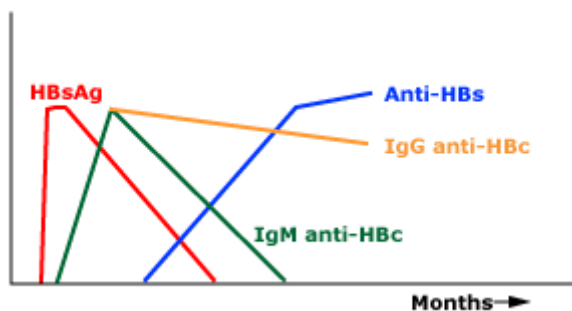


Hepatitis B

Het hepatitis B virus (HBV) is een DNA virus dat behoort tot de hepaDNA-viridae. Er bestaat geen verwantschap met hepatitis A virus en hepatitis C virus. De incubatieperiode duurt 4 weken tot 6 maanden (meestal 2-3 maanden) en is afhankelijk van de hoeveelheid virus in het inoculum, de besmettingsweg en gastheerfactoren zoals immuniteit. Bij 90% van de volwassenen en 60% van de kinderen verloopt een acute infectie asymptomatisch. Indien na een infectie een HBsAg seroconversie optreedt (aHBs verschijnt en HBsAg verdwijnt) is er sprake van levenslange immuniteit. Bij onderdrukking van de immuniteit (chemotherapie, beenmergtransplantatie, immuunsuppressie) blijft reactivatie echter mogelijk. (1)

Acute hepatitis B is een meldingsplichtige ziekte.



Chronische hepatitis B

Men spreekt van chronische hepatitis B indien HBsAg langer dan 6 maanden in het serum aantoonbaar blijft.

Het risico op chronische infectie varieert van 90% bij pasgeborenen, tot 25-30% bij kinderen < 5 jaar, tot <5% bij volwassenen. Bij 15-25% van de patiënten met chronische HBV ontstaat levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom na 5 tot 25 jaar. (1)

Een chronische infectie kan onder verschillende vormen voorkomen:

- In de *immunoactieve fase* is er hoog HBV-DNA, gestegen transaminasen en zijn er symptomen. Deze fase kan eindigen met de seroconversie van HBeAg naar anti-HBe.
- In de *immunotolerante fase* zijn HBV-DNA en HBeAg duidelijk aantoonbaar, transaminasen zijn meestal normaal.
- In de *laag- of niet-replicatieve fase* is er HBeAg seroconversie opgetreden en is anti-HBe detecteerbaar, transaminasen zijn normaal en HBV-DNA is laag. Het is wel belangrijk deze te onderscheiden van HBV pre³core³mutanten, die geen HBeAg kunnen aanmaken. Deze

patiënten zijn HBeAg negatief, maar hebben wel hoge concentraties circulerend HBV-DNA.
(1, 4)

Normale transaminasen wijzen dus niet noodzakelijk op een lage HBV-DNA concentratie!

HBeAg negatieve patiënten met een normale ALT (GPT) en niet-detecteerbare HBV DNA ($<10^5$ copies/mL) worden inactieve dragers (*inactive carrier state*) genoemd. Deze patiënten hebben een goede prognose en antivirale therapie is niet nodig en ook niet werkzaam. Het is aanbevolen dat deze patiënten gedurende het eerste jaar 3-maandelijks ALT en HBV DNA testen krijgen, om accuraat te kunnen differentiëren tussen inactief dragerschap en chronische HBV infectie met fluctuerende ALT en HBV DNA levels. Na dit eerste jaar blijft monitoring nodig, maar minder frequent. Inactieve dragers zijn echter nog steeds potentieel besmettelijk en vaccinatie van partners en huisgenoten en immunisatie van elke pasgeborene zijn dus noodzakelijk. (2,4)

Bij chronische HBV ontstaat bij 15-25% van de patiënten na 5 tot 25 jaar loevercirrose of hepatocellulair carcinoom. (1) Blijvend hoge concentraties HBV DNA zijn geassocieerd met een verhoogd risico hierop.(2) Patiënten van Aziatische origine dienen meer van nabij opgevolgd te worden, zeker indien ze een hoge viremie hebben omdat ze een duidelijk verhoogd risico hebben op verwikkeld leverlijden. (4)

Besmettelijkheid

Er is geen dierlijk reservoir. Overdracht kan via bloed, transplantatieweefsel, sperma, vaginaal vocht. De concentratie in serum is 1000x hoger dan in andere lichaamsvochten. Maar ook in speeksel, zweet, tranen, moedermelk, urine en faeces zijn lage concentraties HBV kunnen aangetoond worden. Als de viral load in serum zeer hoog is, kan ook de concentratie in speeksel voldoende hoog zijn om overdracht van het virus mogelijk te maken, speeksel vermengd met bloed leidt dan ook vaker tot besmetting. (1)

