



# Hepatitis C Richtlijn

## Samenvatting

**Verwekker:** hepatitis C-virus (RNA virus)

**Besmettingsweg:** direct bloed-bloedcontact (iatrogeen, parenteraal, perinataal, seksueel)

**Incubatietijd:** gem, 7 weken (spreiding 2-26 weken)

**Besmettelijke periode:** zolang HCV-RNA aantoonbaar is in het bloed

**Maatregelen:** bron- en contactopsporing. Voorlichting.

**Symptomen:** merendeel zonder of milde aspecifieke klachten. Chronische HCV: kans op levercirrose.

## Versiebeheer

Vastgesteld februari 2011, GR december 2012

Wijzigingen:

- Mei 2013: de taak van de GGD is op diverse plekken in de richtlijn verhelderd.
- Juli 2011: aangepast aan gebruik nieuwe HCV-antivirale middelen.

Deze richtlijn wordt op dit moment herzien.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

HCV werd pas in 1989 ontdekt, en bleek vóór die tijd de belangrijkste oorzaak van 'posttransfusie non-A, non-B hepatitis'. [1] HCV is een 50 nm groot enkelstrengs RNA-virus met een lipide envelop. HCV infecteert hepatocyten (levercellen) en komt alleen voor bij mensen en – experimenteel – bij enkele genetisch sterk verwante primaten zoals chimpansees. Vanwege overeenkomsten in de opbouw van het virale genoom is HCV ondergebracht in de familie *Flaviviridae*, samen met onder andere het gelekoortsvirus, denguevirus, West Nilevirus en het Japanse encefalitisvirus. [2]

Het virale genoom van HCV bestaat uit één groot eiwit. Dit polyproteïne wordt later gesplitst in drie structurele eiwitten, namelijk de kern en twee envelopeiwitten, en zeven niet-structurele eiwitten die coderen voor de verschillende virale enzymen. HCV vermenigvuldigt zich snel; per dag kunnen in een chronisch geïnfecteerde patiënt een biljoen virusdeeltjes worden geproduceerd. HCV-replicatie wordt slordig uitgevoerd (replicatie zonder proofreading), wat leidt tot een zeer hoge mutatiesnelheid en dus ook een enorme diversiteit van het virus. [3]

In totaal zijn er 7 HCV-genotypes bekend (1 t/m 7), die met uitzondering van genotypes 5 en 7 verder zijn onderverdeeld in subtypes (a,b,c ...). Deze genotypes zijn niet uniform over de wereld verdeeld. In Europa en de Verenigde Staten komen voornamelijk HCV-genotypes 1a/b, 2a/b, 3a en in Europa de laatste jaren ook steeds meer 4d voor. Genotype 4 heeft de overhand in Noord- en Centraal-Afrika, genotype 5 komt vrijwel alleen in Zuid-Afrika voor, genotype 6

vrijwel alleen in Zuidoost-Azië en genotype 7 is slechts bij enkele patiënten waargenomen. [2] Ook verschilt de verdeling van genotypes per transmissieroute. In Nederland zijn genotypes 1a, 3a en 4d vooral geassocieerd met injecterend drugsgebruik, 1b, 2a/b/c met geïnfecteerde bloedtransfusies en nosocomiale transmissie, en verspreiden 1a en 4d zich momenteel onder hiv-positieve MSM. [4]

## Pathogenese

Na binnenkomst in het lichaam, veelal via bloed-bloedcontact, verspreidt HCV zich via de bloedbaan verder door het lichaam. Tijdens seksuele transmissie van HCV bij hiv-positieve MSM, bereikt HCV waarschijnlijk de bloedbaan via (beschadigde) slijmvliezen in het rectum of op de penis. HCV is een hepatotroop virus en infecteert en repliceert hoofdzakelijk, maar niet uitsluitend, in hepatocyten (levercellen). Op de lange termijn kan een chronische infectie met HCV leiden tot leverfibrose, levercirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom. Leverschade als gevolg van een chronische HCV-infectie ontstaat door directe schade die HCV-replicatie in de levercel aanricht, evenals indirecte schade door de tegen HCV opgewekte immunerespons. [5]

Ook buiten de lever kunnen HCV-gerelateerde ziektes optreden, veelal veroorzaakt door circulerende immunocomplexen. Ten minste 40-74% van de chronisch geïnfecteerden krijgt last van ten minste één van deze zogenaamde extrahepatische uitingen van HCV. Extrahepatische uitingen van HCV zijn vooral auto-immuunziekten of lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals cryoglobulinemie, glomerulonefritis, syndroom van Sjögren, huid- en reumatische klachten en hypothyroïdie. [5]

## Incubatieperiode

De incubatieperiode van HCV bedraagt gemiddeld 7 weken (spreiding 2-26 weken). [6,7]

## Ziekteverschijnselen

Het merendeel van de acute HCV-infecties verloopt zonder of met slechts milde specifieke klachten. Slechts 30-50% rapporteert vermoeidheid, milde griepachtige symptomen, misselijkheid, overgeven, donkere urine en/of verkleurde ontlasting en pijn rechtsboven in de buik als gevolg van acute HCV. In minder dan 10% van de patiënten wordt dit gevolgd door icterus. Over het algemeen zal geen contact worden opgenomen met een arts. De klachten kunnen 3 tot 12 weken aanhouden, maar gaan meestal vanzelf weer over waarbij de ALAT-spiegels weer zijn gedaald. Acute HCV verloopt hoogst zelden fulminant. Bij hiv-positieve patiënten zijn klachten en leverenzymstijgingen als gevolg van een acute infectie met HCV vaak milder. In slechts 55% van de hiv-positieve patiënten met een acute HCV-infectie stijgen de leverenzymen tot 5x boven de normaalwaarde, in vergelijking met 83% bij patiënten zonder hiv [7]. Zonder behandeling slaagt slechts 15-40% van de HCV-geïnfecteerden erin binnen 6 maanden het virus kwijt te raken. [8] De overige 60-85% wordt chronisch drager van het virus. Van de hiv/HCV-gecoïnfecteerden slaagt slechts 5-20% erin HCV zonder behandeling kwijt te raken; meer dan 80% blijft chronisch geïnfecteerd met beide virussen. [9]

Een chronische HCV-infectie wordt bij velen gekenmerkt door een lange klachtenvrije periode. HCV-RNA blijft aantoonbaar in het bloed en vaak blijven afwisselend verhoogde en normale ALAT-spiegels bestaan als teken van meer of minder ernstige leverontsteking. Slechts bij een minderheid ontstaan niet-specifieke verschijnselen als moeheid of malaise. Schattingen over het risico op levercirrose lopen sterk uiteen – van 6% tot 25% na 20 jaar infectie – en zijn afhankelijk van de bestudeerde populatie. Soms ontwikkelt levercirrose zich al binnen enkele jaren, bij anderen is er gedurende vele jaren geen progressie. Ook in aanwezigheid van levercirrose blijven symptomen vaak uit. Pas als de ziekte in een vergevorderd stadium is, treden symptomen van leverdysfunctie (geelzucht, ascites, encefalopathie en gastro-intestinale

bloedingen met name van oesofagusvarices) op. In dit stadium van de ziekte is de prognose voor de patiënt sterk verslechterd. Als er eenmaal levercirrose is opgetreden, is er een kans van 1-5% per jaar op ernstige complicaties, zoals leverkanker en/of leverfalen. [6]

De kans HCV spontaan te klaren, dus zonder tussenkomst van therapie, is hoger [6,10]:

- op jongere leeftijd;
- bij een symptomatische acute infectie;
- bij vrouwen;<sup>1</sup>
- bij personen met een blanke huidskleur;<sup>2</sup>
- bij HBsAg-positiviteit, ofwel hepatitis B-co-infectie;
- bij gunstig IL28B-genotype (CC) versus het ongunstige IL28B-genotype (CT of TT);<sup>2</sup>
- bij afwezigheid van hiv-co-infectie.

