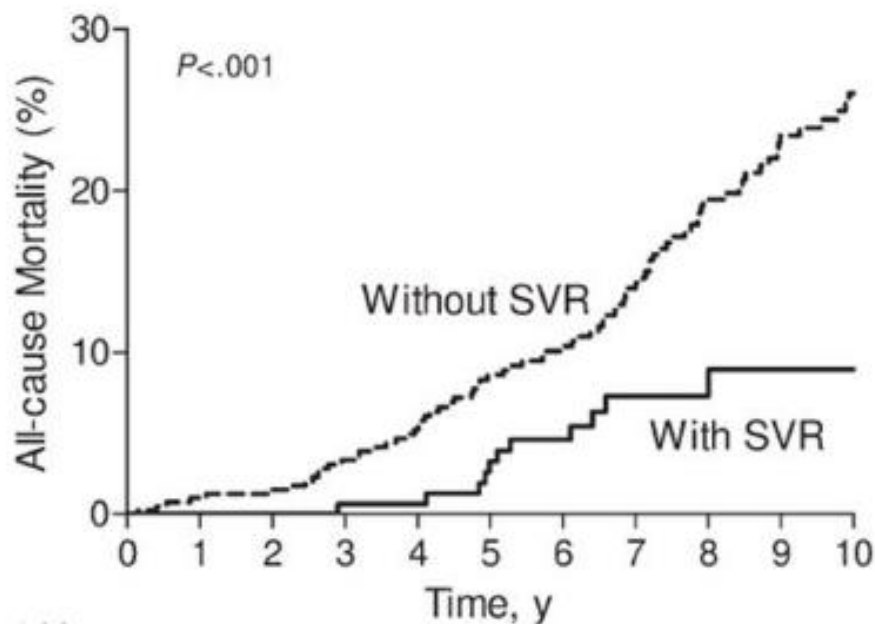
- bij alcoholgebruik (ook bescheiden alcoholgebruik verslechtert de prognose);
- bij overgewicht en diabetes mellitus;
- bij HIV-co-infectie;
- bij HBV-co-infectie

Spaanse vrouw 75 jaar

Bilirubine	28		AF	247
Bili direct	20		GGT	211
ASAT	610		LD	407
ALAT	390			

Verwacht je deze lab uitslagen?

Impact behandeling chronische hepatitis C op sterfte



10-jaar sterfte:

Zonder SVR: 27%

Met SVR: 9 %

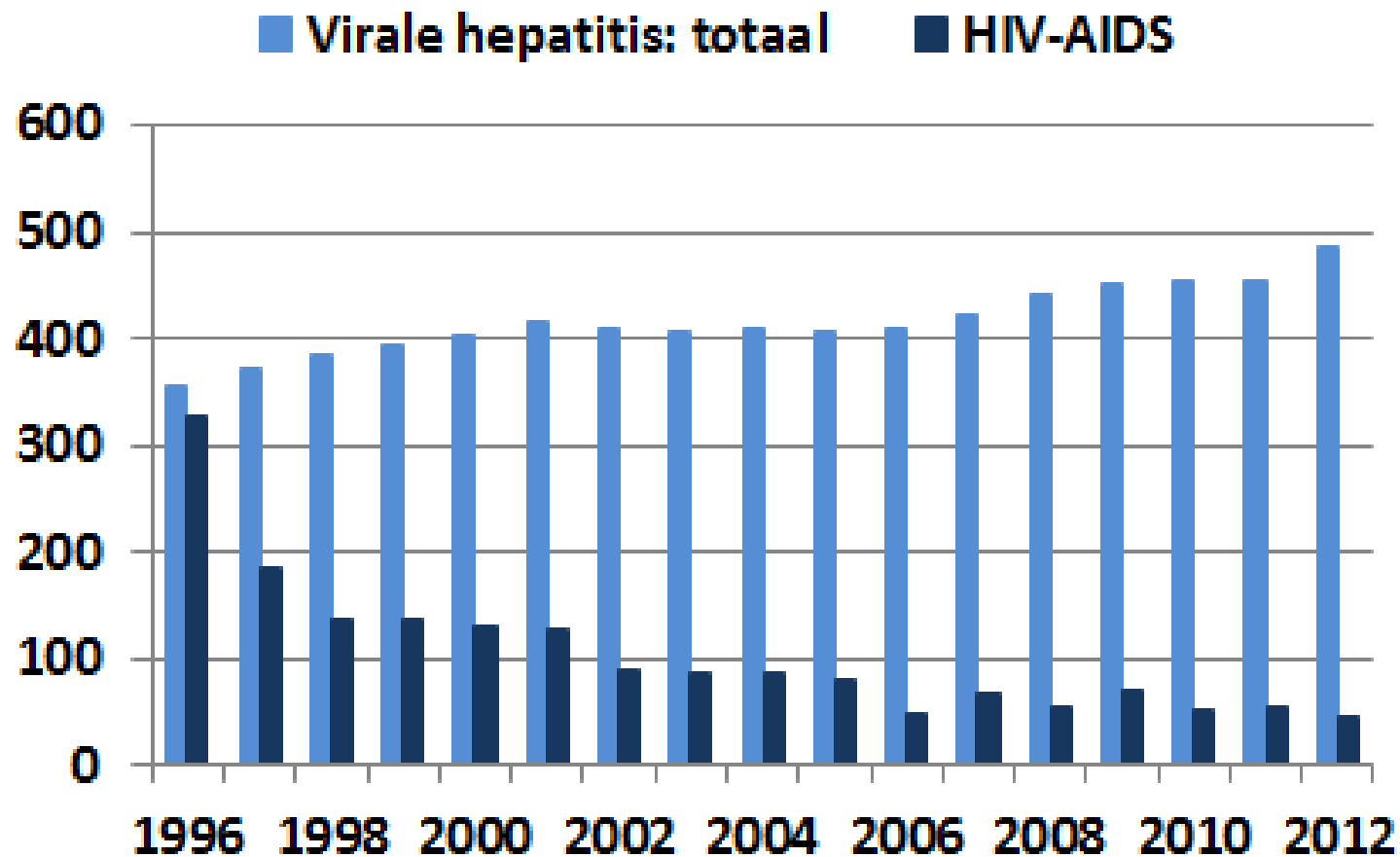
Sterftereductie: 66%

* Van der Meer JAMA 2012

Nieuwe behandeling

- >95% genezing hepatitis C te bereiken
- Korte behandelduur van 8 (12) weken met weinig bijwerkingen
- Probleem: hoge kosten, interactie

