

Opsporen van patiënten met chronische virushepatitis

Annika G. Spruijt, Kasper R. Wilting, Glen D. Mithoe en Wim J.M. Niessen  **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D511

- DOEL** Het effect onderzoeken van een interventie waarbij medisch-microbiologische laboratoria huisartsen schriftelijk attenderen op patiënten met chronische hepatitis B of C in hun praktijk, met de aansporing om die opnieuw onder medische controle te brengen nu de behandelingsmogelijkheden zijn verbeterd en de richtlijnen aangepast.
- OPZET** Descriptief, prospectief onderzoek.
- METHODE** Geïnccludeerd werden alle patiënten bij wie in de periode 2003-2013 hepatitis B of C was vastgesteld op aanvraag van de huisarts en voor wie nooit diagnostiek door een internist, infectioloog of mdl-arts was aangevraagd. De aanvrager ontving een brief met het advies de diagnose te bevestigen en de patiënt bij positieve uitslag naar een hepatitiscentrum te verwijzen. Indien er geen reactie kwam of de betrokken hulpverlener niet de actuele huisarts bleek, werd een herinneringsbrief gestuurd.
- RESULTATEN** In eerste instantie werden er 515 brieven verstuurd; de uiteindelijke respons na herinnering was 362 (70%). Van deze 362 patiënten hadden er 69 (19%) alsnog een indicatie voor verwijzing en werden er 45 (12%) verwezen naar een hepatitiscentrum.
- CONCLUSIE** De interventie is succesvol, goed uitvoerbaar en relatief simpel.

De afgelopen jaren zijn de therapeutische mogelijkheden voor chronische infecties met het hepatitis B- en C-virus (HBV en HCV) aanzienlijk verbeterd door de introductie van nieuwe antivirale middelen. Bij het merendeel van de patiënten met een HCV-infectie leiden 'direct-acting antivirals' (DAA's) tot een 'sustained viral response', dat wil zeggen genezing.¹ Bij een HBV-infectie induceren nucleosideanalogen bij meer dan 90% van de patiënten een inactieve fase.^{2,3} Meer patiënten dan voorheen komen in aanmerking voor een behandeling die mogelijk levensreddend is. Bij 6% van de patiënten met een onbehandelde HBV-infectie ontstaat levercirrose, wat de toch al verhoogde kans op hepatocellulair carcinoom vergroot naar 2-6% per jaar.^{4,5} Voor patiënten met een chronische HCV-infectie en levercirrose is, in Europa, de kans op het ontstaan van hepatocellulair carcinoom 3-4% per jaar.⁶ De schattingen van het risico op levercirrose bij hepatitis C lopen sterk uiteen, van 6-25% in 20 jaar.⁷ Naast de kans op complicaties reduceert behandeling ook de kans op transmissie.

Er zijn aanwijzingen dat patiënten die ooit gediagnosticeerd zijn en die volgens nieuwe inzichten recht zouden hebben op een behandeling, deze niet krijgen; sommige patiënten zijn ook niet meer onder medische controle.⁸ In een onderzoek onder 30 patiënten die in 2008-2011 gemeld waren bij GGD Groningen met een eerste diagnose 'chronische hepatitis B' bleek dat er 7 niet en 4 niet meer onder medische controle waren.⁹ Onderzoek van de Rotterdamse GGD liet zien dat van de 70 patiënten die de GGD naar de huisarts had gestuurd omdat ze voldeden aan de verwijzingscriteria van de NHG-Standaard 'Virushepatitis en andere leveraandoeningen', er 54 de

GGD Groningen, afd. Medische Milieukunde en Infectieziektebestrijding

A.G. Spruijt, MSc, arts; drs. W.J.M. Niessen, arts maatschappij en gezondheid, infectieziekten.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen.

K.R. Wilting, MSc, internist-infectioloog.

Certe Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen.

drs. G.D. Mithoe, arts-microbioloog.

Contactpersoon: drs. W.J.M. Niessen
(wim.niessen@ggd.groningen.nl)

huisarts daadwerkelijk hadden bezocht, 51 werden verwezen en 45 uiteindelijk bij een specialist onder behandeling kwamen.¹⁰ In Arnhem bleek dat 30% van de patiënten met een chronische HBV- of HCV-infectie niet in zorg was.¹¹ In een onderzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum uit 2015 bleek dat van de 393 patiënten bij wie specialisten anti-HCV-antistoffen hadden aangetroffen, er nog 255 (65%) in zorg waren, 59 (15%) waren overleden en 79 (20%) een onbekende status hadden.¹² Uit pilotonderzoek kwam naar voren dat voor 6-18 van de laatstgenoemde 79 patiënten een hernieuwde verwijzing geïndiceerd was.