<sup>1</sup>Oestrogeen speelt mogelijk een rol bij spontane klaring van HCV. [11]

<sup>2</sup>Spontane klaring van HCV treedt minder vaak op bij mensen met een donkere huidskleur. Dit wordt hoogstwaarschijnlijk deels veroorzaakt door een hogere prevalentie van het beschermende IL28B CC genotype bij blanken in vergelijking met andere etnische groepen. [12]

## Natuurlijke immuniteit

De ontwikkeling van HCV-antilichamen leidt niet tot beschermende immuniteit. De snelle evolutie van het virus binnen zijn gastheer, vooral in hypervariabele gedeeltes van de envelopeiwitten, verklaart mogelijk waarom het virus voortdurend aan het menselijk afweersysteem kan ontsnappen. Zelfs wanneer een eerste HCV-infectie spontaan uit het lichaam wordt verwijderd, is dit geen garantie voor beschermende immuniteit tegen een mogelijk volgende blootstelling. In hoogrisicogroepen, zoals injecterende drugsgebruikers, komen zowel HCV-herinfectie (het oplopen van een nieuwe HCV-infectie nadat een eerdere HCV-infectie met of zonder tussenkomst van therapie uit het lichaam is verwijderd) en HCV-superinfectie (het oplopen van een nieuwe HCV-infectie bovenop een al bestaande HCV-infectie) veelvuldig voor. [13] Gedeeltelijke immunologische bescherming, die resulteert in lagere en slechts tijdelijke viremie, dan wel bescherming biedt tegen specifieke virusvarianten, wordt niet uitgesloten. [14]

## Reservoir

De mens (experimentele besmetting van chimpansees is mogelijk).

## Besmettingsweg

Overdracht van HCV geschiedt voornamelijk door direct bloed-bloedcontact. Overdracht via transfusie van bloed en bloedproducten (bijvoorbeeld stollingsfactor 8 bij hemofiliepatiënten) is in de periode vóór 1992 één van de belangrijkste besmettingswegen geweest. Ook via orgaan- of weefseldonatie kan HCV worden overgedragen. Sinds de invoer van HCV-donorscreening is het risico om HCV op te lopen via bloed, bloedproducten of orgaan-/weefseldonaties verwaarloosbaar klein geworden. [16] Medische of tandheelkundige ingrepen, speciaal hemodialyse, zijn mogelijke andere bronnen van iatrogene HCV-transmissie. Zelfs in landen als Nederland waar de gezondheidszorg voldoet aan een hoge hygiënische standaard, worden incidenteel (uitbraken van) HCV-infecties waargenomen in dialysecentra of als gevolg van gecontamineerde 'multi-dose vials', slecht gesteriliseerde medische apparatuur of chirurgische ingrepen. [17,18]

Parenterale overdracht van HCV als gevolg van het delen van spuiten en naalden door injecterende drugsgebruikers is dé belangrijkste route van HCV-transmissie in Westerse landen. In Nederland is het aantal nieuwe

HCV-infecties als gevolg van injecterend drugsgebruik de laatste jaren sterk afgenomen door zowel de impopulariteit van injecterend drugsgebruik en een effectief risicoreductiebeleid bestaande uit onder meer spuitomruilprogramma's en methadonbehandeling. [19] Desalniettemin zijn veel van de huidige chronische HCV-infecties in Nederland veroorzaakt door onveilig injecterend drugsgebruik in het verleden. Ook het delen van rietjes en lepels om drugs te bereiden, en in mindere mate het delen van crackpijpjes of rietjes door niet-injecterende drugsgebruikers, kan mogelijk leiden tot overdracht van HCV. [20]

Andere gedragingen of accidenten die mogelijk leiden tot bloed-bloedcontact zijn beschreven als routes voor HCV-overdracht, zoals prikaccidenten, accidenten waarbij lichamelijk of seksueel geweld wordt gebruikt, tatoeëren, piercen, acupunctuur, besnijdenis, het gemeenschappelijk gebruik van scheergerei, manicure-/pedicureartikelen, en het delen van tandenborstels. De mate waarin ze bijdragen aan de verspreiding van HCV is onzeker. [21]

Seksuele transmissie van HCV kan optreden, maar zelfs in de aanwezigheid van hiv wordt in langdurige heteroseksuele relaties zelden overdracht van HCV waargenomen. [23] Wél is er een verhoogde kans op HCV beschreven bij hivpositieve vrouwen zonder spuitverleden, maar met een seksuele partner die wél drugs injecteert. [24] Verzwegen parenteraal risicogedrag en mogelijk seksuele overdracht zouden dit kunnen verklaren. De kans op heteroseksuele transmissie is klein en wordt geschat op 0-0.6% per jaar in langdurige monogame relaties en 0.4-1.8% per jaar voor personen met wisselende seksuele contacten. [23] Desalniettemin manifesteert HCV zich sinds eind jaren 90 in toenemende mate als seksueel overdraagbare aandoening (soa) bij hivpositieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). [4] De factoren die hierbij een rol spelen zijn niet helemaal duidelijk, maar hiv-co-infectie en slijmvliesbeschadigingen in het rectum of op de penis lijken homoseksuele overdracht van HCV te vergemakkelijken. Slijmvliesbeschadigingen kunnen onder meer veroorzaakt worden door ruwe seksuele technieken als fisting, groepsseks en delen van toys; co-infectie met ulceratieve soa als syfilis, lymfogranuloma venereum (LGV) en herpes; ongeremde seks onder invloed van partydrugs (vooral indien anaal toegepast); onbeschermd anale seks met één of meerdere partners, en mogelijk het gebruik van anale douches en het hebben van aambeien. [25, 26] Tot op heden lijken hivnegatieve MSM geen verhoogd risico te lopen op HCV. [26, 27]

Bij 20-40% van de HCV-patiënten kan geen duidelijk verklarende risicofactor voor hun HCV-infectie worden gevonden. [21] Als gevolg van de vaak lange periode tussen infectie en diagnose spelen herinneringsbias en (bewust) verzwegen risicogedrag mogelijk een rol. Een deel van de infecties kan veroorzaakt zijn door minder voor de hand liggende gedragingen of onhygiënische medische handelingen die mogelijk tot bloed-bloedcontact hebben geleid. Veel discussie is er over HCV-overdracht via personen waarmee men samenleeft of intensief contact heeft, zogenaamde intrafamiliaire transmissie. In hoogendemische landen als Egypte wordt inderdaad een verhoogde incidentie gevonden bij kinderen die een HCV-positief familielid hebben. [28] Dit is echter zelden bevestigd met moleculaire typeringstechnieken, waardoor andere transmissieroutes in een dergelijk hoogendemisch land evenzeer mogelijk zijn.

