Follow-up van patiënten met Hepatitis C-virus in de huisartsenpraktijk

Ester Blomme, Universiteit Gent

Promotor: prof. dr. Anselme Derese, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Follow-up van patiënten met Hepatitis C-virus in de huisartsenpraktijk

HAIO: Ester Blomme, Universiteit Gent

Promotor: prof. dr. Anselme Derese, Universiteit Gent

Praktijkopleider: Trees Timmermans

Contactgegevens: Ester.Blomme@UGent.be

Context:
Hepatitis C is een infectieziekte die overgedragen wordt via bloed. De prevalentie in België wordt geschat op 0,87%. Een infectie met hepatitis verloopt dikwijls jarenlang symptoomloos en 75% van de geïnfecteerde patiënten wordt chronisch drager van het virus. Dit verhoogt de kans op leverfibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC). Een vaccin voor HCV (Hepatitis C Virus) bestaat nog niet. De snelle ontwikkelingen op het terrein van behandelingsopties en de recente uitbreiding van de terugbetalingscriteria voor specifieke medicatie voor HCV zorgen ervoor dat deze ziekte steeds beter aangepakt kan worden. De huisarts kan toezien op een vlotte doorverwijzing van patiënten naar de hepatoloog. Ook screening naar cirrose of HCC kan mee opgevolgd worden door de huisarts.

Onderzoeksvragen:
- Wat betekent goede opvolging van patiënten met Hepatitis C?
- Hoe gebeurt de opvolging van HCV-patiënten op dit moment in onze huisartsenpraktijk?
- Op welke vlakken zijn er tekortkomingen/beperkingen te merken in deze praktijk?
- Hoe kan de huidige follow-up verbeterd worden?

Methode:
Er werd gestart met een systematisch literatuuronderzoek naar goede opvolging van hepatitis C. Hieruit werden 14 aanbevelingen m.b.t. goede follow-up in de huisartsenpraktijk geformuleerd. Vervolgens gebeurde retrospectief dossieronderzoek van de patiënten met een gekende HCV-infectie in het Wijkgezondheidscentrum Botermarkt. Ten slotte werden de aanbevelingen getoetst aan de praktijk.

Resultaten:
In totaal gebeurde dossieronderzoek van 32 patiënten met HCV. Studie van de dossiers toont aan dat er geen uniforme aanpak is van patiënten met het virus. Bijna alle patiënten werden wel minstens één keer door de hepatoloog gezien. Relevante comorbiditeiten worden goed opgevolgd en er is grote aandacht voor HCV-patiënten met psychiatrische aandoeningen. Screening naar andere infectieziekten bij risicogroepen wordt evenwel soms vergeten. Ook gebeurt geen systematische vaccinatie tegen hepatitis A en B en wordt soms nog hepatotoxische medicatie voorgeschreven aan de gekende HCV-patiënten. De mate van voorlichting van de patiënt, en de mate waarin gepeild wordt naar andere risicofactoren voor leverlijden zoals alcoholgebruik, kan uit de dossiers niet afgeleid worden. Tot slot ontbreekt het in de dossiers soms aan een duidelijke planning voor verdere opvolging.

Conclusies:
Er bestaat geen praktijkgerichte richtlijn voor opvolging van patiënten met hepatitis C in de huisartsenpraktijk. Uit de literatuur komen wel een aantal aanbevelingen die bruikbaar zijn in de

eerste lijn. Afspraken om de follow-up te stroomlijnen, zoals duidelijke registratie, invoeren van planningen in dossiers… kunnen een eerste stap zijn op weg naar betere zorg voor de HCV-patiënten.

ICPC-codes: B17.1 “Acute hepatitis C” en B18.2 “Chronische hepatitis C”

Inhoudstafel

Abstract 3

Inhoudstafel 5

Inleiding en literatuuronderzoek 7

Pathofysiologie 7

Epidemiologie 8

Serologie 8

Diagnostiek 9

Behandeling 9

Kernproblemen 11

Rol van de huisarts 11

Keuze van het onderwerp 11

Doelstelling van het project 12

Onderzoeksmethode 13

Literatuuronderzoek 13

Dossierstudie 13

Resultaten 15

Selectie 15

Patiëntenkenmerken 15

Toetsing van de aanbevelingen met gegevens uit de dossiers 16

Discussie 21

BEPERKINGEN 22

STERKTES 22

VIDEOCONSULTATIES 22

TOEKOMST 22

Referenties 24

Bijlagen 26

Bijlage 1: Aanbevelingen voor follow-up van hepatitis C met niveau van bewijskracht volgens GRADE [5,10,11,13,14] 26

Bijlage 2: Goedgekeurd protocol 28

Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité 29

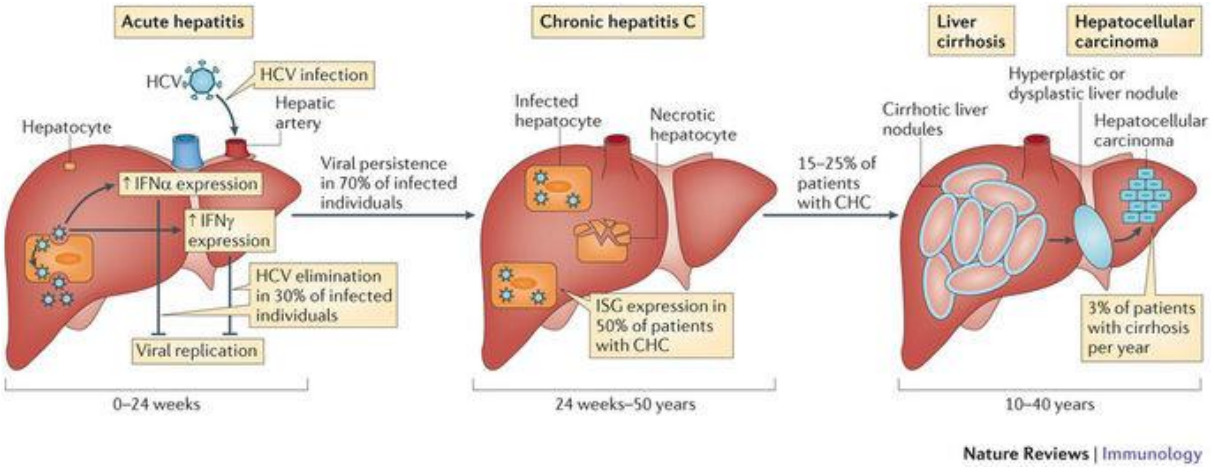
Inleiding en literatuuronderzoek

Pathofysiologie

Hepatitis C is een leverziekte die ontstaat door besmetting met het hepatitis C virus (HCV). Dit RNA-virus behoort tot de familie van de flaviviridae en werd pas ontdekt in 1989. Er zijn momenteel 7 genotypes bekend. Het virus is overdraagbaar via bloed en bloedproducten. Een vaccin tegen HCV bestaat nog niet [1,2].