Redenen die genoemd werden voor het ontbreken van medische zorg waren divers: niet aangeboden aan patiënt, peginterferonbehandeling afgebroken vanwege bijwerkingen, niet meer nodig volgens de NHG-standaard of te duur, aan behandeling onttrokken, HCV-antistoffen gevonden in zwangerschapsscreening of bij vaccinatiecampagne en daarna niet vervolgd.^{8,9}

Doel van het in dit artikel beschreven onderzoek was de medische controle en behandeling van patiënten met een eerder gediagnosticeerde chronische HBV- of HCV-infectie te verbeteren. De NHG-standaard 'Virushepatitis en andere leveraandoeningen' zoals die luidde ten tijde van het onderzoek, adviseerde om alle patiënten met een chronische HCV-infectie naar de specialist te verwijzen, en patiënten met een chronische HBV-infectie alleen te verwijzen als naast het hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) in het bloed ook het HBe-antigeen (HBeAg) aangetroffen werd of de ALAT-concentratie verhoogd was.¹³ De huisarts moest de patiënt 3 jaar lang hierop controleren, daarna kon betrokkene uit controle ontslagen worden. Ten tijde van het onderzoek werd gewerkt aan de herziening van de NHG-standaard, die in 2016 is verschenen. Vanwege nieuwe inzichten en nieuwe therapeutische mogelijkheden is in deze herziening het beleid bij hepatitis B aangepast en wordt nu levenslange controle geadviseerd.

Elk jaar, ook na de eerste 3 jaar, ontwikkelt 6% van de HBV-patiënten levercirrose. Als men alleen HBeAg en ALAT bepaalt, mist men bij 5% van de patiënten de diagnose 'actieve hepatitis' die een grote kans op het ontstaan van cirrose oplevert en waarvoor behandeling dus geïndiceerd is.¹⁴ Ook is gebleken dat de kans op hepatocellulair carcinoom verschilt voor hepatitispatiënten van verschillende etnische herkomst.¹⁵ Om de genoemde redenen hebben wij er tijdens ons onderzoek voor gekozen alle patiënten met een chronische HBV- of HCV-infectie te verwijzen naar een erkend hepatitiscentrum, voor zover dat niet al was gedaan. Volgens richtlijnen van de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen mogen hepatitis B en C alleen in erkende hepatitiscentra behan-

deld worden. De behandelrichtlijn voor hepatitis B van laatstgenoemde vereniging laat overigens de mogelijkheid open patiënten met een niet-actieve infectie voor controle terug te verwijzen naar de huisarts.¹⁵