### **Perinatale overdracht**

Perinatale overdracht naar het kind geschiedt bij 4-7% van de HCV-RNA-positieve moeders. Wanneer de moeder ge-coïnfecteerd is met hiv neemt de kans HCV over te dragen van moeder naar kind aanzienlijk toe, tot wel 20%. De wijze van bevallen (vaginaal of via een keizersnede) heeft voor zover nu bekend is geen invloed op de overdracht van het virus. Overdracht via borstvoeding is niet aannemelijk. [22]

## Besmettelijke periode

Het bloed van een HCV-geïnficeerde is infectieus zolang er HCV-RNA aantoonbaar is. Dit kan één week na de besmetting al het geval zijn.

## Besmettelijkheid

Beschreven kansen op overdracht bij een prikaccident met HCV-positief bloed lopen uiteen van 0,2 tot 5% [10,29]; dit is lager dan voor HBV en hoger dan voor hiv. Er bestaat een kans van circa 4-7% dat HCV wordt overgedragen van moeder naar kind; deze kans neemt tot 20% toe als de moeder geïnficeerd is met hiv. [22] De kans op seksuele overdracht van HCV is klein, maar neemt mogelijk toe in aanwezigheid van hiv, andere soa of veel wisselende seksuele contacten. [4,23,24] Heteroseksuele transmissie van HCV wordt zelden waargenomen, seksuele overdracht lijkt zich tot op heden te beperken tot hiv-positieve MSM. [4]

## Diagnostiek

### Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Zie ook [Diagnostisch Vademecum Hepatitis C](#)

Microbiologische diagnostiek naar HCV gebeurt in verschillende stappen bestaande uit (een combinatie van) serologische en moleculaire testen. Welke test eerst uitgevoerd dient te worden is afhankelijk van wanneer de mogelijke blootstelling heeft plaatsgevonden. Bij een mogelijk recente blootstelling is een HCV-RNA-bepaling (HCV PCR) de gouden standaard. Tijdens de acute fase van infectie zijn HCV-antistoffen veelal niet aantoonbaar wat tot een foutnegatieve uitslag zou kunnen leiden (zie Microbiologische diagnostiek B). Indien er geen aanleiding is om te denken dat de patiënt recent aan HCV is blootgesteld, start microbiologische diagnostiek met een anti-HCV test (zie Microbiologische diagnostiek A). Doorverwijzing naar een behandelend specialist dient plaats te vinden na een positieve HCV-PCR of een bevestigd positieve anti-HCV test.

### Microbiologische diagnostiek

**A)** Bij verdenking op een chronische HCV-infectie geschiedt microbiologische diagnostiek in 2 of 3 stappen, te beginnen met een HCV-antistoftest (anti-HCV-ELISA). Een negatieve antistoftest sluit HCV-infectie uit, behoudens in een heel vroeg stadium na infectie (zie B). Een positieve HCV-antistoftest dient te allen tijde geconfirmeerd te worden. Dit kan gedaan worden met een andere HCV-antistoftest (optie A1) bij voorkeur immunoblot of door middel van een HCV RNA bepaling ofwel HCV-PCR (optie A2). Afhankelijk van de uitslag van de gebruikte confirmatietest dient eventueel een derde test te worden uitgevoerd.

Let op: Bij hemodialysepatiënten en patiënten met verminderde immuniteit bijvoorbeeld door hiv is de HCV-antistoftest minder sensitief; een HCV-RNA bepaling middels PCR is dan noodzakelijk.

**A1)** Bij een positieve anti-HCV-ELISA kan als confirmatie voor een andere HCV-antistoftest worden gekozen, bij voorkeur immunoblot. Indien deze negatief is, was er sprake van een initieel foutpositieve anti-HCV-ELISA. Indien de immunoblot positief is, dient met behulp van een HCV-PCR de aan- of afwezigheid van HCV-RNA te worden bepaald om het onderscheid te kunnen maken tussen een actieve en een geklaarde HCV-infectie (zie Tabel 1).

**A2)** Bij een positieve anti-HCV-ELISA kan als confirmatietest ook direct gekozen worden voor de HCV-PCR. Als de HCV-PCR positief is, heeft de patiënt een actieve HCV-infectie. Is de HCV-PCR negatief, dan kan de immunoblot worden gebruikt om onderscheid te maken tussen een geklaarde

HCV-infectie en een initieel foutpositieve anti-HCV-ELISA (zie Tabel 1).

Tabel 1: Verschillende uitkomsten en interpretatie van gebruikte HCV-testalgoritmen bij patiënten met een normale afweer die verdacht worden van een chronische HCV-infectie

Anti-HCV-test	Immunoblot	HCV-PCR	Klinische interpretatie
Neg			HCV-negatief
Pos	Neg	(Neg)*	Foutpositieve HCV-antistoftest
Pos	Pos	Neg	Geklaarde HCV-infectie
Pos	(Pos)*	Pos	Chronische HCV-infectie

\* Of deze test is uitgevoerd is afhankelijk van het gekozen testalgoritme A1 of A2.

NB. Met serologie **alleen** kan de diagnose 'acute hepatitis C-infectie' niet worden gesteld, tenzij op basis van eerdere serologie een HCV-seroconversie kan worden vastgesteld in de laatste 6 maanden.

**B)** Bij recente blootstelling of mogelijk **acute** hepatitis C moet een ander diagnostisch beleid worden gevolgd. Als screening wordt veelal serologie gebruikt, de gouden standaard is een HCV-RNA-bepaling. HCV-RNA is door middel van PCR al na 7-10 dagen aantoonbaar. Vrijwel alle HCV-geïnfekteerden ontwikkelen, na de zogenaamde 'window'-fase, antilichamen tegen HCV. IgM-respons is als maat voor een recente infectie echter niet bruikbaar. De ontwikkeling van HCV-antilichamen duurt gemiddeld 60 dagen, waardoor bij eventuele symptomen van een acute HCV-infectie slechts in 70% van de patiënten antilichamen in het bloed aantoonbaar zijn. Bij hiv patiënten of andere immuungecompromitteerde patiënten (agammaglobulinemie, nierdialyse), gaat de ontwikkeling van HCV-antilichamen vaak trager of ontbreekt geheel. Circa 40% van de hivpatiënten heeft 3 maanden na HCV-infectie nog geen aantoonbare antilichamen ontwikkeld; een klein percentage (5-10%) ontwikkelt zelfs helemaal geen HCV-antilichamen. Zowel in hiv positieven als hivnegatieven is 7-10 dagen na infectie HCV-RNA aantoonbaar in het bloed. [15]

## Overige diagnostiek

- **HCV-genotypering** wordt uitgevoerd om de duur en kans van slagen van HCV-behandeling vast te stellen (zie [behandeling](#)). Bovendien kan genotype (eventueel aangevuld met fylogenetische analyse) een suggestie geven over de mogelijke bron van infectie.
- **HCV-virale loadbepaling** wordt veelal uitgevoerd in het kader van behandeling. Zowel de virale load voorafgaand aan therapie, als de daling van de virale load tijdens therapie, worden gebruikt om de gewenste duur en/of continuering van de therapie te bepalen.
- Het bewaren van een **spijtserum** is aan te bevelen bij een positieve hepatitis C-test. In dit serum kan de momentele status van hepatitis A en hepatitis B (en eventueel hiv) bepaald worden na overleg met behandelend arts en patiënt.