De gemiddelde incubatietijd bedraagt 6 tot 8 weken. Acute infectie met het virus veroorzaakt slechts zelden een klinische hepatitis. In 50-90% van de gevallen verloopt de infectie zonder of met zeer milde, aspecifieke klachten zoals vermoeidheid of een grieperig gevoel [1,3,4,5]. De klachten kunnen enkele weken aanhouden, maar gaan meestal ook vanzelf weer over. Slechts 30% van de geïnfecteerde personen klaart het virus spontaan binnen de 6 maanden. In de overige 70% blijft het virus chronisch aanwezig. Ook chronische infectie met HCV kan jarenlang asymptomatisch verlopen, terwijl 15-25% van deze chronische dragers evolueert naar levercirrose. De snelheid waarmee progessie naar cirrose gebeurt, wordt negatief beïnvloed door een aantal factoren: hogere graad van fibrose, jongere leeftijd waarop men besmet werd, alcoholgebruik, mannelijk geslacht, co-infectie met HIV of schistosomiasis, obesitas, leversteatose en diabetes mellitus. De progressie gaat gewoonlijk traag met een duur van 10 tot 50 jaar.

Aanvankelijk kan ook levercirrose nog symptoomloos verlopen. Bij meer gevorderde ziekte treden uiteindelijk problemen van leverdysfunctie op, zoals icterus, ascites, encefalopathie en het ontstaan van slokdarmvarices met risico op bloedingen. Van de personen die cirrose ontwikkelen door een HCV-infectie ontwikkelt 3% een hepatocellulair carcinoom (HCC).



Figuur 1: Natuurlijk verloop van een HCV infectie

Het virus tast voornamelijk de lever aan maar niet exclusief. Extrahepatische manifestaties van het virus zijn te wijten aan circulerende immuuncomplexen en zijn bijvoorbeeld glomerulonefritis, cryoglobulinemie en syndroom van Sjögren [6].

Aanmaak van HCV antilichamen leidt niet tot beschermende immuniteit. Door voortdurende aanpassing van eiwitten verandert het virus zelfs voortdurend van vorm en hierdoor is het moeilijk

op te ruimen door het immuunsysteem. Zelfs wanneer een eerste HCV infectie spontaan geklaard wordt, is dit geen garantie voor immuniteit tegen een nieuwe besmetting met het virus.

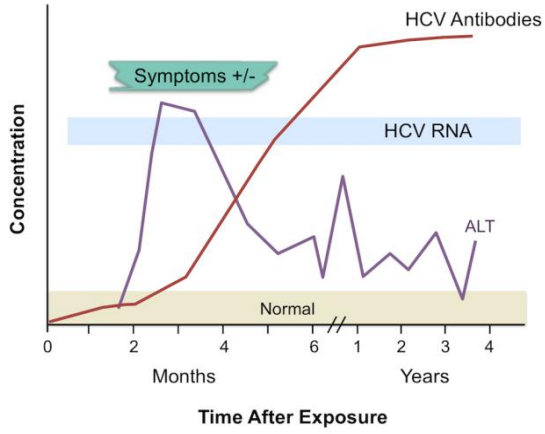
Epidemiologie

Wereldwijd wordt de prevalentie van HCV op 3% geschat. In België is naar schatting 0,87% geïnfecteerd met het virus [8]. Besmetting met HCV is hier zelfs de grootste oorzaak van leverkanker. Elk jaar sterven in ons land ongeveer 300 mensen aan ernstige complicaties van de infectie.

De twee meest voorkomende oorzaken van besmetting met HCV in België zijn intraveneus druggebruik en ontvangen transfusies met bloed of bloedproducten vóór 1990 [8]. Andere transmissieroutes zijn iets minder frequent maar volgende personen lopen volgens de Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) ook risico en worden best gescreend op hepatitis C: dialysepatiënten, kinderen van moeders die seropositief zijn voor HCV, seksuele partners van HCV-dragers, personen die tattoos, piercings of acupunctuur ondergingen waarbij geen gebruik gemaakt werd van 'single use' materiaal, personen die zorg kregen in een land met een hoge HCV prevalentie (Zuidoost-Azië, Midden-Oosten, Afrika en Zuid-Amerika), personen met een onverklaarde stijging van de transaminasen, patiënten die seropositief zijn voor HIV of HBV, personen met onverklaarde asthenie en personen met een voorgeschiedenis van onverklaarde icterus [4].

Serologie

In het bloed van patiënten die besmet worden met het hepatitis C virus vindt men achtereenvolgens HCV RNA, verhoogde waarden van ALT en HCV antilichamen [9].

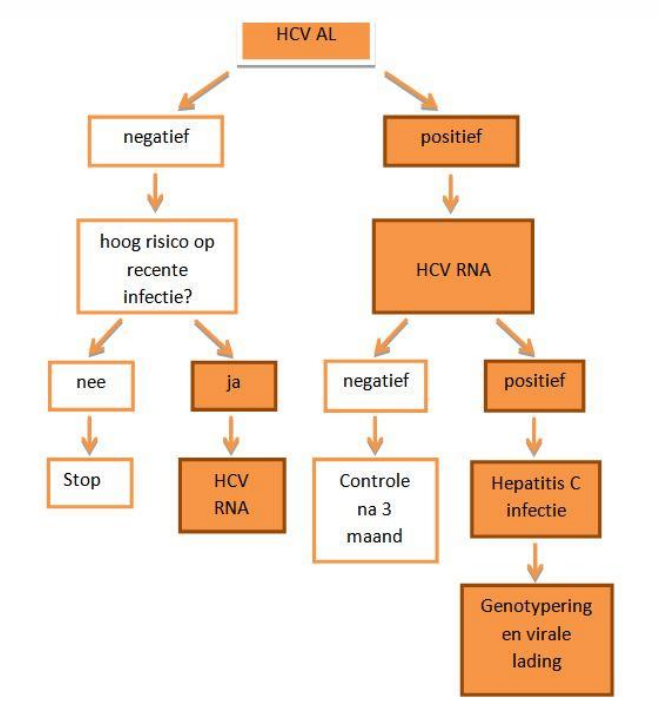


Figuur 2: Parameters in het bloed [9]

Bij de meeste patiënten kan HCV RNA gedetecteerd worden binnen 1-2 weken na infectie. De ontwikkeling van HCV-antilichamen duurt bij mensen met een normaal afweersysteem gemiddeld 60 dagen en na 12 weken hebben meer dan 90% van de geïnfecteerde personen HCV antilichamen in hun bloed. Binnen 4 tot 12 weken na de infectie zullen de meeste patiënten ook (in meer of mindere mate) leverschade vertonen, aangetoond door stijging van het ALT. Zoals te zien in figuur 2, is de mate van ALT stijging geen constante. De ALT-spiegel kan zelfs normaal zijn tijdens actieve infectie. Bepaling van ALT is dus geen goede parameter om onderscheid te maken tussen een actieve of een chronische infectie.