Een geïnfecteerde patiënt is besmettelijk vanaf ongeveer 6 weken vóór het begin van de klachten, tijdens de ziekteverschijnselen en tot het verdwijnen van HBsAg en het verschijnen van aHBs. Buiten het lichaam, op kamertemperatuur (vb op besmette naald) blijft HBV nog infectieus gedurende 7 dagen. (1)

Indien HBsAg verdwijnt en anti-HBs verschijnt, wordt de patiënt als niet meer besmettelijk beschouwd. (1)

Vaccinatie

Vaccinatie tegen hepatitis B is opgenomen in de basisvaccinatie van de zuigelingen en sinds 2012 is dit enkel nog aan zuigelingen op 8, 12 en 16 weken en een boostervaccin op 15 maanden, onder de vorm van een hexavalent vaccin.

Tot de leeftijd van 18 jaar worden inhaalvaccinaties gratis ter beschikking gesteld door de Vlaamse Overheid.

Voor volwassenen is vaccinatie tegen HBV niet gratis, tenzij voor bepaalde werknemers in het kader van het Fonds Voor Beroepsziekten en voor bepaalde patiëntengroepen (hemofiliepatiënten, hemodialysepatiënten, familieleden van HBeAg positieve patiënten, ...) (2)

Reizigers naar endemisch gebied, maar ook mannelijke homoseksuelen, prostituées, druggebruikers, personen waarbij SOA wordt gediagnosticeerd, personen met chronisch leverlijden en diabetes worden ook aanbevolen zich te vaccineren tegen HBV. (3)

Voor vaccinatie van volwassenen wordt serologische antistoffencontrole aanbevolen en dit 1 à 3 maanden na de volledige primovaccinatie. Indien de titer > 10IU/L bedraagt, beschouwt men de persoon als levenslang beschermd, ook indien de titer later onder de 10IU/L zou zakken. Indien de titer < 10IU/L bedraagt 1 à 3 maanden na de primovaccinatie wordt de persoon als non-responder beschouwd (5 à 10%). Een hervaccinatieschema wordt aangeraden, eventueel 2 gelijktijdig toegediende dosissen (één in de linker en één in de rechter M. deltoïdes). (1,3,5)

Na een geslaagde vaccinatie zijn enkel anti-HBs antistoffen aantoonbaar, terwijl bij een natuurlijke immuniteit (door het doormaken van de ziekte) zowel anti-HBs als anti-HBc antistoffen aantoonbaar zijn. Kort na een vaccinatie kan HBsAg tijdelijk in lage concentratie aangetoond worden in het bloed.

Serologische markers

HBV surface antigen en antistof

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) is de belangrijkste serologische marker voor een HBV infectie. HBsAg verschijnt 1 tot 10 weken (meestal na 4-6 weken) na de blootstelling aan HBV, nog voor de eerste symptomen of stijging van transaminasen optreden.(1,2)

HBsAg verdwijnt 4 tot 6 maanden na een acute HBV infectie. Het persisteren van HBsAg langer dan 6 maanden impliceert chronische infectie. (2)

Het verdwijnen van HBsAg wordt gevolgd door het verschijnen van antistoffen tegen het HBV surface antigen (anti-HBs). In sommige patiënten is er echter een window fase tussen het verdwijnen van HBsAg en het verschijnen van anti-HBs, dit kan variëren van enkele weken tot maanden. Het gelijktijdig voorkomen van HBsAg en anti-HBs komt voor in 24% van de HBsAg positieve patiënten. (2)

Een positieve HBsAg in het bloed kan te wijten zijn aan:

- Acute of chronische infectie
- Recente vaccinatie (lage indexwaarde)
- Carry-over in het labo van een zeer sterk positief staal (lage indexwaarde).

Vandaar dat bij lage indexwaarden of bij twijfel steeds wordt aanbevolen een controlestaal te nemen.

Recent zijn we in het MCH labo overschakeld naar een nieuw anti-HBs reagens, waarbij de gevonden waarden (IU/mL) iets hoger liggen. Dit is door de producent (Abbott) aangepast omdat het beter overeenstemt met de WHO International Reference Preparation (2008).