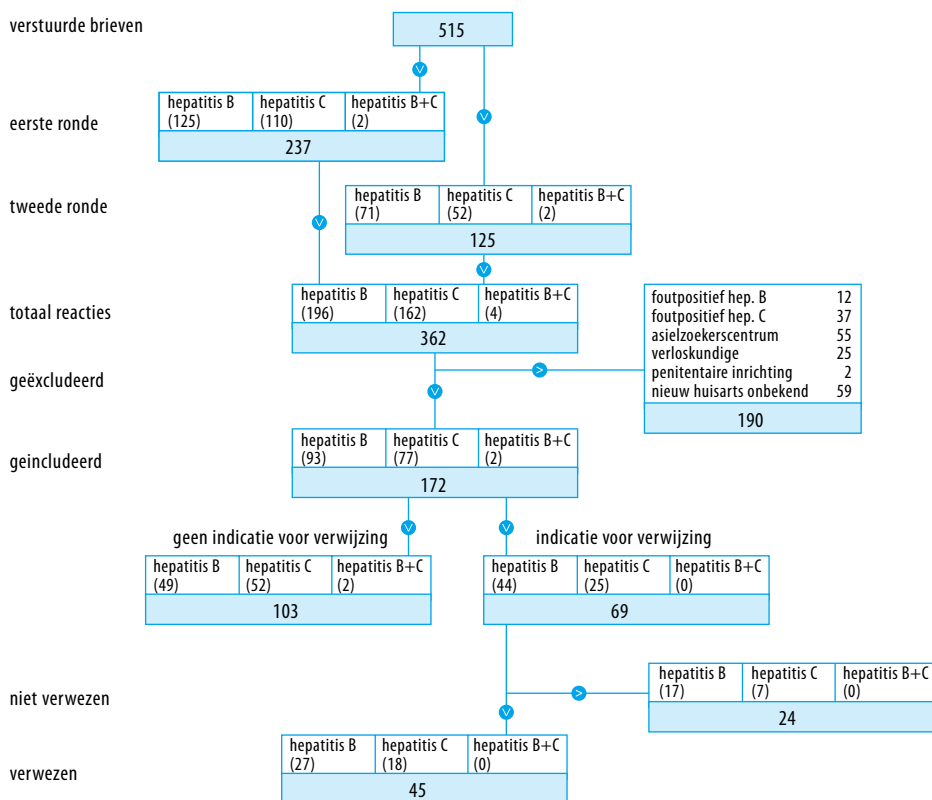
Onze vraagstelling was driedelig: (a) hoe groot is het aantal patiënten met een chronische HBV- of HCV-infectie dat, na een brief aan de huisarts waarin dit geadviseerd wordt, alsnog naar een hepatitiscentrum verwezen wordt? (b) heeft het sturen van een herinneringsbrief aan de huisarts nog een positief effect? (c) welk percentage van degenen die verwezen zijn, bezoekt ook daadwerkelijk het hepatitiscentrum?

METHODE

Het medisch-microbiologisch laboratorium van het UMCG en het Certe laboratorium voor infectieziekten selecteerden alle patiënten uit Drenthe en Groningen bij wie in de periode 1 januari 2003-1 januari 2013 HBV of HCV was aangetoond met bloedonderzoek, aangevraagd door huisartsen of verloskundigen. Beide laboratoria samen verrichten vrijwel alle diagnostiek in beide provincies. Het criterium voor de aanwezigheid van HBV was een positieve test op HBsAg, geconfirmeerd; het criterium voor de aanwezigheid van HCV was een positieve test op anti-HCV-antistof met een positieve confirmatieblot. Hoewel volgens de richtlijnen ook HCV-RNA moet zijn aangetoond, hebben wij deze eis niet opgenomen in de selectiecriteria omdat de laboratoria deze bepaling niet routinematig uitvoeren bij positieve hepatitis C-serologie, maar enkel op aanvraag. Uitgesloten werden patiënten voor wie het bloedonderzoek ook was aangevraagd door een mdl-arts, een infectioloog of een internist; we gingen ervan uit dat in dat geval de medische controle en eventuele behandeling gewaarborgd waren.

In 2015 kregen de aanvragers van de geïnccludeerde patiënten een brief van het betrokken laboratorium waarin de behandelaar gevraagd werd de serologische gegevens te controleren en bij twijfel over de diagnose het laboratoriumonderzoek te herhalen. Geadviseerd werd de patiënt bij aanwezigheid van een chronische HBV- of HCV-infectie te verwijzen naar een erkend hepatitiscentrum. De laboratoria stuurden een tweede brief wanneer een aanvrager niet reageerde, wanneer een patiënt van huisarts veranderd was en diens adres was doorgegeven door de oude huisarts, en wanneer de eerste aanvraag gedaan was door een verloskundige en deze het adres van de huisarts doorgaf.

Aan de huisartsen werd ook gevraagd een evaluatieformulier in te vullen met vragen over de diagnose, de verwijzing naar de specialist en de reden om al dan niet te verwijzen, en dit formulier op te sturen naar de GGD. In



FIGUUR Stroomdiagram van een prospectief onderzoek onder 515 patiënten in Groningen en Drenthe, bij wie in de periode 2003-2013 met bloedonderzoek een hepatitis B- of C-infectie was vastgesteld en die door de huisarts niet eerder waren verwezen naar een internist, infectioloog of mdl-arts.

onze resultaten zijn alleen die patiënten opgenomen over wie de GGD een evaluatieformulier ontving.

RESULTATEN

In de eerste ronde verstuurden de laboratoria 515 brieven; hierop ontvingen ze 237 reacties (46%). De herinneringsbrief leverde nog eens 125 reacties op (24%), wat de totale respons op 362 brengt (70%). Van deze 362 patiënten hadden er 196 hepatitis B, 162 hepatitis C en 4 zowel hepatitis B als C (figuur).