Diagnostiek

Diagnostiek van HCV gebeurt stapsgewijs. Enkel bij vermoeden van recente blootstelling (< 3 maanden geleden) aan het virus - waarbij HCV-antilichamen nog niet aantoonbaar zijn - is bepaling van HCV RNA de gouden standaard. In alle andere gevallen gebeurt eerst een bepaling van anti-HCV in het bloed. Wanneer deze test positief is, wordt HCV RNA bepaald. Bij detectie van HCV RNA in het bloed gebeurt genotypering om de beste behandeling te kunnen bepalen. Is HCV RNA negatief, en vermoedt men toch een infectie, dan moet een nieuwe controle gebeuren na 3 maanden om een spontaan geklaarde HCV infectie te kunnen bevestigen.



Figuur 3: Stroomdiagram diagnostiek van hepatitis C

Behandeling

De behandeling van hepatitis C is op korte tijd enorm geëvolueerd. Aanvankelijk kon de ziekte enkel behandeld worden met breed werkende antivirale middelen zoals Interferon-alfa en Ribavirin, die intraveneus toegediend moesten worden. Door het frequent optreden van belastende bijwerkingen (griepale symptomen, depressie, slaapstoornissen, huiduitslag…), was de therapietrouw en bijgevolg de graad van genezing laag [(3)]. Gaandeweg werden meer specifieke geneesmiddelen tegen HCV ontwikkeld. Tegenwoordig gebeurt behandeling van hepatitis C met Direct Acting Antivirals (DAA's), alleen of in onderlinge combinatie [(10)]. Deze zijn gericht tegen specifieke eiwitten van het virus en zijn hierdoor veel effectiever in het elimineren van het virus. Ze geven veel minder bijwerkingen en kunnen oraal ingenomen worden. Hierdoor wordt een hogere graad van genezing bekomen. De definitieve genezing van HCV m.b.v. DAA's bedraagt 99% bij patiënten bij wie een SVR (Sustained Viral Response) bekomen wordt [(10)]. Nadeel van de DAA's is de hoge kostprijs. Aanvankelijk waren de terugbetalingscriteria van de behandeling door het RIZIV zeer streng, maar recent, sinds 01/01/2018, wordt terugbetaling in een ruimer aantal gevallen verleend (zie figuur 4). Deze medicatie kan enkel

voorgeschreven worden door een specialist in de gastro-enterologie of inwendige geneeskunde, die ook aan een aantal bijkomende voorwaarden moet voldoen.

Nieuwe HCV terugbetalingscriteria sinds 01/01/2018

- **Chronische hepatitis C met fibrose ≥ F2**
- **Chronische hepatitis C, onafhankelijk van de graad van fibrose, in geval van:**
  - **Co-infectie met HBV of HIV**
  - **Patiënten die een orgaantransplantatie ondergingen of op de wachtlijst staan**
  - **Patiënten die een stamcel/beenmergtransplantatie ondergingen of op de wachtlijst staan**
  - **Ernstige extrahepatische manifestatie van HCV: diffuus grootcellig B-celllymfoom, immuungemoduleerde vasculitis, nierlijden door cryoglobulinemie**
  - **Hemodialyse**
  - **Hemofilie of een andere stollingsstoornis**
  - **Hemoglobinopathie**
  - **Zwangerschap (BASL raadt echter af om tijdens de zwangerschap te behandelen, vanwege het ontbreken van studies die de veiligheid van medicatie tijdens de zwangerschap nagaan)**

Figuur 4: Terugbetalingscriteria voor behandeling met DAA's [11]

Doel van de behandeling is om HCV infectie te genezen en zo progressie naar cirrose, decompensatie van cirrose, ernstige extrahepatische manifestaties en overlijden door hepatitis C tegen te gaan. De SVR is bereikt wanneer geen RNA van het virus meer te detecteren is in het bloed 12 weken (SVR12) en/of 24 weken (SVR24) na het beëindigen van de therapie [10].

Alvorens een behandeling te starten, moet genotypering van het virus gebeuren om de beste behandelstrategie te bepalen. Ook patiëntkenmerken zijn van belang om de juiste therapie te kunnen instellen. Relevante comorbiditeiten, zoals nier- en hartlijden, moeten opgespoord worden en mee in rekening gebracht worden. Ook de ernst van de leverschade is van belang en moet ingeschat worden. De mate van fibrosering wordt ingeschaald volgens de Metavir classificering, gaande van stadium F0 (= normale lever) tot F4 (= cirrose). Tegenwoordig kan het stadium bepaald worden met behulp van aangepaste beeldvorming die de elasticiteit van de lever meet, of aan de hand van bepaalde formules die rekening houden met bepaalde serummerkers als ALT, AST, bilirubine, aantal bloedplaatjes… Slechts wanneer deze niet-invasieve methodes geen duidelijk resultaat geven, wordt nog steeds een leverbiopsie gedaan om de graad van fibrosering in te schatten [11,17].

Volgens de EASL (European Association for the Study of the Liver) moet bij alle patiënten met HCV therapie overwogen worden, ongeacht de mate van leverschade of reeds eerder gefaalde behandeling voor HCV. Vanaf Metavir score F2 moet de behandeling niet uitgesteld worden, inclusief voor patiënten met gedecompenseerde cirrose, patiënten met klinisch relevante extrahepatische manifestaties van het virus, patiënten met een recidief na levertransplantatie en bij personen bij wie het risico op besmetting van anderen groot is (actief IV druggebruikers, mannen die seks hebben met mannen met hoog risico, vrouwen die zwanger willen worden, hemodialysepatiënten en gevangenen). Voor specifieke patiëntengroepen, zoals personen met gedecompenseerde cirrose en indicatie voor transplantatie, wordt wel gewacht tot na de transplantatie. Voor personen met een

beperkte levensverwachting door niet-levergerelateerde comorbiditeiten, moet geen therapie gestart worden [10].

Wanneer een SVR bekomen werd, moet bij alle niet-cirrotische patiënten opnieuw ALT en HCV RNA bepaald worden 48 weken na het beëindigen van de behandeling om definitieve genezing te bevestigen. Bij patiënten met reeds gevorderde fibrose of cirrose zal de HCV-eradicatie het vóórkomen van decompensatie en HCC wel reduceren, maar het risico is niet nul. Hierdoor is blijvende controle voor HCC nodig, met behulp van 6-maandelijkse echografie [10].

Kernproblemen

De incidentie van hepatitis C in België werd al grotendeels gereduceerd door bv. controle van bloed en bloedproducten op het virus, door projecten voor spuitenruil voor IV druggebruikers… Echter, vermoedelijk zal de impact van de ziekte op het gezondheidszorgsysteem in de nabije toekomst nog toenemen, aangezien geschat wordt dat 90% van de geïnfecteerde personen in Europa zich niet bewust is van zijn status. In België schat men dat er ongeveer 70 000 mensen zijn met een chronische hepatitis C infectie [7]. Wanneer geen actie ondernomen wordt, schat men dat tegen 2030 het aantal sterftes door HCV en de incidentie van leverkanker zal verdubbelen, terwijl het vóórkomen van gedecompenseerde cirrose zal verhogen met 75% [18]. Dit betekent dat deze ziekte een grote druk op ons gezondheidszorgsysteem zal zetten in de komende jaren. De kostprijs van de behandeling van gedecompenseerde cirrose en HCC overtreft immers die van de inspanning om alle patiënten met HCV op te sporen en te behandelen.