Sterfte door virale hepatitis B-C vs HIV-AIDS



Extrahepatische manifestaties

- Door cryoglobulinemie
- Diabetes mellitus type 2
- Sicca syndroom
- Autoimmuun thyreoiditis
- Porphyria cutanea tarda
- Membraneuze glomerulonefritis

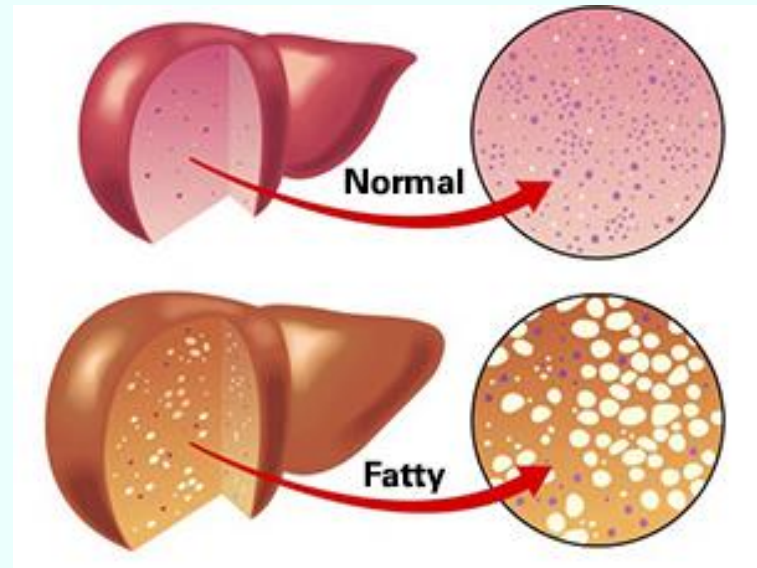
Vraag

- Wat zijn aandachtspunten voor de huisarts?
- Besmettingsrisico binnen gezin
- Seksuele overdracht
- Vaccinatie niet mogelijk

Hepatitis C en steatosis

Niet-alcoholische steatosis hepatitis (NAFLD)

- Prevalentie 15-30%
- Op termijn achteruitgang leverfunctie
- Verhoogd risico HVZ ($\pm 2x$) en sterfte ($\pm 1,5x$)

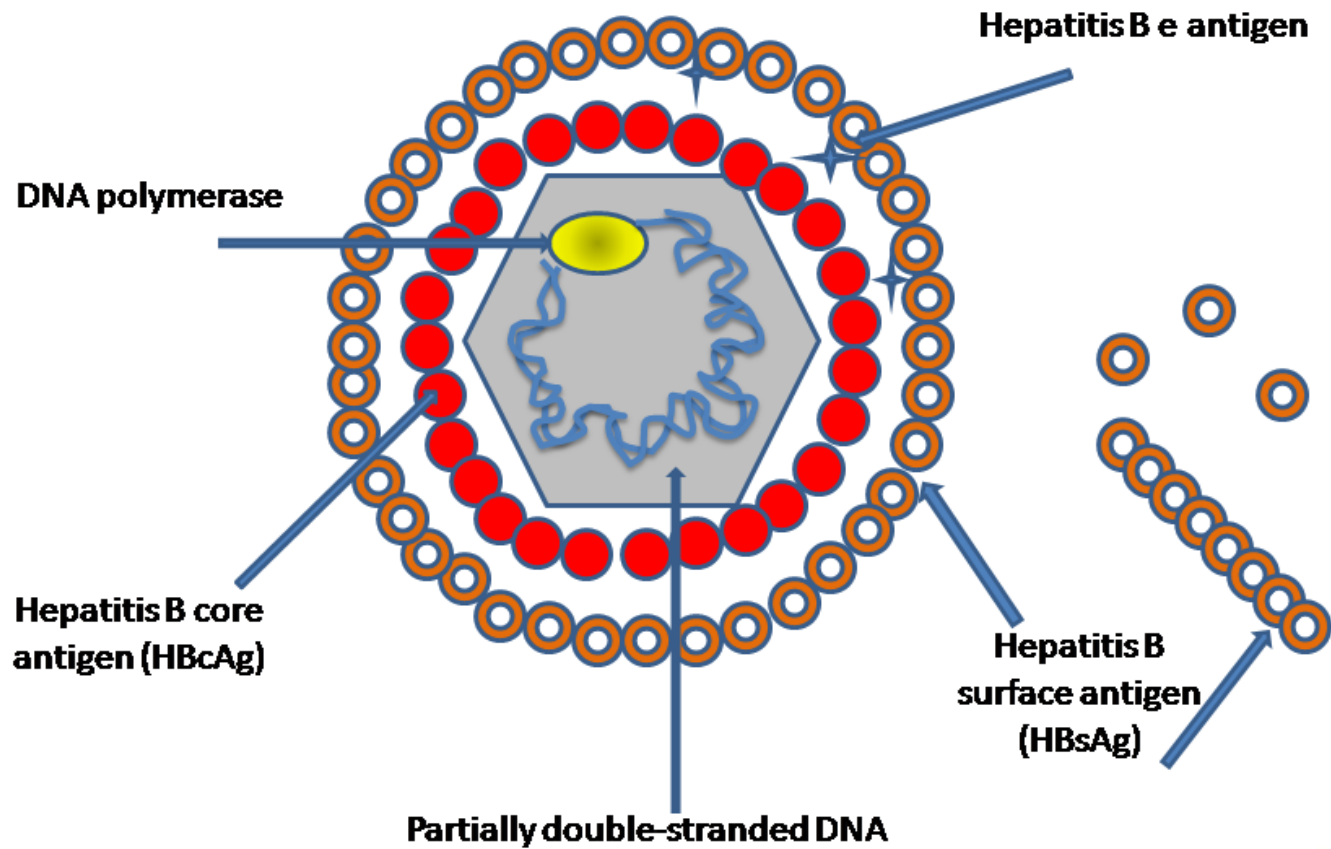


NAFLD

- Behandeldoel: cirrose en fibrose voorkomen
- Obese patiënten:
5 tot 10% afvallen
- CVR-profiel opstellen,
jaarlijks ALAT controle
- Verwijzen: als ALAT 1,5 tot 10x verhoogd blijft