Wij excludeerden patiënten met een foutpositieve testuitslag, bij wie de anti-HBc-blot of de hepatitis B-confirmatietest negatief bleek, en patiënten die om een andere reden ten onrechte in de selectie terechtgekomen waren. Andere patiënten vielen af omdat de aanvrager destijds tijdelijk verantwoordelijk was en we de nieuwe huisarts niet konden opsporen. De meeste patiënten uit deze groep verbleven ten tijde van de aanvraag in een asielzoekerscentrum of een penitentiaire inrichting, of de test was aangevraagd door een verloskundige die niet kon achterhalen wie de huisarts was. Uiteindelijk werden

172 patiënten opnieuw getest, van wie 93 met een HBV-infectie, 77 met een HCV-infectie en 2 met zowel een HBV- als een HCV-infectie (zie figuur 1). Van deze patiënten was 55% man en hun gemiddelde leeftijd was 51 jaar (tabel 1).

Na onze interventie bleek dat 103 patiënten (59,9%) geen indicatie hadden voor verwijzing; tabel 2 geeft aan om welke redenen. Van de 69 patiënten (40,1%) bij wie verwijzing wél geïndiceerd was, werden er 45 (26,2%) naar een hepatitiscentrum verwezen; bij 19 patiënten (11%) gebeurde dat na de herinneringsbrief. Alle 31 patiënten die verwezen werden naar het hepatitiscentrum van het UMCG, zijn op het centrum in behandeling gekomen; van de overige 14 is dat niet bekend, omdat zij werden verwezen naar een hepatitiscentrum buiten de regio of naar een hepatitiscentrum binnen de regio dat hun gegevens niet paraat had. Voor de 24 wel geïndiceerde maar niet verwezen patiënten voerden de huisartsen valide redenen aan, zoals 'ernstig ziek', 'dement', 'onder jaarlijkse controle van huisarts conform vigerende NHG-standaard', 'onstabiel verslaafd' en 'geen contact met patiënt te krijgen'.

TABEL 1 Geslacht en leeftijd van 172 patiënten uit Groningen en Drenthe bij wie in de periode 2003-2013 met bloedonderzoek een HBV- of HCV-infectie was vastgesteld maar die niet waren verwezen naar een internist, infectioloog of mdl-arts

kenmerk	hepatitis B	hepatitis C	hepatitis B+C	totaal
geslacht, n				
man	49	43	2	94
vrouw	41	32	0	73
niet aangegeven	3	2	0	5
totaal	93	77	2	172
leeftijd, jaren (uitersten)	47 (23-74)	55 (24-90)	60 (55-66)	51 (23-90)

Het percentage verwijzingen veranderde nauwelijks door de jaren heen: van de 51 gediagnosticeerden in 2003-2007 werden er 13 (25%) verwezen, van de 82 gediagnosticeerden in 2008-2012 werden er 22 (27%) verwezen. Van 39 patiënten was het jaar van diagnose niet bekend.

BESCHOUWING

De herinneringsbrief van de laboratoria leidde ertoe dat 9% van de HBV- of HCV-positieve patiënten (45/515) alsnog verwezen werd, of 12,4% van de respons (45/362). Het is ons niet bekend of ook niet-responderende patiënten verwezen hebben, dus de aantallen kunnen in werkelijkheid hoger zijn. Van de 69 patiënten die daadwerkelijk een indicatie hadden, is 65% verwezen (45/69); bij 45% van hen (19/45) gebeurde dat pas naar aanleiding van de tweede brief.

Er zijn geen aanwijzingen dat het rendement van de interventie toe- of afneemt met de tijd die is verstreken sinds de diagnose; het lijkt dus zinvol ook diagnoses uit eerdere jaren te achterhalen. Door de interventie van de laboratoria is een substantieel deel van de eerder gediagnosticeerde patiënten alsnog onder controle gekomen en zo nodig behandeld. Een aantal patiënten en huisartsen liet de artsen-microbiologen en de GGD weten dat zij de interventie waardeerden; we ontvingen geen negatieve reacties.