Rol van de huisarts

Omdat hepatitis C jarenlang symptoomloos verloopt, is het van primordiaal belang dat de huisarts deze diagnose in overweging neemt en screening door middel van opsporing van antilichamen uitvoert bij de eerder vermelde risicogroepen [4,12,13,14,15]. Er gebeurt momenteel onderzoek dat nagaat of de screening niet breder dient te gebeuren. In de VS heeft men na recent onderzoek de screening naar HCV zelfs uitgebreid naar alle mensen van de babyboomgeneratie (geboren in de periode 1945-1965), ongeacht risicofactoren [16] . Voor België wordt deze aanpak momenteel nog niet door data ondersteund.

Uiteraard is de inschatting en de keuze van de behandelingsstrategie van HCV-patiënten niet het werk van de huisarts, maar van de hepatoloog, die de beste therapie kan geven in een multidisciplinair centrum met ruime ervaring. Als huisarts kan men echter wel toezien op de vlotte doorverwijzing van patiënten naar de specialist. Ook screening naar cirrose of HCC bij seropositeive HCV-patiënten, kan mee opgevolgd worden door de huisarts. Bij besmetting met HCV is het ook belangrijk bij risicogedrag te screenen naar andere ‘bloodborne’ infecties, zoals HIV, hepatitis A of B. Seronegatieve patiënten voor deze laatste twee virussen moeten ook de gepaste vaccinaties krijgen.

Keuze van het onderwerp

Op initiatief van dr. Xavier Verhelst en prof. dr. Van Vlierberghe was men vanuit UZ Gent op zoek naar partners binnen de huisartsgeneeskunde om mee samen te werken in het kader van onderzoek naar screening en follow-up van patiënten met hepatitis C virus. Hun onderzoek kadert in een grotere studie van de afdeling gastro-enterologie en hepatologie van het UZ Gent naar hepatitis B, C

en levercirrose. Het uiteindelijke doel van deze studie zou onder andere ook het opzetten van een transmuraal zorgpad voor patiënten met levercirrose zijn.

Aangezien men vanuit het Wijkgezondheidscentrum Botermarkt sowieso zou meewerken, leek het een uitgelezen kans om hier bij aan te sluiten. Aangezien een collega-HAIO reeds onderzoek doet naar screening van HCV in de huisartsenpraktijk, koos ik er voor me toe te spitsen op de opvolging van hepatitis C in onze huisartsenpraktijk.

Doelstelling van het project

Concreet wil deze studie nagaan hoe de huidige opvolging van patiënten met hepatitis C gebeurt in het Wijkgezondheidscentrum in Ledeberg, waar ik HAIO ben. Er wordt getracht na te gaan op welke vlakken er tekortkomingen of beperkingen zijn. Hieruit wordt bekeken op welke manier de huidige follow-up eventueel kan verbeterd worden.

Onderzoeksmethode

Literatuuronderzoek

Alvorens de kwaliteit van de follow-up van patiënten met hepatitis C te kunnen nagaan, werd in de literatuur nagegaan wat goede opvolging in de huisartsenpraktijk precies inhoudt. Als uitgangspunt werd in eerste instantie gezocht naar specifieke richtlijnen gericht naar huisartsen. De zoekopdracht startte op EBMPracticeNet, een onafhankelijke non-profitorganisatie gefinancierd door de federale overheid, die evidence-based richtlijnen en informatie voor Belgische zorgverleners verstrekt via haar website (www.ebmpracticenet.be). Hier werd echter weinig evidentie in verband met follow-up van hepatitis C gevonden. Ook via het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg werd geen Belgische richtlijn voor goede opvolging in de huisartsenpraktijk gevonden. Verder onderzoek leidde tot het onderzoek van Christine Leyns (gepubliceerd in Huisarts Nu in 2011) [(20)]. Hierin werd een uitgebreid literatuuronderzoek gevoerd naar praktijkrichtlijnen in verband met hepatitis C. Gezien de veranderingen in de therapeutische mogelijkheden, en de uitgebreidere terugbetalingscriteria (cfr. supra) moeten deze praktijkrichtlijnen in elk geval worden aangepast. Andere huisartsrelevante literatuur die werd geraadpleegd, is afkomstig uit Nederland, met name de NHG-standaard "Virushepatitis en andere leveraandoeningen". Via Pubmed werd met de zoektermen "hepatitis C" in combinatie met "management", "treatment", "primary care" de wetenschappelijke literatuur op een systematische manier doorgenomen. Uiteindelijk werd ook de richtlijn uitgegeven door de EASL van 2016 geraadpleegd om tot een aanbeveling voor goede opvolging van hepatitis C in de huisartspraktijk te komen. Gezien deze laatste richtlijn zeer uitgebreid is en ook specialistisch advies verschaft, werd ervoor gekozen om enkel die aanbevelingen die relevant zijn voor de huisarts op te nemen met vermelding van de sterkte van evidentie en de graad van evidentie volgens het Grade systeem (zie bijlage 1).

Dossierstudie

Na het literatuuronderzoek gebeurde een retrospectief dossieronderzoek van alle patiënten met een geldig GMD in onze praktijk. Om het huidige beleid in kaart te brengen, moesten in de eerste plaats de patiënten met hepatitis C geïdentificeerd worden.

In WGC Botermarkt wordt gewerkt met het dossiersysteem Pricare, waarin elk (deel)contact gekoppeld kan worden in een 'zorgelement'. De achterliggende thesaurus is gebaseerd op codes van de ICD-10 en de ICPC. ICD (International Classification of Diseases) is een internationaal classificatiesysteem van klinische diagnoses. De ICPC (International Classification of Primary Care), richt zich meer op de huisartsenpraktijk. Met dit classificatiesysteem kunnen zowel klachten, symptomen als aandoeningen geclassificeerd en gecodeerd worden.

Aanvankelijk werd gezocht op de specifieke ICD-codes B17.1 "Acute hepatitis C" en B18.2 "Chronische hepatitis C". Dit leverde slechts zeer weinig patiënten op. De zoekopdracht werd daarom uitgebreid naar de volgende ICPC-codes: D72 "virushepatitis" en D97 "leverziekte". Vervolgens werd ook gezocht in laboresultaten. Uit de lijst van HCV-antilichaambepalingen die gebeurd zijn van 2016 tot februari 2018 werden de patiënten met een positieve HCV-antilichaamtiter geselecteerd voor het onderzoek.

Na identificatie van de gekende hepatitis C patiënten, gebeurde bij elk van hen een uitgebreid dossieronderzoek. Ten eerste werden algemene patiëntkenmerken nagegaan: geslacht, leeftijd, behoren tot een van de risicogroepen geformuleerd door het KCE en de aanwezigheid van relevante comorbiditeiten. Vervolgens werd onderzocht wie van de patiënten reeds een behandeling gekregen had en wat het resultaat hiervan was. Ten slotte werden de aanbevelingen getoetst met gegevens uit de dossiers.

Uiteindelijk werd op basis van de gevonden gegevens en de aanbevelingen uit de literatuur een presentatie gemaakt die nog voorgesteld wordt op de LOK-bijeenkomst met de collega's van de praktijk.