HEPATITIS B SEROLOGIE



Hepatitis B serologie

Onderzoek op Hepatitis B virus

HBsAg (EIA)	positief
HBsAg bevestigingstest (EIA)	positief
Anti-HB core (EIA)	positief
HBeAg (EIA)	niet aantoonbaar
Anti-HBeAg (EIA)	positief

- Chronische infectie

Hepatitis B serologie

- HBsAg positief
- Anti-HBsAg negatief
- Anti-HBcore zwak positief
- Anti-HBcore IgM positief
- HBeAg positief
- Anti-HBeAg negatief
- Acute infectie

Hepatitis B serologie

Onderzoek op Hepatitis B virus

HBsAg (EIA)	negatief	
Anti-HBsAg (EIA)	positief, 26	mIE/ml
Anti-HB core (EIA)	positief	

- Doorgemaakte infectie in het verleden, nu immuun

Hepatitis B serologie

Onderzoek op Hepatitis B virus

HBsAg (EIA)	negatief	
Anti-HBsAg (EIA)	positief, 26	mIE/ml
Anti-HB core (EIA)	negatief	

- Status na vaccinatie

Interpretatie hepatitis B serologie

- HBsAg positief: hepatitis B aangetoond
- Maak onderscheid tussen:
 - *Acute hepatitis B*
 - *Chronische, inactieve hepatitis B*
 - *Chronische, actieve hepatitis B*
- antiHBs positief: status na vaccinatie of doorgemaakte infectie in het verleden

Hepatitis B serologie

- *Acute hepatitis B*
 - risicocontact < 6 maanden geleden
 - HBsAg positief
- *Chronische, inactieve hepatitis B:*
 - risicocontact > 6 maanden geleden
 - HBsAg positief, én
 - ALAT normaal én
 - HBeAg negatief én
 - HBV-DNA < 2000 IU/ml

Hepatitis B serologie

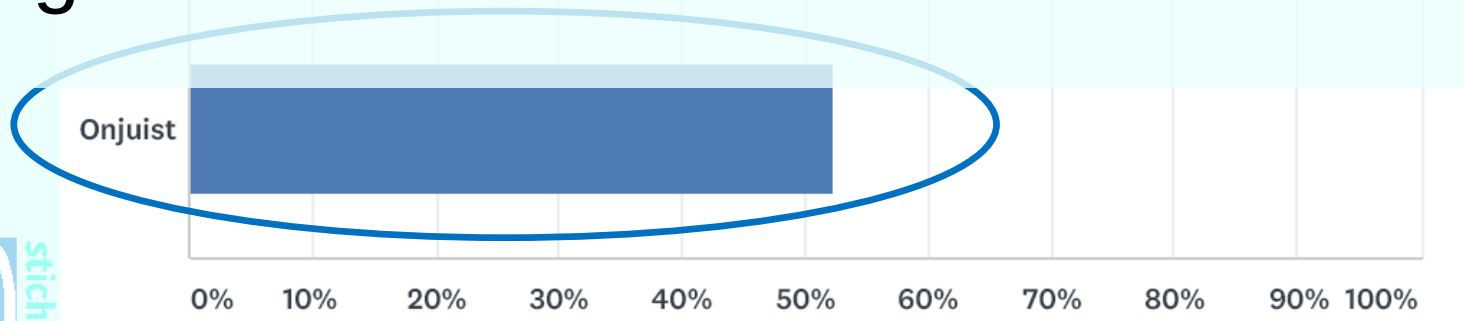
- *Chronische, actieve hepatitis B:*
 - risicocontact > 6 maanden geleden
 - HBsAg positief en ≥ 1 van de onderstaande:
 - verhoogd ALAT
 - HBeAg positief
 - HBV-DNA ≥ 2000 IU/ml
- *Doorgemaakte hepatitis B*
 - HBsAg negatief
 - anti-HB-core positief
 - anti-HBs positief

Toetsvraag

- Een licht verhoogd ALAT (tot 3x verhoogd) heeft geen consequenties voor het beleid?

Beantwoord: 65 Overgeslagen: 8

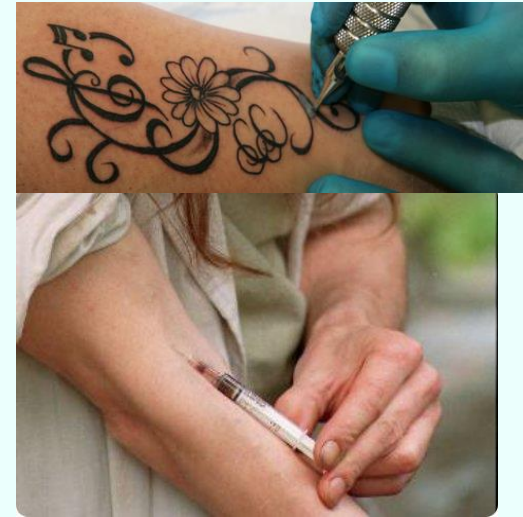
Als het ALAT bij herhaling 1,5x tot 10x verhoogd is, is dat aanleiding voor vervolgonderzoek.