Zie ook [Diagnostisch\\_Vademecum\\_Infectieziekten](#)

## Risicogroepen

### Risicogroepen

De overdracht via bloed bepaalt grotendeels de risicogroepen voor HCV-infectie:

- injecterende drugsgebruikers, personen met een tatoeage of piercing;

- personen die ongetest bloed of ongeteste bloedproducten ontvingen (in Nederland voor 1992), en ontvangers van ongeteste weefseltransplantaat of ontvangers van een ongetest orgaantransplantaat; dialysepatiënten;
- hivpositieve mannen die seks hebben met mannen (MSM);
- (para)medisch personeel inclusief tandartsen dat veel invasieve handelingen verricht;
- eerstegeneratiemigranten uit hoogendemische gebieden;
- kinderen geboren uit HCV-positieve moeders.

## Verhoogde kans op ernstig beloop

Zodra eenmaal een chronische infectie met HCV is ontstaan, is er een verhoogde kans op een ernstiger natuurlijk beloop [6,10]:

- bij alcoholgebruik (ook bescheiden alcoholgebruik verslechtert de prognose);
- bij overgewicht en diabetes mellitus;
- bij hiv-co-infectie;
- bij hepatitis B-co-infectie.

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Wereldwijd wordt geschat dat 170 miljoen mensen antistoffen hebben tegen HCV, waarvan 130 miljoen het virus chronisch bij zich dragen. De HCV-prevalentie verschilt enorm per land en per risicogroep. De laagste HCV-prevalenties worden gevonden in Noordwest-Europa. Hoge HCV-prevalenties worden in het bijzonder gevonden in Zuidoost-Azië, Afrika ten zuiden van de Sahara en in Egypte. Als gevolg van een onhygiënisch uitgevoerde overheids campagne (hergebruikte naalden) met parentale behandeling tegen bilharzia tussen 1920-1960 zijn er in Egypte gebieden met een HCV-prevalentie boven de 20%. [30] Voor de introductie van routinematige HCV-screening van bloed- en bloedproducten, hebben ook in West-Europa grootschalige besmettingen met HCV plaatsgevonden door bijvoorbeeld gecontamineerde batches anti-D-immunoglobulines. [31]

### Voorkomen in Nederland

De meldingsplicht van hepatitis C, ingevoerd op 1 april 1999, leverde sinds 2000 tussen de 600 en 700 meldingen op per jaar (3,9-4,1 per 100.000 inwoners). Een zeer kleine minderheid betrof meldingen van acute hepatitis C (circa 3%). [32] Aangezien laatherkende chronische infecties niet relevant zijn voor het traceren van actuele transmissieproblemen werd in oktober 2003 op advies van het Landelijk Overleg Infectieziekten (LOI) de meldingsplicht beperkt tot acute/recente HCV-infecties. Aangezien slechts 10-15% van de acute HCV-infectie symptomatisch verloopt, wordt een aanzienlijk deel van de nieuwe infecties nooit gemeld. [33]

De geschatte anti-HCV-prevalentie onder de algemene bevolking in Nederland is 0.1-0.4% en is daarmee één van de laagste ter wereld. Deze schatting is gebaseerd op zeer beperkte gegevens en daarmee is onzeker hoe groot het HCV-probleem op bevolkingsniveau daadwerkelijk is. [34] In de periode 1997-2002 werd 0.02-0.03% van alle nieuwe bloeddonoren positief getest op HCV-antistoffen. Van deze HCV-positieve kandidaatdonoren bleek 30% bloed of bloedproducten te hebben ontvangen vóór 1992, 20% in het verleden drugs te hebben geïnjecteerd en 10% betrof immigranten uit hoger endemische gebieden. De overige 40% rapporteerde geen of een minder voor de hand liggende blootstelling in binnen- of buitenland. [16]

Over de HCV-prevalentie binnen specifieke risicogroepen is meer bekend. De HCV-prevalentie onder injecterend drugsgebruikers kan, afhankelijk van de duur en periode van injecterend drugsgebruik, oplopen tot 70-80%. Impopulariteit van injecterend drugsgebruik in Nederland in combinatie met risicoreductieprogramma's heeft ertoe geleid dat het aantal nieuwe

infecties in deze groep sinds midden jaren 90 sterk is afgenomen. [19,35]

De HCV-prevalentie onder niet-injecterende drugsgebruikers is 5-10%. Onderrapportage van (incidenteel) injecterend drugsgebruik is zeer aannemelijk, maar HCV-overdracht via crackpijpjes en rietjes is niet uitgesloten. [36]

Van de Nederlandse hemofiliepatiënten (ongeveer 1.400 personen) heeft meer dan 50% antistoffen tegen HCV, bij hemodialysepatiënten (ongeveer 4.000 personen) is dit circa 3%. In de periode vóór 1992 zouden naar schatting jaarlijks 160-1.600 transfusies met besmette bloedproducten hebben plaatsgevonden. In Nederland hebben zich nooit gevallen van HCV-overdracht voorgedaan door anti-D-immunoglobuline. [34]

Hepatitis C is zich vanaf eind jaren 90 gaan verspreiden als soa onder hivpositieve MSM. In de periode 2007-2009 bleek 15-20% van de hivpositieve MSM die de soapkliniek van GGD Amsterdam bezocht positief voor HCV, tegenover een geschatte HCV-prevalentie van 1-4% in de periode voor 1996. De HCV-prevalentie onder hivnegatieve MSM bleef gelijk, circa 0.4%, en is daarmee vergelijkbaar met die van de algemene Nederlandse bevolking. [26, 34] Ook al geeft dwarsdoorsnede-onderzoek op een soapkliniek een overschatting van de HCV-prevalentie onder MSM in Nederland, de stijging in het aantal nieuwe HCV-infecties onder hivpositieve MSM is onrustbarend, ook op nationaal niveau. Seksuele overdracht binnen deze groep is in toenemende mate verantwoordelijk voor de huidige verspreiding van HCV in Nederland. [4]

Over de prevalentie van HCV-antistoffen bij (para)medisch personeel inclusief tandartsen zijn geen Nederlandse gegevens beschikbaar.

Over de prevalentie van HCV in eerstegeneratie- en tweedegeneratiemigranten in Nederland is weinig bekend. Naar verwachting is de HCV-prevalentie van eerstegeneratiemigranten overeenkomstig met de gevonden prevalentie in het land van herkomst. Op basis van dergelijke schattingen loopt de bijdrage van eerstegeneratiemigranten aan het totaal aantal HCV-infecties in Nederland op tot wel 50%.

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van Hepatitis C in Nederland:

- [Hepatitis C](#) (RIVM.nl)
- [Virologische weekstaten](#)

## Preventie

### Immunisatie

Er is nog geen hepatitis C-vaccin beschikbaar.

### Algemene preventieve maatregelen

Preventie van hepatitis C berust op het vermijden van bloed-bloedcontact en op de veiligheid van bloedproducten en transplantaten.