Resultaten

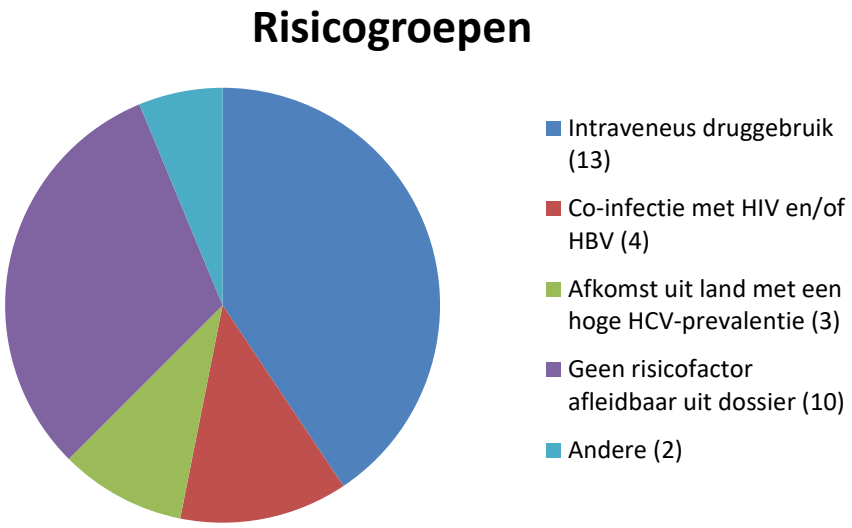
Selectie

Wanneer gezocht op ICPC-code D72 “virushepatitis” werden in totaal 243 patiënten gevonden. Na nazicht van de exacte diagnoses bleven nog 43 patiënten over. Bij nazicht in het dossier ging het bij 10 patiënten toch niet over hepatitis C, 4 patiënten bleken geen actief dossier meer te hebben in de praktijk en bij 2 patiënten ging het om vals positieve waarden van de HCV-antilichamen. Vervolgens werd ook gezocht op code D97 “Leverziekte”. Deze zoekopdracht leverde 161 patiënten op, van wie er 5 hepatitis C hadden. Deze patiënten kwamen echter ook al voor op de lijst met code D72. Ter volledigheid werd achteraf ook gecontroleerd met de lijst van HCV-antilichaambepalingen van 2016 tot februari 2018. Vijf patiënten bleken een positieve HCV-antilichaamtiter te hebben. Elk van hen kwam ook al voor op de eerder opgestelde lijsten op basis van het zorgelement D72.

Zo werden uiteindelijk 32 patiënten bekomen met een diagnose van hepatitis C.

Patiëntenkenmerken

De jongste patiënt is 26 jaar, de oudste 79 jaar. De gemiddelde leeftijd bedraagt 48,5 jaar, de mediaan is 49 jaar. Het gaat om 16 mannen en 16 vrouwen. Bij elke patiënt werd nagegaan of hij/zij kon ondergebracht worden in een van de risicogroepen met hoge prevalentie voor HCV volgens de BASL (zie eerder).



Figuur 5: Schijfdiagram risicogroepen

De grootste groep van patiënten met hepatitis C in deze huisartsenpraktijk (13) zijn mensen die IV drugs gebruiken of gebruikten. Het gaat vooral over heroïne, al dan niet in combinatie met andere drugs zoals speed of coke; 3 van deze 12 patiënten zijn tevens bekend met een HBV-co-infectie. Deze combinatie is niet vreemd gezien ook hepatitis B door bloed overgedragen kan worden. De vijf patiënten met co-infecties bestaan uit een groep van 2 patiënten met HBV, 1 patiënt met HIV en 1 patiënt gekend met de beide infecties. Twee personen afkomstig van een land met een hoge HCV-prevalentie zijn elkaars man en vrouw. Van de risicogroep ‘Andere’ heeft 1 persoon een

bloedtransfusie ondergaan in Bulgarije, onduidelijk in welk jaar. De andere persoon is iemand met een onverklaarde asthenie.

Van de 32 patiënten zijn er 9 patiënten met een actieve chronische infectie, 7 patiënten hebben het virus geklaard zonder behandeling en 13 patiënten zijn genezen na behandeling met antivirale middelen. Van 3 patiënten is uit hun dossier niet duidelijk of ze nog een actieve infectie hebben of niet.

Toetsing van de aanbevelingen met gegevens uit de dossiers

Na systematisch literatuuronderzoek (cfr. supra) werden 14 aanbevelingen geselecteerd die praktisch bruikbaar zijn voor opvolging van HCV-patiënten in de eerste lijn. Ze werden hieronder opgenomen (tekst zie kaders) en telkens getoetst aan de praktijk.

1.

> Bij alle patiënten met hepatitis C moet een behandeling overwogen worden om risico op complicaties en HCC in te perken. Alle chronische HCV-patiënten moeten minstens eenmaal naar de 2de (of 3de) lijn verwezen worden. ***GRADE 1A***

Bijna alle patiënten werden minstens één keer door de hepatoloog gezien. Slechts in 3 van de 32 patiënten gebeurde geen verwijzing. In deze gevallen ging het steeds om een reeds spontaan geklaarde hepatitis C infectie.

2.

> Alvorens een behandeling te starten, moet de graad van leverbeschadiging vastgesteld worden. Dit kan via gevalideerde niet-invasieve technieken (elastometrie al dan niet in combinatie met serummerkers). Enkel in geval van twijfelachtige resultaten zal leverbiopsie nodig zijn. ***GRADE 1A***

De graad van leverbeschadiging kan bij 9 patiënten niet afgeleid worden uit het dossier, bij 18 patiënten gaat het om een lage fibrosegraad, terwijl bij 5 patiënten vergevorderde fibrose of cirrose vastgesteld werd.

3.

> Bloed- en urineonderzoek is nodig om lever- en nierfunctie na te gaan en comorbiditeiten die invloed kunnen hebben op de ziekte en behandeling op te volgen. Patiënten met obesitas, verhoogde glycemie, leversteatose… moeten de raad krijgen om hun levensstijl aan te passen en evt. dieet te volgen om deze potentieel bijkomende leverbeschadigende factoren te reduceren. ***GRADE 1A***

Bij alle patiënten die een behandeling kregen (13), gebeurde een uitgebreid bloedonderzoek met inbegrip van lever- en nierfunctie. Van de 32 patiënten zijn er 5 met gekende diabetes mellitus type 2, al dan niet in combinatie met obesitas. Zij worden allen medicamenteus behandeld. Eén patiënt met een chronisch actieve hepatitis C infectie heeft een verhoogde nuchtere glycemie. Hiervoor bevindt zich een actieve zorgplanning in het dossier met geplande labo-onderzoeken voor controle van de glycemie, minstens om het jaar.

4.

> Hepatotoxische medicatie (zoals NSAID's) moeten vermeden worden. Zeker in geval van verminderde nierfunctie. ***GRADE 1A***

Bij de patiënten met een actieve hepatitis C infectie en/of vergevorderde graad van fibrose of cirrose, werd de actieve medicatielijst nagezien op potentieel hepatotoxische medicatie. Bij 5 patiënten werden recent nog NSAID's en benzodiazepines voorgeschreven.