Follow up hepatitis door HA

- Hepatitis A en E: alleen uitleg, geen controle nodig
- Hepatitis B:
 - Acut: verwijzing naar hep behandelcentrum indien ziek, anders controle lab na 6 mnd
 - Inactieve chronische hepatitis B: elke 6 mnd controle ALAT en elke 3 jaar HBsAg.
- Hepatitis C: verwijzen

Risico groepen hepatitis B



Worldwide Rates of Chronic Hepatitis B



Toetsvraag

- Mannen die seks hebben met mannen (MSM) kunnen via dat seksueel contact alleen hepatitis B oplopen?

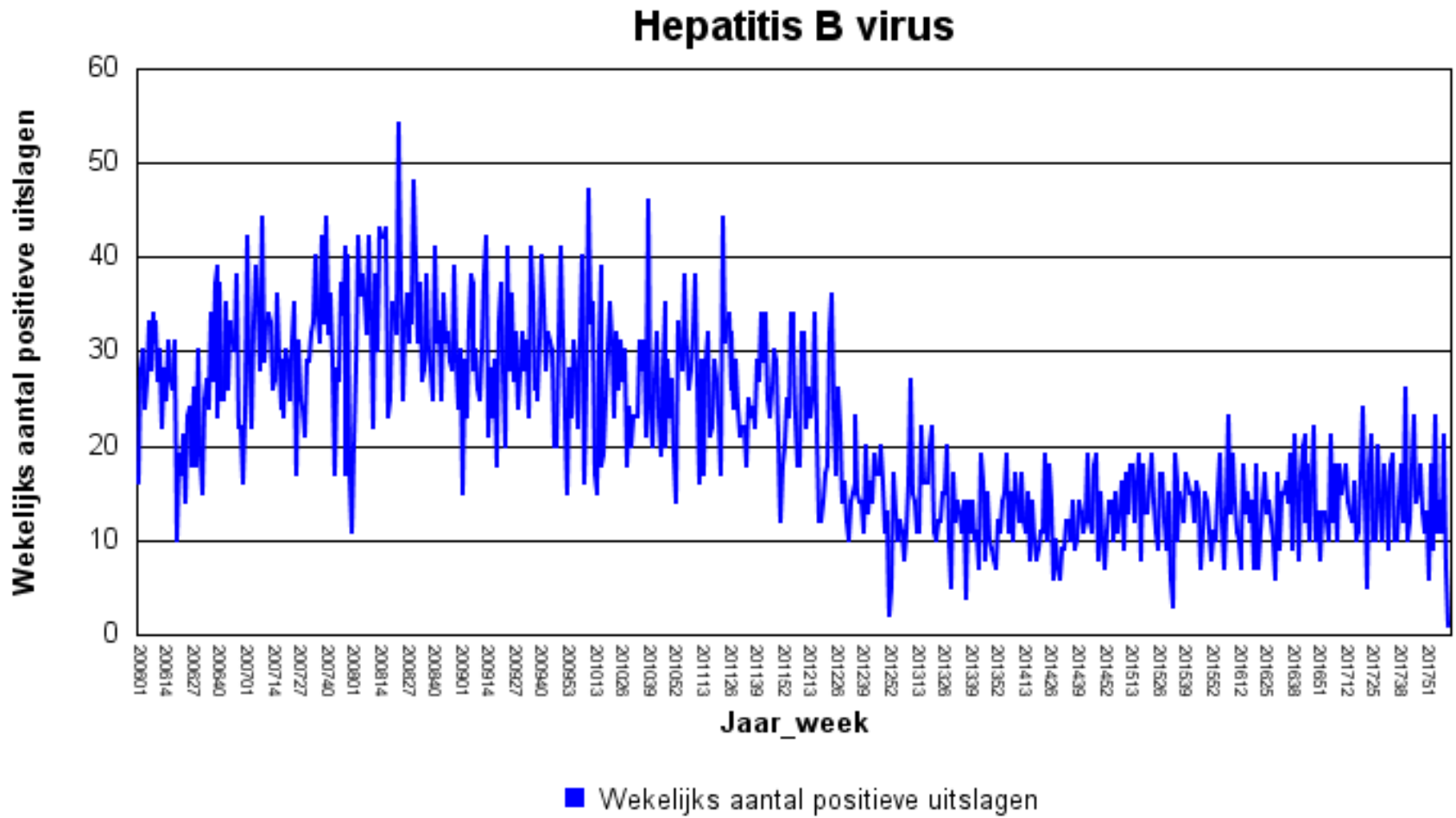


Risico landen hepatitis B

	laag endemisch	intermediair	hoog endemisch
Prevalentie			
Chronische infectie (HbsAg, prevalentie)	< 2%	2-8%	> 8%
Infectie ooit doorgemaakt (anti-HBc, prevalentie)	4-15%	16-55%	40-90%
Infectie opgelopen in levensfase in procenten			
Perinatale infectie (geschat percentage van het totaal aantal infecties bij kinderen tot 1 jaar)	< 10%	10-60%	> 20%
Infectie bij jonge kinderen (geschat percentatge van het totaal aantal infecties bij kinderen van 1 tot 5 jaar)	< 10%	10-60%	> 60%
Infectie bij adolescenten en volwassenen	70-90%	20-50%	10-20%



Hepatitis B in Nederland



Man 72 jaar

VG:

- HBeAg negatieve hepatitis B
- 2005 cirrose CP A R/ lamuvidine over op adefovir
- 2010 bij echo twee, mogelijk drie hemangiomen
- 2012 tenofovir – over naar entecavir vanwege hypofosfatemie

Man 72 jaar

- 2014 HCC linker leverkwab
 - Erasmus MC HCC segment VI (RFA) en VIII (TACE) overbrugging tot aan levertx
 - 2015 Cirrose CP B
-
- Vanaf 2005 goede onderdrukking van de hepatitis B

Oncogenese Hepatitis B



Healthy Liver

This is a healthy liver.



Fibrotic Liver

The continuous inflammation of the liver caused by Hepatitis B can lead to fibrosis — a formation of scar tissue within the liver.