HBV core antigen en antistof

Hepatitis B core antigen (HBcAg) is een intracellulair antigen in geïnfecteerde hepatocyten en is niet in serum detecteerbaar. Antistoffen tegen HBcAg (anti-HBc) verschijnen in de loop van de infectie. Tijdens acute HBV gaat het vooral om IgM type antistoffen. IgM antistoffen kunnen anderzijds tot 2 jaar na een acute infectie circuleren, en titers kunnen ook stijgen tijdens een opflakking van chronische infectie, vandaar dat aHBc IgM onvoldoende specifiek zijn om acute van chronische infectie te onderscheiden. (2)

De assay die in het MCH gebruikt wordt detecteert zowel IgM als IgG.

Het geïsoleerd voorkomen van anti-HBc kan aan volgende oorzaken te wijten zijn:

- Window fase tussen verdwijnen van HBsAg en verschijnen van anti-HBs in acute infectie
- Zeer oude doorgemaakte infectie waarbij anti-HBs onder detectielimiet is gezakt
- Langbestaande chronische HBV waarbij HBsAg onder de detectielimiet is gezakt.
- Vals-positieve anti-HBc (2)

De klinische betekenis van geïsoleerde anti-HBc is onduidelijk. Bij een aantal van deze patiënten zou nog HBV-DNA in de levercellen of zelfs in het serum aantoonbaar zijn. Deze conditie wordt 'occulte' HBV infectie genoemd. Anderzijds gaat het vermoedelijk ook frequent om vals-positieve resultaten. Herhaling van anti-HBc, HBsAg, anti-HBe en anti-HBs is in dit geval aan te raden. Indien er tekenen zijn van acute hepatitis of recente blootstelling aan HBV dan is de specifieke detectie van anti-HBc IgM aangewezen. Indien er evidentie is voor chronisch leverlijden is een HBV DNA test aangewezen. (2,4)

HBV e antigen en antistof

HBV e antigen (HBeAg) wordt beschouwd als een marker voor de HBV replicatie en infectiviteit. De aanwezigheid van HBeAg is meestal geassocieerd met hoge concentraties van HBV DNA. Seroconversie vindt plaats als antistoffen tegen HBeAg (anti-HBe) verschijnen en HBeAg verdwijnt.

Moleculaire markers

HBV DNA verdwijnt normaal na een acute infectie, maar kan in sommige gevallen nog jaren detecteerbaar blijven. Dit suggereert dat het virus persisteert maar wel onder controle blijft door het immuunsysteem. (2,4)

In chronische HBV is HBV DNA in veel hogere concentratie aanwezig bij HBeAg positieve patiënten, seroconversie van HBeAg naar anti-HBe gaat gepaard met een forse daling van HBV DNA. Er is echter geen cutoff van HBV DNA voor de seroconversie van HBeAg naar anti-HBe.(2)

Wel wordt een cutoff van 10^5 copies/mL gehanteerd om onderscheid te maken tussen inactieve dragers en chronische HBV. Sommige auteurs pleiten voor een nog lagere cutoff van 10^4 copies/mL. (2,4)

HBV DNA is terugbetaald door de ziekteverzekering in volgende indicaties (artikel 24bis uit de nomenclatuur):

- Voor start behandeling chronische HBsAg positieve patiënten. Eenmaal, behalve tijdens het eerste jaar maximum driemaal
- Opvolging behandeling chronische HBsAg positieve patiënten. Maximum tweemaal per jaar.
- Bij heropflakking chronische HBsAg positieve patiënten, gebaseerd op abnormale levertesten. Maximum tweemaal per jaar.

HBV DNA wordt bij voorkeur op EDTA bepaald, maar kan eventueel ook op serum. Dit wordt doorgestuurd naar UZ Gasthuisberg en een aanvraag moet steeds vergezeld zijn van een speciaal daartoe ingevuld aanvraagformulier, waarop de van toepassing zijnde indicatie (zoals hierboven beschreven) aangeduid is. Op onze website www.medischcentrumhuisartsen.be, onder Labo – Onderzoek aanvragen, zijn deze aanvraagformulieren terug te vinden.

Referenties

1. Richtlijnen Infectieziektebestrijding Vlaanderen – Hepatitis B, april 2013
2. UpToDate – Diagnosis of hepatitis B virus infection, februari 2015
3. Advies Hoge Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen Hepatitis B, 2013
4. Hoe inactief is de leverziekte bij hepatitis B-“surface”-antigeenpositieve patiënten met normale transaminasen? 2007, Fevery J, Vanfleteren L., Dockx S, Perez-Gutierrez N, Nevens F., Tijdschr. Voor Geneeskunde, 63;12:549-555
5. UpToDate – Hepatitis B virus vaccination, augustus 2015

Heidi Castryck, Johan Fevery, Britt Van Meensel