5.

> Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens een behandeling voor hepatitis C, aangezien deze medicatie teratogeen is en behandeling niet kan gebeuren in geval van zwangerschap. ***GRADE 1C***

Op dit moment is bij geen enkel van de 32 patiënten een behandeling met antivirale medicatie lopende. Van de patiënten met een nog actieve chronische infectie (9) die eventueel in de toekomst nog een behandeling zouden kunnen starten, is slechts bij 1 persoon geen anticonceptie gekend. De overige patiënten bevinden zich ofwel niet meer in de vruchtbare leeftijd, ofwel zijn ze van het mannelijke geslacht, ofwel is een effectieve anticonceptiemethode geregistreerd in het dossier.

6.

> In geval van risicofactoren moet co-infectie met HBV, HIV en andere SOA's onderzocht worden. ***GRADE 1C***

Het is moeilijk om aan de hand van het dossier na te gaan of een patiënt risico loopt op co-infectie met HBV, HIV en andere SOA's. Van 18 personen is de HIV-serologie gekend; 16 patiënten zijn negatief voor het virus, 2 zijn HIV-positief en worden hiervoor ook opgevolgd. In elk geval hebben 2 van de 14 patiënten met ongekende status minstens 1 risicofactor voor co-infectie met HIV en/of HBV, gezien hun voorgeschiedenis van IV druggebruik. Voor wat betreft HBV is van 24 patiënten de status gekend: 3 patiënten zijn chronisch drager van het virus, 14 patiënten zijn immuun, 7 zijn niet immuun (waarvan 1 non-responder op vaccinatie). In slechts 4 gevallen werd n.a.v. de diagnose van hepatitis C ook gescreend naar SOA's. Het is onduidelijk of er bij de andere 28 patiënten ook een risico naar SOA's bestaat en screening zou moeten gebeuren.

7.

> Personen die niet immuun zijn voor hepatitis A en B moeten gevaccineerd worden voor deze virussen. ***GRADE 2C***

Vaccinatie tegen hepatitis A en B is vooral belangrijk bij patiënten met een actieve infectie omdat men bijkomende leverschade wil vermijden om de progressie naar fibrose en cirrose te vertragen. Van de 9 patiënten met chronische actieve hepatitis C is in 2 gevallen immuniteit voor HAV gekend, van de overige is de immuniteit niet gekend. Voor wat betreft HBV is voor elk van deze 9 patiënten de immuniteitsstatus wel gekend: 5 zijn immuun, 1 is chronisch drager, 1 heeft het volledige vaccinatieschema gekregen maar is non-responder, en 2 patiënten zijn niet immuun. In geen enkel dossier is een zorgplanning voor vaccinatie tegen hepatitis A en/of B aangemaakt.

8.

Alcohol versnelt leverfibrose en eventuele progressie naar leverkanker en gebruik ervan heeft een negatieve invloed op een eventuele behandeling. Daarom moet bij iedereen het alcoholgebruik ingeschat worden en in ieder geval ontraden. ***GRADE 1A***

Hoewel het gebruikte medisch programma de mogelijkheid biedt om alcoholgebruik te registreren, wordt dit in praktijk niet steeds ingevuld. Slechts bij 5 van de 32 patiënten is alcoholmisbruik (al dan niet in de voorgeschiedenis) gerapporteerd. Nader onderzoek van verslagbrieven onthulde bij 1 patiënt herhaaldelijke spoedopnames omwille van alcoholintoxicatie zonder dat hiervoor een zorgelement aangemaakt werd. Eén patiënte blijft drinken ondanks chronisch actieve HCV infectie met cirrose. Uit haar dossier blijkt wel dat zij aangemoedigd wordt om haar alcoholgebruik volledig te staken.

9.

Psychiatrische screening is nodig, zeker bij mensen met een depressieve episode in de voorgeschiedenis of bij mensen met een drugs- of alcoholverslavingsproblematiek. Dit omdat therapietrouw hierdoor negatief beïnvloed wordt en de kans om SVR te bereiken lager wordt. Deze patiënten moeten van nabij opgevolgd en ondersteund worden. ***GRADE 1B***

Psychiatrische comorbiditeiten komen vaak voor in de bestudeerde patiëntengroep. Bij 14 patiënten van de 32 met HCV staat een of andere vorm van psychisch lijden in het dossier geregistreerd. Zoals eerder vermeld zijn er 13 personen die IV drugs gebruiken of gebruikten, 7 patiënten zijn depressief of hebben een voorgeschiedenis van depressieve klachten, 2 patiënten hebben psychotische klachten en 1 patiënt kampt met posttraumatische stress. Verschillende patiënten kampen zelfs met meerdere psychiatrische aandoeningen tegelijkertijd. Uit het dossier blijkt dat al deze patiënten ondersteuning krijgen, onafhankelijk van de hepatitis C infectie.

10.

Alle patiënten moeten voorlichting krijgen in verband met de besmettingswijze van HCV. Huishoudelijke zaken waarbij bloedcontact mogelijk is (zoals scheermesjes, tandenborstel…) mogen niet gedeeld worden met een HCV-positieve partner. Het risico op besmetting via seksueel contact is zeer laag, behalve bij ruwe seks waarbij bloed of slijmvliesbeschadiging kan voorkomen. Bij risicogroepen zoals MSM (mannen die seks hebben met mannen) moet condoomgebruik daarom wel aangeraden worden. ***GRADE 1A***

Uit registratie in de patiëntendossiers is niet af te leiden of voorlichting in verband met de transmissie van HCV goed verloopt.

11.

Bij personen die een behandeling krijgen, moet men steeds bedacht zijn op medicamenteuze interacties en de dosering van andere medicatie eventueel verminderen of zelfs tijdelijk onderbreken. Interacties kunnen nagekeken worden via www.hep-druginteractions.org. Dit is extra belangrijk voor patiënten die tevens behandeld worden met antivirale middelen voor HIV. ***GRADE 1A***

Voor de 2 patiënten met een HIV co-infectie staat een duidelijke waarschuwing voor medicamenteuze interacties in het dossier. Voor alle andere patiënten die een behandeling krijgen voor HCV is het veel minder duidelijk in welke mate rekening gehouden wordt met medicamenteuze interacties.

12.

Wanneer SVR bereikt wordt, moet ALT en HCV RNA na 48 weken opnieuw bepaald worden om definitieve genezing te bevestigen. ***GRADE 1A***

Bij alle 13 patiënten die SVR bereikten na behandeling gebeurde confirmatie van de genezing adequaat. Bij twee behandelde patiënten met een SVR die nog geen 48 weken geleden is, staat een planning in het dossier om deze genezing definitief te bevestigen.

13.