Cirrhotic Liver

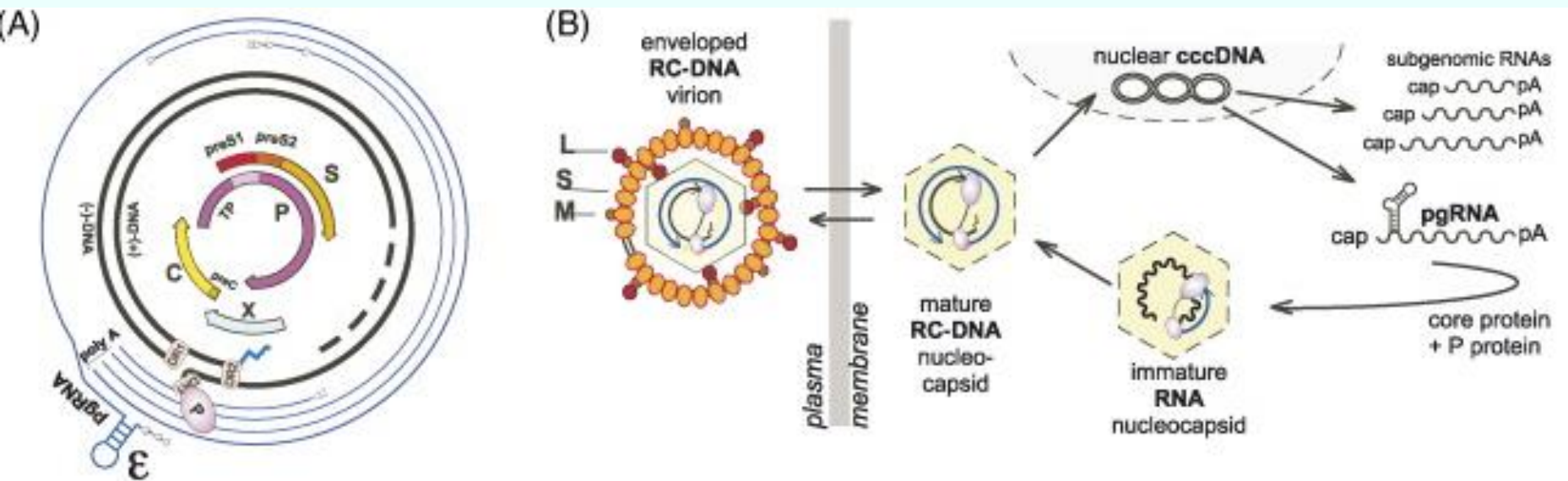
In cirrhosis of the liver, scar tissue replaces normal, healthy tissue, blocking the flow of blood through the liver and preventing it from working as it should.



Liver Cancer

Liver cancer is the formation of a malignant tumor in the liver.

Oncogenese en hepatitis B



Surveillance op HCC bij HBV

- Mannen > 40 jaar uit oost Azië
- Vrouwen > 50 jaar uit oost Azië
- Patienten afkomstig uit de sub Sahara > 20 jaar
- HCC in de familie

CASUS

Man 34 jaar

- A/ Sinds 5 dagen hoofdpijn, misselijk. Koorts gehad. Nu ook donkere urine.
- Spieren verzuren na warme douche. Tussendoor op adem komen. Hartkloppingen.
- Zoontje: diarree, koorts, overgeven.

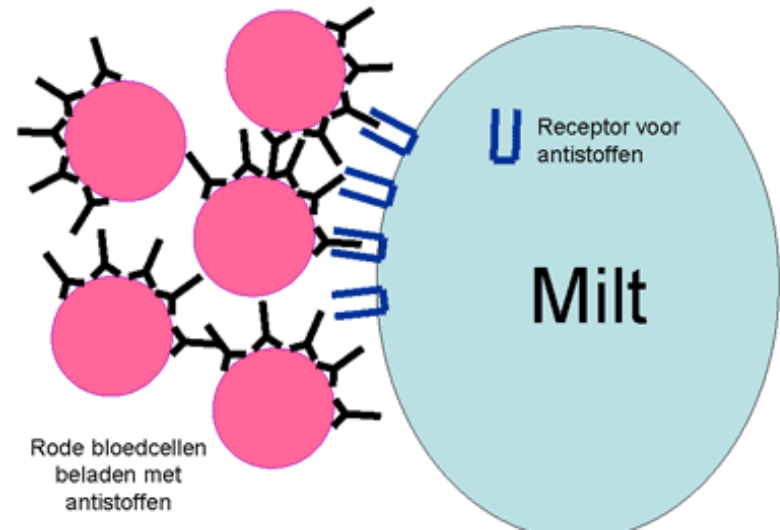
Man 34 jaar

- O/Duidelijk bleek en icterisch. Goed aanspreekbaar, wel ziek.
- Temp 37.5. RR 130/70, pols 90/min r.e.
- Abdomen: geen hepatosplenomegalie
- Urine: schoon (wel donkere kleur)
- B/ Ingestuurd SEH, interne geneeskunde

Aanvullend onderzoek

CRP	33	Bili totaal	80
Hb	4,1	LD	860
reticulocyten	111	haptoglobine	<0,2
MCV	121	kreatinine	105
leuko's	7,9		
trombo's	323		

AIHA: milt vangt de rode bloedcellen beladen met antistoffen weg



BSN
PATIENT

PRINTDATUM
PAGINA
LAB.NR.

AFDELING
AFNAME
ONTVANGST

DEFINITIEF RAPPORT (ORIGINEEL)
AANVRAGER

Klinische gegevens : ezd:06-05-2016 koorts. AB:co-trimoxazol
(trimethoprim/sulfamethoxazol) sinds:07-05-2016

MATERIAAL

serum

Onderzoek op Cytomegalovirus

IgG CMV (EIA)	positief
IgM CMV (EIA)	positief
Index aviditeit IgG	0.58

Geen uitspraak mogelijk of dit een recente (<3 maanden) dan wel een oude CMV infectie betreft (>3 maanden).