### Veiligheid van bloedproducten en donormaterialen

In Nederland wordt gebruik gemaakt van vrijwillige donoren waarbij mensen met risicovolle contacten dringend worden verzocht niet als donor op te treden. Bloedproducten worden in Nederland getest op anti-HCV en HCV-RNA om de kans op besmetting zo klein mogelijk te houden. Het residuele risico om in Nederland via een bloedtransfusie, bloedproducten of transplantaten HCV



op te lopen wordt kleiner geschat dan 1 op 30 miljoen donaties. [16]

### **Beroepen en settings waar mogelijk bloed-bloedcontact kan ontstaan**

Bij verschillende beroepen kan mogelijk bloed-bloedcontact ontstaan, veelal in de gezondheids- en verslavingszorg, maar bijvoorbeeld ook bij werknemers in de ordehandhaving/gevangenissen, tatoeage- en piercingshops, schoonmakers, kappers en werknemers in de afvalverwerking. De volgende maatregelen dienen in acht te worden genomen:

- Contact met mogelijk besmet patiëntenmateriaal (prik-, snij- of bijtaccidenten, spatten) dient vermeden te worden.
- Arborrichtlijnen, adequate afval-, sterilisatie- en desinfectierichtlijnen en het gebruik van naaldencontainers voor scherpe voorwerpen dragen bij aan het voorkomen van de beroepsmatige overdracht van HCV. Het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (zoals handschoenen, bril, masker et cetera) dient per individu, werkplek en aard van handeling afzonderlijk beoordeeld te worden.
- Voor tatoeage en piercinginrichtingen zijn technische hygiënerichtlijnen opgesteld. De GGD ziet toe op de naleving ervan middels landelijk ontwikkelde checklisten.
- Daar waar de kans op een prikaccident zich 24 uur per dag en 7 dagen per week kan voordoen, is een 24 uren bereikbare, laagdrempelige melding en risicobeoordeling noodzakelijk. Periodieke controle op de afhandeling van accidenten, analyse van accidenten en de eventueel daaruit voortvloeiende maatregelen wordt aanbevolen.
- Er is vooralsnog geen protocol of richtlijn voor de preventie van transmissie van hepatitis C van een gezondheidsmedewerker naar een patiënt. Bij vragen hierover kunt u terecht bij de commissie preventie iatrogene transmissie HBV, HCV en hivinfectie.

### **Veiligheid tijdens injecterend drugsgebruik**

Momenteel wordt een actief risicoreductiebeleid gevoerd onder injecterende drugsgebruikers, bestaande uit spuitomruilprogramma's, methadonverstrekking, counseling en het testen op HCV, het beschikbaar stellen van gebruikersruimten, voorlichting en training op het gebied van veilig spuiten (alleen eigen spuitmateriaal, desinfectie met chloorwater) en het ontmoedigen van injecterend drugsgebruik. [19]

### **Huishoudelijke en seksuele transmissie**

Hoewel de kans op overdracht in het gezin uiterst klein is, wordt aangeraden dat een HCV-patiënt uit voorzorg tandenborstel en scheergerei niet deelt met anderen. [34] Binnen een monogame heteroseksuele relatie is condoomgebruik ter voorkoming van HCV niet nodig. [23] De opkomst van HCV als soa bij hivpositieve MSM heeft recentelijk geleid tot een actief preventiebeleid binnen deze doelgroep. Hoe HCV zich plotseling als soa heeft kunnen manifesteren is niet geheel duidelijk. Het huidige preventiebeleid richt zich op voorlichting over mogelijke risicogedragingen, routinematige HCV-screening, behandeling in een vroeg stadium van de infectie en het verhogen van HCV-bewustzijn. Hivpositieve MSM wordt aangeraden bij anale seks altijd een condoom te gebruiken en mogelijk bloed-bloedcontact als gevolg van ruige seksuele technieken als fisten, seks onder de invloed van drugs, gezamenlijk gebruik van toys, of seks bij aanwezigheid van andere soa te vermijden. [9]

### **Desinfectie**

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

# Maatregelen

## Meldingsplicht

Hepatitis C is sinds 1 april 1999 een meldingsplichtige ziekte groep B. Vanaf 1 oktober 2003 is alleen recent opgelopen HCV nog meldingsplichtig, omdat vooral daarbij bron- en contactonderzoek relevant zijn.

Personen met een recente HCV-infectie, dat wil zeggen geïnficeerd in het afgelopen jaar, worden binnen 1 werkdag door de behandelend arts en het laboratorium gemeld aan de lokale GGD. De GGD meldt vervolgens anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 1 week aan het RIVM en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

In afwezigheid van een geconfirmeerde anti-HCV seroconversie is op basis van klinische, virologische of microbiologische markers geen eenduidig onderscheid te maken tussen een acute, recente of chronische HCV. Om die reden dient ook elke HCV-infectie waarbij het vermoeden of de mogelijkheid bestaat dat deze opgelopen is in het voorgaande jaar gemeld te worden.

### Meldingscriterium:

#### Bewezen acute/recente HCV-infectie

- Een aantoonbare HCV-antistof seroconversie in het afgelopen jaar. HCV-antistof seroconversie kan ook retrospectief worden vastgesteld. Overleg tussen laboratorium en behandelend arts is hiervoor wenselijk.

#### Vermoedelijke acute/recente HCV-infectie

- Een aantoonbare sterke toename in HCV-antistof reactiviteit in de afgelopen 12 maanden. Toename in HCV-antistof reactiviteit kan ook retrospectief worden vastgesteld. Overleg tussen laboratorium en behandelend arts is hiervoor wenselijk.
- Een positieve HCV PCR in afwezigheid van HCV-antistoffen óf wel een positieve HCV PCR in aanwezigheid van een zwak-positieve HCV-antistof reactiviteit en een negatieve/dubieuze immunoblot. Overleg tussen laboratorium en behandelend arts is hiervoor wenselijk.
- Een positieve HCV PCR in combinatie met het vertonen van ziekteverschijnselen of klinische afwijkingen die passen bij een recente hepatitis C-infectie in deze periode, te denken valt aan (milde) icterus of toenemende leverfunctiestoornissen in afwezigheid van andere oorzaken van icterus.
- Een positieve HCV PCR in combinatie met (mogelijk) contact met menselijk bloed of seksueel contact met een hiv-positieve MSM in de afgelopen 12 maanden. Mogelijk contact met menselijk bloed omvat onder andere het ontvangen van bloed- of bloedproducten, invasieve medische ingrepen, prik- en bijtaccidenten, het uitoefenen van specifieke beroepen waarbij mogelijk contact met bloed ontstaat, incidenten met lichamelijk en/of seksueel geweld maar géén injecterend drugsgebruikers tenzij ze gestart zijn met injecteren in de afgelopen 12 maanden.

#### Mogelijke acute/recente HCV-infectie

- Een positieve HCV PCR zonder dat er microbiologische aanwijzingen zijn van een reeds bestaande chronische HCV-infectie (eerdere positieve HCV PCR of HCV antistof test langer dan 12 maanden geleden) met uitzondering van patiënten die langer dan 12 maanden geleden drugs hebben geïnjecteerd, of bloed- en/of bloedproducten hebben ontvangen voor 1992.

Acute HCV verloopt meestal zonder of met milde specifieke symptomen, waardoor acute HCV veelal niet wordt gediagnosticeerd. Het merendeel van de

HCV-infecties wordt pas opgespoord in de chronische fase en dus niet opgenomen in het huidige meldingssysteem.