Patiënten met fibrose graad F3 of met cirrose, moeten blijvend elke 6 maanden een echografie van de lever krijgen om te screenen voor HCC, zelfs wanneer SVR bereikt werd. ***GRADE 1A***

Het gaat over 5 patiënten met vergevorderde fibrose of cirrose (zie figuur 6). Slechts 1 patiënt heeft een duidelijke planning in zijn dossier, waarbij elke 6 maand een echo bovenbuik en labo met levertesten gebeurt. Bij de 4 anderen ontbreken duidelijke gegevens in het dossier.

Patiënt	Eerdere behandeling?	Leverbeschadiging	Echo gepland?	Bloedonderzoek gepland?	Verwijzing naar hepatoloog?	Gegevens in dossier?
vrouw, 58 j	ja, niet succesvol	F3	nee	nee	ja, gepland	ja
vrouw, 34 j	nee	cirrose	nee	nee	ja, follow-up in 3de lijn	geen planningen in dossier
vrouw, 45 j	ja, genezen na behandeling	cirrose	ja, elke 6 maanden	ja, elke 6 maanden	nee	ja, gepland in dossier
man, 58 j	ja, genezen na behandeling	cirrose	nee	nee	nee	geen planningen in dossier
man, 53 j	ja, succesvolle behandeling, maar nog te confirmeren na 1 j	F3	nee	nee	nee	geen planningen in dossier

Figuur 6: Patiënten met vergevorderde fibrose of cirrose

14.

Wanneer behandeling om de een of andere reden (nog) niet mogelijk is, moet de patiënt jaarlijks of minstens elke 2 jaar opnieuw geëvalueerd worden op een non-invasieve manier. Ook patiënten die reeds behandeld werden, maar bij wie geen SVR bereikt werd, moeten blijvend opgevolgd worden. ***GRADE 1A***

Vier patiënten met een chronisch actieve hepatitis C infectie hebben een planning voor opvolging in hun dossier; één hiervan blijkt echter opgevolgd te worden m.b.v. echo en alfafoetoproteïnebepaling in het bloed, terwijl geen sprake is van gevorderde fibrose of cirrose. Een nieuwe planning voor

elastometrie of doorverwijzing naar de hepatoloog staat niet in het dossier vermeld. Bij verder nazicht m.b.v. verslagbrieven blijkt bij nog eens 3 patiënten reeds een opvolgconsultatie voor herevaluatie gepland te zijn, zonder duidelijke registratie. Bij 2 patiënten ontbreekt enige vorm van follow-up in het dossier. Beiden zijn sedertdien amper gezien in de praktijk (zie figuur 7).

Patiënt	Eerdere behandeling?	Leverbeschadiging	Elastometrie gepland?	Echo gepland?	Bloedonderzoek gepland?	Verwijzing naar hepatoloog?	Gegevens in dossier?
vrouw, 61j	nee	F1 (leverbiopsie in 2008)	nee	ja, elke 6 maanden	ja, elke 6 maanden incl. bepaling AFP	nee, niets gepland	ja
vrouw, 58 j	ja, niet succesvol	F3	nee	nee	nee	ja, gepland	ja
man, 34 j	nee	F2	ja	ja	ja	ja, gepland	ja, videoconsultatie
vrouw, 36 j	nee	F1	ja	nee	ja	nee, niets gepland	ja
man, 27 j	nee	lage graad van fibrose	nee	nee	nee	nee, niets gepland	nee, laatste keer gezien januari 2015 UZ Gent, toen niet in aanmerking voor therapie, sedertdien slechts 1x in onze praktijk geweest
vrouw, 76 j	nee	geen fibrose	nee	nee	nee	ja, uit verslagbrief	geen planningen in dossier
vrouw, 34 j	nee	cirrose	nee	nee	nee	ja, follow-up in 3de lijn	geen planningen in dossier
man, 79 j	nee	F1	nee	nee	nee	ja, 6 maandelijks naar UZ	geen planningen in dossier
man, 40 j	nee	F0	nee	nee	nee	nee, niets gepland	nee, moest na 6 maanden op controle komen, sinds 2016 niet meer in praktijk geweest

Figuur 7: Patiënten met chronisch actieve hepatitis C

Discussie

Met 32 HCV-patiënten op een totale populatie van 6828 ingeschreven patiënten (0,47%), is de prevalentie van patiënten met HCV in onze praktijk van dezelfde grootteorde als de 0,87% die tot nog toe de enige schatting is voor de prevalentie in Vlaanderen. De grootste aanwezige risicofactor is ook bij deze bestudeerde patiëntengroep IV druggebruik, wat overeenkomt met de literatuur.

De studiepopulatie is uiteraard veel te klein om algemeen geldende conclusies te trekken. Ook kan geen uitspraak gedaan worden over de kwaliteit van zorg aangezien er geen systematische vergelijking aan de hand van kwaliteitsindicatoren uit de literatuur gebeurd is. Toch kunnen er aan de hand van de bekomen resultaten wel een aantal zaken gezegd worden over de huidige opvolging van hepatitis C in onze huisartsenpraktijk.

Opvolgen van patiënten in deze praktijk blijkt niet steeds op dezelfde manier te gebeuren. Dit is niet verwonderlijk gezien het ontbreken van één gestandaardiseerd protocol m.b.t. goede follow-up van HCV-patiënten in de eerste lijn. Zoals vermeld in de methodologie werden a.d.h.v. de specifieke literatuur en eerder onderzoek bij huisartsen wel enkele aanbevelingen geselecteerd. Bij het toetsen van de huidige gang van zaken in deze praktijk aan deze aanbevelingen blijkt evenwel dat ook zonder een duidelijk protocol een aantal van deze zaken toch gebeurt. Zo werden bijna alle patiënten minstens één keer door de hepatoloog gezien. Uit de dossiers blijkt ook dat relevante comorbiditeiten zoals nierlijden en diabetes gedocumenteerd staan in de dossiers en opgevolgd worden. Er is ook grote aandacht voor psychiatrische comorbiditeiten en wanneer een behandeling gestart werd, wordt steeds een planning aangemaakt voor definitieve confirmatie a.d.h.v. bloedonderzoek.

Er zijn evenwel ook zaken waar te weinig aandacht voor is. Zo blijkt een aantal patiënten met een actieve hepatitis C infectie en/of vergevorderde graad van fibrose of cirrose toch nog hepatotoxische medicatie gekregen te hebben. Ook is er niet steeds de reflex om zeker in geval van risico te screenen naar andere infecties zoals HIV, hepatitis B of SOA's. Uit de dossiers blijkt dat er geen systematische vaccinatie tegen hepatitis A en B gebeurt bij de patiënten met een actieve hepatitis C infectie. Bij de patiënten met een chronisch actieve infectie en bij patiënten met vergevorderde fibrose of cirrose ontbreekt in de dossiers alleszins een duidelijk planning. Dit betekent niet dat er geen opvolging gebeurt, maar in elk geval staat ze niet duidelijk in de dossiers vermeld. Ook de graad van leverbeschadiging staat niet altijd duidelijk in het dossier vermeld. Dit is wel belangrijk naar verdere opvolging toe. Wat betreft de medicamenteuze interacties staat bij de 2 patiënten met HIV co-infectie een duidelijke waarschuwing in het dossier, bij de andere patiënten die een behandeling krijgen is het moeilijk te zeggen in hoeverre hier aandacht voor is.