Onderzoek op Epstein Barr virus

IgG VCA (EIA)	positief
IgM VCA (EIA)	positief
IgG EBNA (EIA)	positief
EBV IgM immunoblot (IB)	positief

Resultaat kan passen bij een acute EBV-infectie of bij de convalescentie-fase van een EBV-infectie.

Onderzoek op Humaan Parvovirus B19

IgG Parvovirus B19 (EIA)	positief
IgM Parvovirus B19 (EIA)	negatief

Serologie passend bij een doorgemaakte infectie met Parvovirus B19

Onderzoek op Toxoplasma gondii

IgG T. gondii (EIA)	negatief
IgM T. gondii (EIA)	negatief

Geen Toxoplasma infectie doorgemaakt.

Beloop

- Opname interne ivm acute EBV of CMV met auto-immuunhemolytische anemie obv warmteantistoffen
- Gestart met prednison 60 mg. In juli 2016 reeds afgebouwd naar 10mg.

CASUS

Man 69 jaar

- VG : astma
- Alcohol: 3 E per dag
- In Frans Guinea geweest, daar niet ziek
- Niet fit, lab geprikt door longarts

Bilirubine	5,9
ASAT	340
ALAT	830
AF	115
GGT	274
LD	221

Man 69 jaar

MATERIAAL

serum

Onderzoek op Hepatitis B virus

HBsAg (EIA)

negatief

Anti-HB core (EIA)

negatief

Onderzoek op Hepatitis C virus

Hepatitis C antistoffen (EIA)

negatief

Onderzoek op Hepatitis E virus

IgG Hepatitis E (EIA)

positief

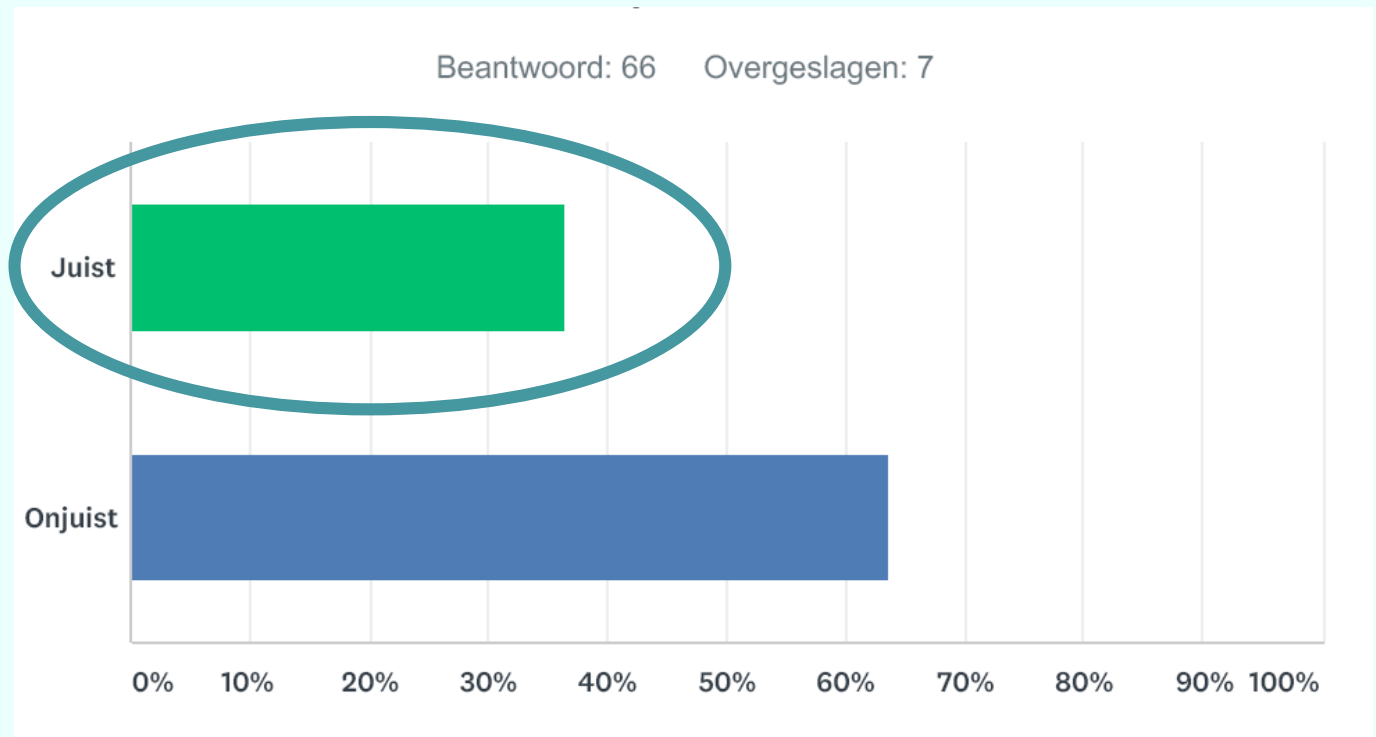
IgM Hepatitis E (EIA)