Tussen 2004 en 2009 werden 30 tot ruim 50 recente HCV-infecties per jaar gemeld, waarvan in de laatste 3 jaar het overgrote deel werd vastgesteld bij hivpositieve MSM. De plotselinge toename van het aantal hivpositieve MSM met recente HCV in het aangiftesysteem na 2006 is waarschijnlijk het gevolg van een verhoogde alertheid en toename van HCV-screening bij hiv/soa-artsen. De werkelijke stijging van de HCV-incidentie in deze groep is waarschijnlijk begonnen eind jaren 90. [4]

## **Inschakelen van andere instanties**

Op dit moment wordt er gewerkt aan een richtlijn preventie van HCV-transmissie door risicovormend medisch personeel. Vooral nog wordt aanbevolen om risicovormend medisch personeel met een acute HCV-infectie zich via hun arbo-arts te laten melden bij de commissie preventie iatrogene transmissie HBV, HCV en hivinfectie.

## **Bronopsporing**

Bronopsporing naar aanleiding van een melding hepatitis C dient uitgevoerd te worden door de GGD indien de melding een acute of recente (< 1 jaar geleden) hepatitis C betreft. Echter, zonder bewezen anti-HCV seroconversie is er op basis van klinische, virologische en/of microbiologische markers geen eenduidig onderscheid te maken tussen een acute, recente of chronische hepatitis C. Om die reden wordt de GGD verzocht alle patiënten die voldoen aan het meldingscriterium voor een bewezen, vermoedelijke of mogelijke acute/recente HCV-infectie uit te nodigen voor een gesprek. Brononderzoek bij een acute of recente HCV is in het bijzonder van belang in geval van iatrogene verspreiding (transfusie, transplantatie, procedurefouten). Bij posttransfusie- of posttransplantatie-HCV neemt de behandelend arts contact op met de betrokken bloedbank of de leverancier van het transplantaat om andere patiënten die behandeld zijn met het HCV-positief materiaal op te sporen, en om nog niet gebruikt materiaal te blokkeren.

## **Contactonderzoek**

De transmissie van hepatitis C vindt vrijwel alleen plaats via bloed-bloedcontact; contactonderzoek binnen families wordt daarom niet geadviseerd. Middels een risico-evaluatie kan worden overwogen familieleden toch te testen op HCV.

Familieleden die op basis van contactonderzoek in aanmerking komen voor HCV screening zijn:

- Kinderen van HCV-positieve moeders, indien de moeder ten tijde van de bevalling mogelijk al HCV-geïnfecteerd was. [22]
- Kinderen die nog geboren moeten worden van een HCV-positieve zwangere. [22]
- Vaste en (indien mogelijk) losse partners van HCV-positieve MSM, ongeacht hun hiv-status. [26] [46]
- Eerste generatie familieleden van HCV-positieve eerste generatie niet-Westerse migranten. De tweede generatie heeft geen verhoogde kans op hepatitis C in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie tenzij bij veelvuldig bezoek en eventuele medische behandelingen in het land van herkomst. [47]

Vanwege de zeer hoge HCV-prevalentie bij injecterende drugsgebruikers is contactopsporing bij een HCV-positief gebleken injecterende drugsgebruiker weinig zinvol. Wél dienen injecterende drugsgebruikers vanwege het hoge risico routinematig nagekeken te worden op HCV . Geadviseerd wordt injecterende drugsgebruikers te vaccineren tegen zowel hepatitis A als hepatitis B, mits zij deze infecties niet eerder hebben doorgemaakt. [43-45]

De laatste jaren is actief een voorlichtingscampagne gevoerd om de Nederlandse bevolking te informeren over HCV en te stimuleren zelf na te gaan of men mogelijk in contact is geweest met HCV. Op dit moment vindt er geen landelijke campagne plaats, maar regionaal zijn er wel initiatieven om hepatitis C op te sporen en om voor te lichten. Algemeen is van toepassing: het individu dat een risico heeft gelopen kan zich laten testen (zelfs al tijdens de incubatietijd) om adequate behandeling in te kunnen laten zetten.

## Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

- De huisarts in Nederland behoort (conform de NHG-Standaard Virushepatitis) een acute of chronische HCV-patiënt te verwijzen naar een specialist (of deze te consulteren) om te beoordelen of de patiënt in aanmerking kan komen voor HCV-behandeling. De specialist kan zo mogelijk curatieve behandeling starten. In lijn met de verbeteringen op het curatieve vlak (zie [Profylaxe & Behandeling](#)) is aan te bevelen aan huisartsen en medisch microbiologen om in hun patiëntenbestand na te gaan welke HCV-patiënten zonder nadere behandeling bekend zijn, en deze patiënten alsnog door te verwijzen naar een behandelend specialist.
- HCV-geïnfekteerden moeten worden voorgelicht over het risico van HCV-overdracht door bloed-bloedcontact. HCV-dragers zijn ongeschikt voor bloed- of orgaandonorschap. Het delen van tandenborstels, scheergerei en andere zaken waarbij mogelijk bloed-bloedcontact kan ontstaan, wordt afgeraden. Condoomgebruik in een monogame heteroseksuele relatie is niet nodig, maar vanzelfsprekend dienen seksuele technieken waarbij mogelijk bloed-bloedcontact ontstaat, afgeraden te worden. In specifieke gevallen van ruwe of gedwongen seksuele handelingen waarbij mogelijk bloed is vrijgekomen, kan overwogen worden te testen op HCV (zie draaiboek Seksaccidenten). Wanneer dit een mogelijk acute HCV-infectie betreft, dient gehandeld te worden zoals vermeld in de Landelijke Richtlijn Prikaccidenten.
- Alcoholgebruik wordt sterk afgeraden omdat het leverschade als gevolg van hepatitis C bespoedigt.
- MSM (met hiv) worden geadviseerd condoms te gebruiken tijdens anale seks. Seksuele activiteiten waarbij mogelijk bloed-bloedcontact ontstaat, bijvoorbeeld door ruigere seksuele technieken als fisting, seks onder invloed van partydrugs, of seks bij aanwezigheid van andere soa, moet sterk worden ontraden (zie [Preventie](#)). [9,25]
- Omdat de perinatale transmissiekans niet wordt beïnvloed door de wijze van bevallen of door borstvoeding (zie [Besmettingsweg](#)), gelden hiervoor geen bijzondere maatregelen en kan borstvoeding gewoon gegeven worden. Het testen van kinderen van HCV -positieve moeders (indien de moeder ten tijde van de bevalling al was geïnfecteerd) strekt wel tot de aanbeveling. Bij het aantreffen van een HCV-infectie wordt het kind doorverwezen naar een specialist om te beoordelen of hij/zij in aanmerking komt voor HCV -behandeling.
- Chronische dragers van het hepatitis C-virus hebben een sterk verhoogde kans op een fulminante hepatitis, ernstige leverschade en eventueel overlijden als gevolg van een hepatitis A- en/of hepatitis B-infectie. [43-45] Geadviseerd wordt HCV-dragers te vaccineren tegen zowel hepatitis A als hepatitis B, mits zij deze infecties niet eerder hebben doorgemaakt. Deze indicatie voor vaccinatie is, uitsluitend voor verzekerden, opgenomen in de farmaceutische regeling van de zorgverzekeraars.

De kosten van de immunisatie betreffen individuele zorg en vallen daarmee onder de zorgverzekeringswet. De GGD kan deze kosten bij de zorgverzekeraar declareren op basis van de Beleidsregel overige geneeskundige zorg. Meer informatie over deze beleidsregel kunt u terugvinden op <http://www.ggd Kennisnet.nl/thema/verzekerde-zorg/dossiers/139-nederlandse-zorgautoriteit>. Indien er op scholen, kindercentra en instellingen gevaccineerd dient te worden kan per cliënt de entstof en een vaccinatie(consult) gedeclareerd worden.