CONSEQUENTIES VOOR DE PRAKTIJK

In hoeverre deze interventie ook in andere regio's uitvoerbaar is, hangt vooral af van de logistieke mogelijkheden. Met de huidige ICT-systemen kunnen medisch-microbiologische laboratoria de in aanmerking komende patiënten goed selecteren. De interventie brengt extra werk met zich mee, maar naarmate men strengere selec-

tiecriteria aanhoudt, zal het aandeel ten onrechte benaderde patiënten wellicht lager zijn en daarmee het succespercentage hoger. Ook het opsporen van non-responders en het verzenden van herinneringsbrieven kan bewerkelijk zijn.

Artsen-microbiologen mogen vanuit hun functie als medebehandelaars aanvragers van diagnostiek gericht adviseren; dit geeft een juridische basis aan de interventie.⁸ Er moet wel een protocol zijn waarin de acties, de procedure en de te behalen gezondheidswinst beschreven zijn.

De GGD kan binnen haar opdracht tot het leggen van verbinding tussen curatie en preventie samenwerken met de laboratoria en ondersteuning bieden. De Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst stelt juridische beperkingen aan het zelfstandig benaderen van huisartsen door de GGD met betrekking tot individuele patiënten.⁸ Omdat alleen chronische hepatitis B meldingsplichtig is, beschikt de GGD niet over meldingsdossiers van patiënten met chronische hepatitis C en kan zij de huisarts alleen benaderen voor patiënten die hepatitis B of gecombineerde hepatitis B en C hebben gehad. Bovendien mogen meldingsgegevens 5 jaar bewaard worden en patiëntendossiers 15 jaar, dus de GGD kan alleen handelen op basis van meldingen van chronische hepatitis B van de laatste 5 jaar of indien er een patiëntendossier bestaat voor zowel hepatitis B en C voor de laatste 15 jaar.

Er zijn ook andere methoden om patiënten op te sporen die uit het zicht van de gezondheidszorg zijn verdwenen: via de huisartsenregistraties, ziekenhuisregistraties of via het publiek. De 'Handreiking opsporing & herevaluatie' van het LCI noemt 7 andere projecten, van diverse opzet.⁸ Van 2 projecten is de uitkomst gerapporteerd: attentering van huisartsen door het medisch-microbiologisch laboratorium in Friesland bracht 30 van de 145 patiënten (25%) weer onder medische controle; een

TABEL 2 Patiënten uit een groep van 172 die in de periode 2003-2013 een hepatitis B- of hepatitis C-virusinfectie hadden gehad maar destijds niet waren verwezen naar de tweede lijn, bij wie in 2015 geen indicatie voor verwijzing meer werd gevonden

reden	hepatitis B	hepatitis C	hepatitis B+C	totaal
overleden	4	8	1	13
acute infectie genezen	4	0	0	4
chronische infectie geklaard	3	6	0	9
al eerder verwezen	38	38	1	77
totaal	49	52	2	103

project in een Arnhemse huisartsenpraktijk bereikte dit voor 10 van de 30 patiënten (30%).¹³ In het Friese project nam de arts-microbioloog actief telefonisch contact op met artsen die niet op een brief reageerden. Nabellen is arbeidsintensiever, maar lijkt ook effectiever dan alleen schriftelijk benaderen. De percentages in onze interventie zijn niet zonder meer vergelijkbaar met die in het Friese project (9 vs. 25%), omdat in Friesland geen meldingen door verloskundigen of uit asielzoekerscentra werden geïncorporeerd. De resultaten van het project in de huisartsenpraktijk doen vermoeden dat een interventie die rechtstreeks is geïnitieerd door de eigen huisarts zeker effectiever is; dat is ook plausibel.

AANBEVELINGEN

Afgezien van het heropsporen van bekende patiënten moeten GGD's ook alert zijn bij nieuwe meldingen van chronische hepatitis B of acute hepatitis C, zodat in de toekomst adequate medische controle en therapie gegarandeerd kunnen worden voor zoveel mogelijk patiënten. Voor de huisarts is alertheid geboden bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met een HBV- of HCV-infectie. De onlangs herziene NHG-standaard geeft daar thans adviezen voor.¹⁴ Elke patiënt met een chronische HCV-infectie moet verwezen worden naar een hepatitiscentrum. Een patiënt met een inactieve chronische HBV-infectie blijft levenslang onder medische controle, met halfjaarlijks een ALAT-bepaling en elke 3 jaar een HBsAg-bepaling. Een patiënt met een actieve HBV-infectie – ALAT verhoogd, HBeAg positief of HBV-DNA ≥ 2000 IU/ml – moet verwezen worden.