positief

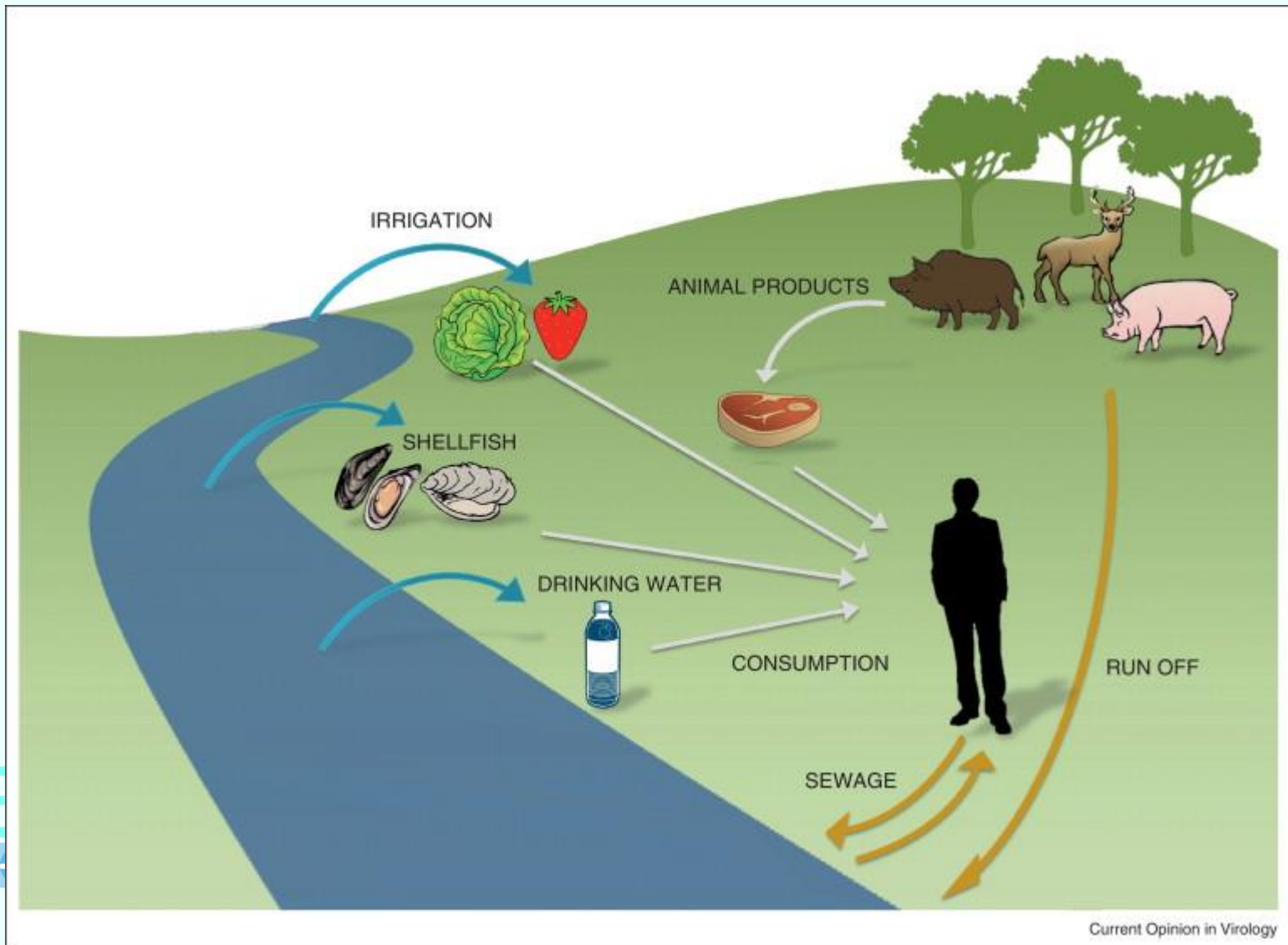
Serologie passend bij een recente infectie met Hepatitis E virus.

Toetsvraag

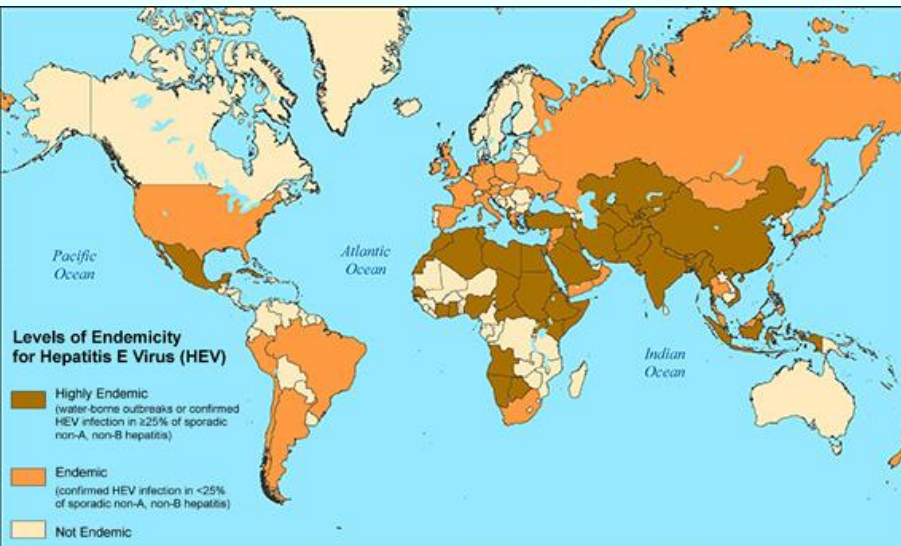
- Je kunt hepatitis E oplopen door het eten van aardbeien uit de diepvries?