Algemene preventieve maatregelen en bron- en contactopsporing door de GGD'en zijn taken die op het gebied van de collectieve preventie liggen en vallen in het kader van de Wpg onder verantwoordelijkheid van de gemeente.

## Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Bij normaal sociaal verkeer vindt er geen overdracht van het virus plaats. Op scholen en kinderdagverblijven vormt hepatitis C dus geen probleem.

Bij beroepen waar mogelijk bloed-bloedcontact kan ontstaan, dienen beschermende maatregelen te worden genomen om mogelijke blootstelling aan HCV te voorkomen (zie [Preventie](#))

Er is voorsnog geen protocol of richtlijn ter preventie van hepatitis C-transmissie van een (gezondheids)medewerker naar een patiënt. Bij vragen hierover kunt u terecht bij de commissie preventie iatrogene transmissie HBV, HCV en hivinfectie.

Functiebeperkingen voor belastbaarheid in werk veroorzaakt door een chronische HCV -infectie kunnen worden bepaald door de ziekte zelf alsmede de behandeling ervan (zie <http://www.kiza.nl/> en [Behandeling](#)).

## Desinfectie

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

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Postexpositieprofylaxe tegen HCV is niet beschikbaar. Bij mogelijke blootstelling aan HCV dient gehandeld te worden zoals vermeld in de [Landelijke Richtlijn Prikaccidenten](#).

### Behandeling

Behandeling moet overwogen worden bij alle HCV-RNA-positieve patiënten, ook bij kinderen. [37] De behandeling wordt als succesvol beschouwd zodra 24 weken na het einde van de behandeling geen HCV-RNA meer in het bloed kan worden aangetoond. Dit wordt 'sustained virological response' ofwel 'SVR' genoemd. Bij de keuze om HCV-behandeling te starten moeten contra-indicaties, mate van reeds aanwezige fibrose, de kans op SVR (onder meer afhankelijk van HCV-genotype, hivstatus, virale load), de te verwachten bijwerkingen, en de compliance van de patiënt in ogenschouw worden genomen. Bij chronisch geïnficeerden kan in afwezigheid van fibrose uitstel van behandeling worden overwogen. [38]

De huidige therapie voor chronisch geïnficeerden (ook voor kinderen) bestaat uit wekelijkse injecties van peg-interferon plus tweemaal daags oraal ribavirine voor een periode van 24 of 48 weken. Standaardbehandeling voor HCV-genotype 1 of 4 duurt 48 weken en leidt bij genotype 1 in 40-50% en bij genotype 4 in 60-70% van de patiënten tot

SVR. Voor genotypes 2 en 3 duurt de standaardbehandeling 24 weken en is de kans op SVR hoger, namelijk 80-95%. Behandeling met interferon kent vele bijwerkingen, variërend van een griepachtig beeld, hoofdpijn of moeheid, auto-immunreacties, stemmingsstoornissen en tot (suïcideleidende) depressie. Ribavirine kan hemolyse als bijwerking hebben, naast misselijkheid, anemie en jeuk en droogheid van de mond en huid. [38]

Ook bij patiënten met een acute HCV-infectie dient behandeling overwogen te worden, aangezien de kans op SVR aanzienlijk hoger is wanneer behandeling tijdens de acute fase van infectie wordt gestart. Een behandeling van 24 weken met peginterferonmonotherapie blijkt in meer dan 90% van de hivnegatieve patiënten met een acute HCV effectief, ongeacht het HCV-genotype waarmee de patiënt is geïnfecteerd. [39]

Hiv-co-infectie verlaagt de kans op een succesvolle HCV-behandeling. In slechts 20-30% van de hivpositieve patiënten met een chronische HCV-infectie van genotype 1 en 4 en 40-60% voor HCV-genotype 2 en 3 is 48 weken combinatietherapie met peginterferon en ribavirine effectief. [40] Ook bij hivpositieve patiënten leidt therapie in de acute fase van infectie tot betere resultaten, maar blijft het percentage geslaagde behandelingen lager dan bij hiv negatieven. De optimale duur van de behandeling is (nog) niet duidelijk, maar succespercentages van 80-90% werden geboekt na 24 weken behandeling met peginterferon en ribavirine. [41]

Sinds 2012 zijn in Nederland de eerste directe antivirale middelen voor de behandeling van HCV op de markt gekomen, telaprevir en boceprevir. Deze eerste generatie HCV-proteaseremmers zijn in Nederland momenteel alleen geregistreerd voor hivnegatieve patiënten met een HCV-genotype 1 infectie, en worden voorgeschreven als triple therapie in combinatie met peginterferon en ribavirine. Toevoegen van een proteaseremmer in het behandelingsregime verhoogt de kans op van 40-60% naar 70-80% in niet eerder behandelde patiënten. Voor een deel van deze patiënten wordt de behandelduur ook korter. Voor patiënten waarbij eerdere duo-therapie met peginterferon en ribavirine heeft gefaald, ligt ook de kans het virus definitief te klaren met triple therapie lager, voor slechts 30% van de eerdere nul-reponders (patiënten waarbij geen 2 log daling van de HCV virale load werd behaald na 12 weken peginterferon+ribavirine) blijkt triple therapie met een eerste generatie proteaseremmer succesvol. Triple therapie gaat gepaard met gelijksoortige bijwerkingen als duo-therapie, met vaak nog ernstigere anemie en in geval van telaprevir huidafwijkingen en jeuk, en dysgeusie in geval van boceprevir [42]. Naast deze eerste generatie proteaseremmers zijn er momenteel veel andere directe antivirale middelen in (vergevoerd stadium van) ontwikkeling, waaronder polymeraseremmers (bv: sofosbuvir), NS5A-remmers (bv ledipasvir) en tweede generatie proteaseremmers (bv faldaprevir). Deze middelen zijn werkzaam op meerdere of alle HCV-genotypen, en hoeven niet altijd in combinatie met peginterferon gebruikt te worden. Het is waarschijnlijk dat in de (nabije) toekomst de behandeling van HCV hierdoor effectiever, korter en wellicht met minder bijwerkingen gepaard zal gaan.

Voor patiënten met een gedecompenseerde levercirrose is momenteel een levertransplantatie de enige beschikbare behandeling. Het merendeel van de gevallen zal na levertransplantatie opnieuw een chronische hepatitis C ontwikkelen, die in 10-25% van de patiënten binnen 5-10 jaar na transplantatie leidt tot cirrose. Sterfte onder HCV-positieve transplantatiepatiënten is als gevolg van hernieuwde infectie dan ook hoger dan bij HCV-negatieve transplantatiepatiënten.

## **Immunisatie**

Er is nog geen hepatitis C-vaccin beschikbaar.

## Historie

Hepatitis C is de benaming voor het ziektebeeld dat ontstaat door infectie met het hepatitis C-virus (HCV). Overdracht van HCV vindt hoofdzakelijk plaats via bloed-bloedcontact, bijvoorbeeld door het delen van naalden tijdens injecterend drugsgebruik of blootstelling aan geïnficeerd bloed, bloedproducten of transplantaten. Sinds 2000 manifesteert HCV zich in toenemende mate als seksueel overdraagbare aandoening bij hivpositieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). HCV kan eveneens van moeder op kind worden overgedragen. Dit risico neemt aanzienlijk toe wanneer de moeder geïnficeerd is met hiv. Incidenteel worden ook heteroseksuele en huishoudelijke transmissie van HCV beschreven, maar de efficiëntie van deze transmissieroutes wordt laag verondersteld.