CONCLUSIE

Met het opsporen van patiënten met een chronische hepatitis B of C die niet meer in medische zorg zijn is duidelijke gezondheidswinst te bereiken, zowel individu-

- De behandelingsmogelijkheden voor hepatitis B en C zijn de laatste jaren sterk verbeterd.
- Veel patiënten met chronische hepatitis B of C zijn uit het zicht van de gezondheidszorg geraakt.
- Er is duidelijke gezondheidswinst te bereiken door patiënten met chronische hepatitis B of C op te sporen voor hernieuwde controle en, zo nodig, behandeling.
- In de registraties van medisch-microbiologische laboratoria kunnen patiënten met een HBV- en HCV-infectie relatief simpel worden geïdentificeerd.
- Laboratoria en GGD kunnen de huisarts attent maken op patiënten met een HBV- en HCV-infectie in hun praktijk; dit bevordert dat een relatief groot deel alsnog onder behandeling komt.

eel, in levensverwachting, als collectief, door het tegengaan van verspreiding. Door adequaat in te spelen op de sterk verbeterde therapeutische mogelijkheden kan voorkomen worden dat opnieuw een grote groep patiënten uit het zicht van de gezondheidszorg raakt. Nieuw opgespoorde patiënten met een chronische HBV-infectie moeten levenslang gecontroleerd en zo nodig behandeld worden. Patiënten met een chronische HCV-infectie moeten naar een hepatitiscentrum verwezen worden ter behandeling.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 6 juli 2016.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D414

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D414

LITERATUUR

- 1 Aronson SJ, Bruijine J de, Schinkel J, Weegink CJ, Valk M vd, W. Reesink HW. Nieuwe klasse medicijnen voor chronische hepatitis C. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;146:A3840.
- 2 Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 2008;359:1486-500.
- 3 Arends P, Jansen HLA. Behandelingsmogelijkheden van chronische hepatitis B. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2011;19(1):16-20.
- 4 Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut. 1991;32:294-8.
- 5 Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003;362:1473-83.
- 6 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004;127:302-6.
- 7 LCI-richtlijn hepatitis C. Bilthoven: LCI/RIVM; 2011.
- 8 Centrum voor Infectieziektebestrijding. Handreiking opsporing & herevaluatie van ooit gediagnosticeerden met chronische hepatitis B en C. Bilthoven: LCI/RIVM; 2016.
- 9 Niessen W, Broer J, Hagedoorn N, van de Berg A, Sprenger H, Berger M. Evaluatie van de zorg voor mensen met chronische hepatitis B in de provincie Groningen. Infectieziekten Bulletin 2014;25(3):64-86.
- 10 Mostert MC, Richardus JH, de Man RA. Evaluatie van de Rotterdamse richtlijn voor verwijzing bij chronische hepatitis B: verbetering mogelijk door een kortere verwijsketen en betere informatieverstrekking. Ned Tijdschr Geneeskd. 2003;147:159-63.
- 11 Richter CWT, Polling I, van Graaf L, et al. Retrieval of patients with chronic hepatitis B and C by intensifying regional collaboration, Arnhem region, The Netherlands. Vienna: EASL International Liver Congress; 2015.

- 12 Russcher A, Beneken Kolmer L, Vossen ACTM, van Hoek B, van Steenberghe JE. Retrieval of chronic hepatitis C infection in a tertiary medical center. Leiden: LUMC; 2015.
- 13 Van Geldrop WJ, Numans ME, Berg HF, van Putten AM, Scheele ME, Bouma M. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (tweede herziening). Huisarts Wet. 2007;50:666-81.
- 14 Veldhuijzen IK, Mostert MC, Niesters HGM, Richardus JH, de Man RA. Chronische hepatitis B-virus (HBV) infectie: bruikbaarheid van de combinatie HBeAg- en ALAT-bepaling als voorspeller van een hoog HBV-DNA niveau en voor verwijzing naar de 2e lijn voor eventuele antivirale behandeling. Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:1426-30.
- 15 Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie: Nieuwe inzichten 2012. Haarlem: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen; 2012.
- 16 NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (derde herziening). Huisarts Wet. 2016;59:108-19.