Transmissieroute hepatitis E



Risicogroepen hepatitis E



Verhoogde kans op een ernstig beloop

Genotype 1 en 2

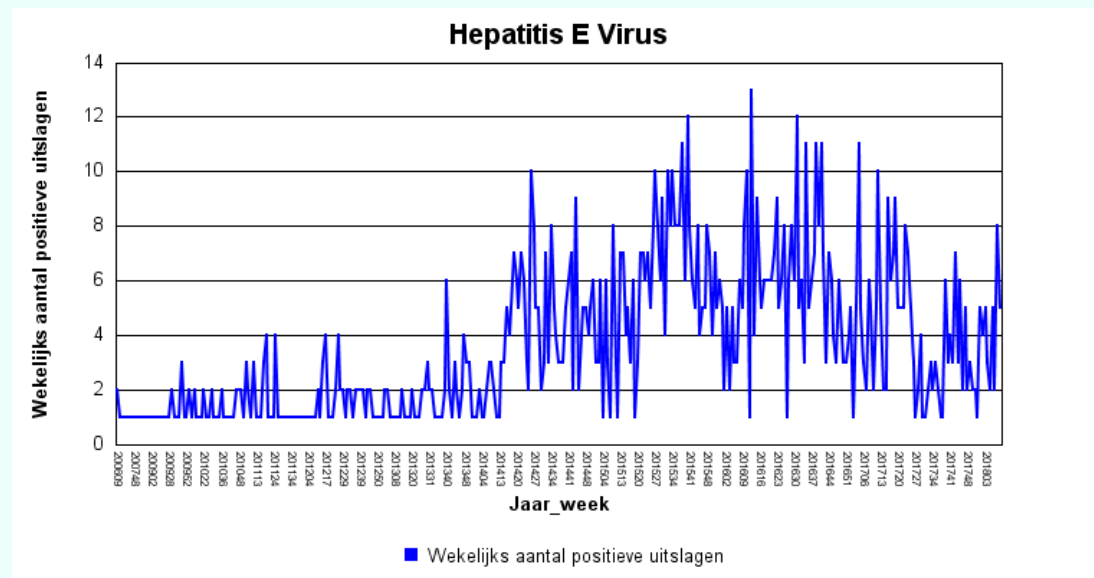
- Zwangeren, met name in het derde trimester, hebben een sterk verhoogde kans op complicaties
- Patiënten met een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties (Aggarwal 2011)

Verhoogde kans op een ernstig beloop G 3 en 4

- Patiënten met een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties (Aggarwal 2011)
- Personen met immuunsuppressie (prednison, chemotherapie, transplantatie (orgaan/beenmerg), HIV, lymfomen en leukemie. (Mirazo 2014) A van der Eijk
- Oudere mannen (> 50 jaar).

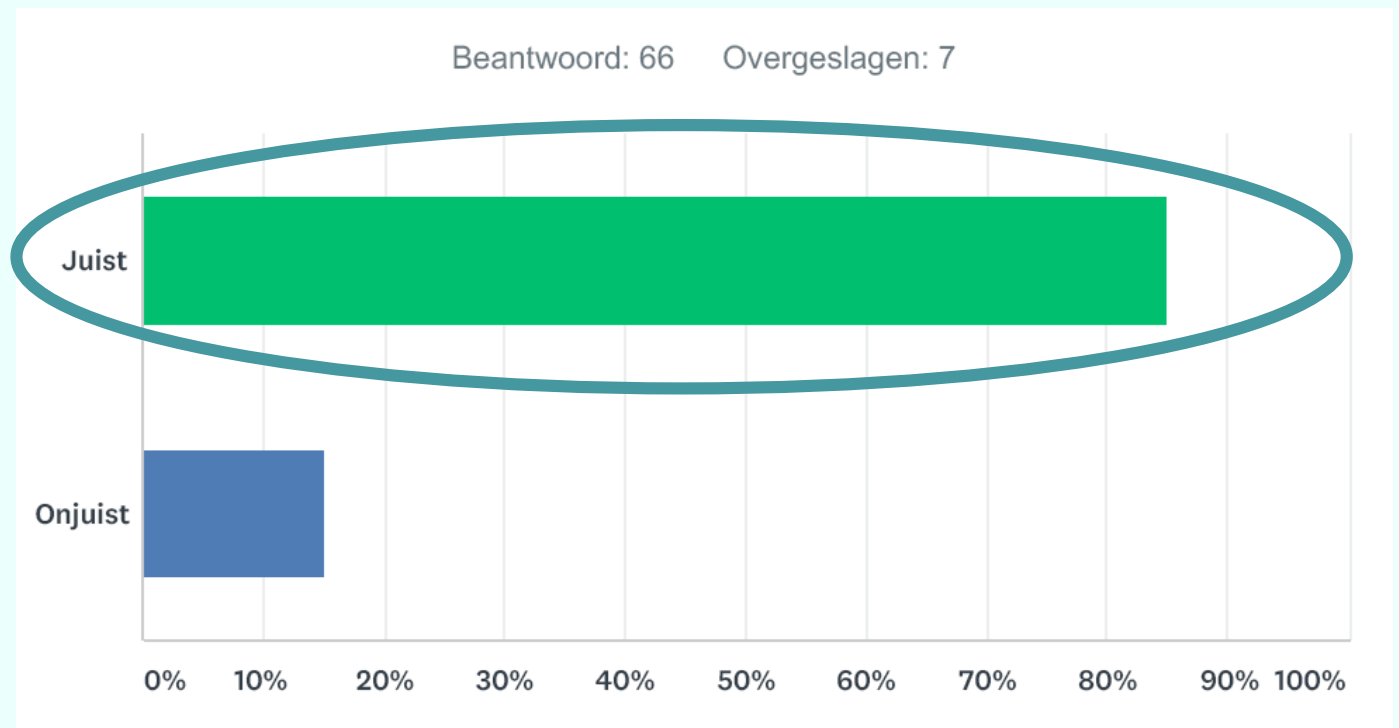
Hepatitis E in Nederland

- 27% bloeddonoren positief
- Toename prevalentie met leeftijd:
 - 20% bij 25 jaar
 - 40% bij 45 jaar
 - 60% bij 65 jaar



Toetsvraag

- Hepatitis B, C en E virus kunnen een chronische hepatitis veroorzaken?



Chronische hepatitis E

- Immuun gecompromitteerd
- Chronisch, indien na 6 maanden PCR op HEV RNA positief
- Immunosuppressiva verlagen of starten met ribaverine
- Preventie: mijdt rauw vlees, gefermenteerde worsten, producten met varkenslever, hert en wild zwijn

Kernboodschappen

- Verwijs patiënten met HCV en met actieve chronische HBV naar hepatitisbehandelcentrum.
- Overweeg HBV en HCV diagnostiek bij hoogrisico persoon
- ALAT 1,5 tot 10x verhoogd - verdere diagnostiek.

Hepatitisbehandelcentra

Eindhoven

Catharina ziekenhuis

Tel: 040-2399111

Máxima Medisch Centrum

Tel: 040-8888000



www.mdl.nl