De acute fase van een HCV-infectie verloopt meestal zonder of met slechts milde aspecifieke klachten, zoals koorts, misselijkheid, griepigheid en buikpijn, maar soms ook met icterus. Bij 60-85% van de patiënten blijft het virus na infectie in het lichaam aanwezig, zij worden chronisch drager. Klinische complicaties van chronisch dragerschap ontwikkelen zich vaak pas tientallen jaren na infectie. Na 20 jaar ontstaat bij 6-25% van de chronisch geïnficeerde patiënten levercirrose. De diagnose hepatitis C wordt hierdoor veelal pas in een laat stadium gesteld, zodat de bron en route van infectie moeilijk te achterhalen zijn.

Vanaf 1992 wordt in Nederland elke bloeddonatie gecontroleerd op de aanwezigheid van HCV, en hiermee is de verspreiding van HCV via bloed en bloedproducten in Nederland gestopt.

Er bestaat geen serologische test die op basis van één bemonsterd tijdstip onderscheid kan maken tussen een acute en een chronische HCV-infectie. Ook op basis van klinische, virologische en immunologische gegevens is het moeilijk onderscheid te maken tussen acute HCV en opvlamming van een reeds bestaande chronische HCV.

## Literatuur

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
2. Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42:962-973.
3. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005; 436:933-938.
4. Laar TJ van de, Pybus O, Bruisten M et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in hiv-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009; 136:1609-1617.
5. Mengshol JA, Golden-Mason L, Rosen HR. Mechanisms of disease: HCV-induced liver injury. *Nature Clinical Practise Gastroenterology and Hepatology* 2007; 4:622-634.
6. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S35-S46.
7. Vogel M, Deterding K, Wiegand J et al. Initial presentation of acute HCV infection among HIV-negative and HIV-positive individuals. Experience from 2 large German Networks on the study of acute HCV infection. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:317-319.
8. Micallef JM, Kaldor JM, Dore G. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis* 2006; 13:34-41.
9. Laar TJ van de, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24:1799-1812.

10. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M et al. HBV superinfection in HBV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with eradication of HCV. *Hepatology* 2009; 49:1090-1097.
11. Alric L, Fort M, Izopet J et al. Study of host- and virus related factors associated with spontaneous hepatitis C virus clearance. *Tissue Antigens* 2000; 56:154-158
12. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798-801.
13. Laar TJ van de, Molenkamp R, van den berg CH et al. Frequent HCV reinfection and superinfection in a cohort of injecting drug users in Amsterdam. *Journal of Hepatology* 2009; 51:667-674.
14. Osburn WO, Fisher BE, Dowd KA et al. Spontaneous clearance of primary HCV infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology* 2010; 138:315-324.
15. Thomson E, Nastouli E, Main J et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 49:1051-1060.
16. Laar TJ van de, Koppelman MH, Bij AK van der et al. Diversity and origin of hepatitis C virus infection among unpaid blood donors in the Netherlands. *Transfusion* 2006; 46:1719-1728.
17. Schneeberger PM, Keur I, Loon AM van et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 182:1291-1299.
18. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *Journal of Hepatology* 2006; 45:607-616.
19. Berg CH van den, Smit C, Bakker M et al. Major decline of hepatitis C incidence rates over two decades in a cohort of drug users. *European Journal of Epidemiology* 2007; 22:183-193
20. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C et al. Non-injecting drug use and hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 89:1-12
21. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O et al. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2006; 13:775-782.
22. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal hiv coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1123-1113.
23. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S99-S105.
24. Frederick T, Burian P, Terrault N et al. Factors associated with prevalent hepatitis C infection among HIV-infected women with no reported history of injection drug use the Women's Interagency HIV study (WIHS). *AIDS Patient Care and STDs* 2009; 23:915-923.
25. Danta M, Brown D, Bhagani S et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in hiv-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007; 21:983-991.
26. Urbanus AT, Laar TJ van de, Stolte IG et al. Hepatitis C virus infections among hiv infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009; 23:F1-F7.
27. Jin F, Prestage GP, Matthews G et al. Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: data from two cohorts of HIV-negative and HIV-positive men in Sydney, Australia. *Sexually Transmitted Infections* 2010; 86:25-28.
28. Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Mikhail NN et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Hepatology* 2005; 42: 683-687. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology* 2010; 138:315-324.
29. Corey K, Servos J, Casson D et al. Pilot study of postexposure prophylaxis for hepatitis C virus in healthcare workers. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009; 30:1000-1005.
30. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355:887-891.



31. Wiesse M, Grüngreiff K, Güthoff W et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25 year multicenter study. *Journal of Hepatology* 2005; 43:590-598.
32. Coul E op de, Bosman A, Laar M van de. Surveillance van hepatitis C in Nederland, 1992-2002. Aangiftesysteem voor HCV moet beter. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 9:323-327.
33. Kroes ACM, Kaan JA, namens werkgroep klinische virologie. Nieuw meldingsbeleid voor hepatitis C schiet zijn doel voorbij. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 12:433-434.
34. Kok A, Zuure FR, Weegink CJ et al. Hepatitis C in Nederland: schaarse gegevens over actuele prevalentie en de noodzaak van epidemiologisch onderzoek en innovatieve opsporingsmethoden. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2007;151:2367-2371.
35. Berg CH van den, Smit C, Brussel G van et al. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007; 102:1454-1462
36. Berg CH van den, Laar TJ van de, Kok A et al. Never-injected, but hepatitis C virus-infected: a study among self-declared never-injecting drug users from the Amsterdam Cohort Studies. *Journal of Viral Hepatitis* 2009; 16: 568-577.
37. Koot B, Benninga M, Weegink C, Peters M. De behandeling van kinderen met chronische hepatitis C. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2005; 149:832-835.
38. Bruijne J de, Buster EH, Gelderblom HC et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. *Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66:311-322.
39. Matthews GV, Hellard M, Haber P et al. Characteristics and treatment outcomes among hiv-infected individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:650-658.
40. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in hiv-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 23:2839-2848.
41. Piroth L, Larsen C, Biquet C et al. Treatment of acute hepatitis C in hiv-infected patients: the HEPAIG study. *Hepatology* 2010; 52:1915-1921.
42. Takkenberg B, Bruijne J de, Weegink C et al. Novel therapies in hepatitis B and C. *Current Gastroenterology Reports* 2008; 10:81-90.
43. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2000; 7:7-8.
44. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus / hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23:512-520.
45. Hernandez B, Pharm D, Noelle K et al. Hepatitis C performance measure on hepatitis A and B vaccination: missed opportunities? *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:1961-1967.
46. Laar TJ, van de, Paxton WA, Zorgdrager F et al. Sexual transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: a series of case reports. *Sex Transm. Dis* 2011; 38: 102-104.
47. Urbanus AT, van de Laar TJ, van den Hoek A et al. Hepatitis C in the general population of various ethnic origins living in the Netherlands: should non-western migrants be screened. *J Hepatol* 2011; 55: 1207-1214.