Vervolgens zijn er nog een aantal resultaten waaruit moeilijk een conclusie getrokken kan worden, aangezien ze moeilijk te registreren zijn. Aan de hand van de dossiers kan bv. geen uitspraak gedaan worden over de mate waarin patiënten voorgelicht werden over de ziekte. Hoewel het medisch programma de mogelijkheid biedt om alcoholgebruik te registreren blijkt dat ook dit in praktijk niet steeds gebeurd is. Uiteraard betekent een gebrekkige registratie van deze risicofactor niet dat er niet naar gepeild is.

BEPERKINGEN

Mogelijks is de bestudeerde studiepopulatie een onderschatting van de reële populatie met hepatitis C in onze praktijk. Net omdat de aandoening jarenlang symptoomloos verloopt kan het zijn dat er nog patiënten zijn van wie we niet weten dat ze besmet zijn met het virus. Er werd in deze masterproef niet onderzocht of screening van de risicogroepen op dit moment goed verloopt. Het zou kunnen dat er te weinig gescreend wordt naar hepatitis C. Hiervoor is verder onderzoek nodig. Dat zal gebeuren door een collega-HAIO, die één jaar na mij is gestart.

Een tweede belangrijke beperking is de selectie van aanbevelingen waaraan de dossiers getoetst zijn. Het is belangrijk te beseffen dat deze aanbevelingen geselecteerd zijn o.b.v. een persoonlijke inschatting van wat relevant is voor de huisarts en wat niet. Het is mogelijk dat bepaalde aanbevelingen die ook van belang zouden kunnen zijn voor de huisarts over het hoofd gezien zijn. Het gebrek aan een gestructureerde manier van werken in de aanpak van HCV en rondvraag bij collega-huisartsen leert dat er wel nood is aan een praktijkrichtlijn voor goede follow-up.

STERKTES

N.a.v. dit project in het WGC Botermarkt werd de aandacht gevestigd op het probleem. Twee patiënten met een diagnose van HCV die lost-to-follow-up waren, werden door identificatie opgevist voor consultatie en worden opnieuw opgevolgd. Een van hen onderging ondertussen zelfs een succesvolle behandeling.

VIDEOCONSULTATIES

In het spoor van dit project en mede op initiatief van de hepatologen van het UZGent, die het eerste opportunistisch screeningsonderzoek hebben gedaan i.v.m. HCV, werd (door mijn collega-huisarts in het WGC, Thomas Vanderpaelt) een pilootproject gestart om patiënten die we moeilijk tot bij de tweede of derde lijn krijgen te laten opvolgen via teleconsultaties. Het is de bedoeling dat deze masterproef ook bijdraagt aan dit zijproject door patiënten aan te leveren bij wie de opvolging door de hepatoloog tot nu toe moeilijk verliep en follow-up via videoconsultaties met de specialist drempelverlagend kan zijn.

TOEKOMST

Ondanks de beperkingen legt systematisch dossieronderzoek wel een aantal pijnpunten bloot. Tijdens de fase van identificeren van de patiënten met HCV in deze praktijk bleek bv. dat er geen uniforme stijl van codering gehanteerd wordt in onze praktijk. De ICPC-codes D72 en D97 worden naast elkaar gebruikt en zijn bovendien niet exclusief voor diagnose van hepatitis C. Gebruik maken van meer specifieke codes, zoals B17.1“Acute hepatitis C” en B18.2 “Chronische hepatitis C” kan helpen om beter zicht te hebben op de patiënten met deze diagnose in onze praktijk. Ook ontbreekt het soms aan duidelijke planningen in het dossier. Nochtans biedt het medisch programma de mogelijkheid duidelijk zichtbaar te maken welke onderzoeken of verwijzingen nog dienen te gebeuren: als ze niet tijdig werden uitgevoerd komen ze in het rood te staan.

Bedoeling van dit project is uiteindelijk om kwaliteitsvolle zorg te kunnen bieden aan patiënten met hepatitis C. Hiertoe worden de resultaten van dit onderzoek nog gepresenteerd op de LOK (Lokale KwaliteitsKring) met de collega’s van de praktijk. De bedoeling is, door de gevonden informatie te

delen, meer bewustzijn te creëren rond het onderwerp en samen te overleggen welke afspraken gemaakt kunnen worden om de aanpak meer te stroomlijnen. Ik denk hierbij aan afspraken rond registratie, invoeren van planningen in dossiers, reminders rond interacties… Uiteindelijk is deze masterproef geen eindpunt, maar slechts een begin op weg naar goede zorg voor patiënten met hepatitis C in de huisartspraktijk.

Referenties

1. WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Available from: http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/ . Geraadpleegd op 07/11/2016.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
3. Rosen HR. Clinical practice. Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2011; 364(25): 2429-2438.
4. Gerkens S, Martin N, Hulstaert F. KCE richtlijn Hepatitis C: Screening en preventie. 2011. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_173A_hepatitis_C_2.pdf . Geraadpleegd op 07/11/2016.
5. European Associaton for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014; 60:392-420.
6. Mengshol JA, Golden-Mason L, Rosen HR. Mechanisms of Disease: HCV-induced liver injury. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4: 622-634.
7. Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W et al. Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population. Eur J Epidemiol. 1997; 13(3): 275-280.
8. Van Damme P, Laleman W, Stärkel P et al. Hepatitis C Epidemiology in Belgium. Acta Gastro-Enterologica Belgica 2014; 77: 277-279.
9. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. Nature 2005 ; 436 : 946-952.
10. European Associaton for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Journal of Hepatology 2016. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30489-5/fulltext . Geraadpleegd op 28/02/2017.
11. Belgian Association for the Study of the Liver. BASL Belgian HCV therapy guidance update January 23 2018. Available from : http://www.basl.be/sites/default/files/Belgian%20HCV%20therapy%20guidance%20update%20january%2023%202018.pdf . Geraadpleegd op 28/02/2017.
12. Michielsen P, Van Herck K, Van Damme P. NHG-standaard virushepatitis en andere leveraandoeningen - toepasbaar voor België? Huisarts Nu 2008; 37(7): 372-378.
13. Leyns C, Derese A, Van de Vyver N. Vroegdetectie van hepatitis C – Rol van de huisarts volgens de huidige evidentie. Huisarts Nu 2011; 40(5): 212-216.
14. Leyns C, Derese A. Hepatitis C: Dokter, wat nu? Praktijkrelevante informatie voor de huisarts. Huisarts Nu 2011; 40(7): 287-300.
15. Helsper C. Hepatitis C – opsporing verzocht. Huisarts en Wetenschap 2013; 1:22-25.
16. Bornschlegel K, Holtzman D, Klevens M. Vital Signs: Evaluation of Hepatitis C Virus Infection Testing and Reporting - Eight US Sites, 2005–2011. MMWR 2013; 62(18): 357-361.
17. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. Journal of Viral Hepatitis 2014; 21 (suppl. 1): 60-89.

18. Stärkel P, Vandijck D, Laleman W. The disease burden of Hepatitis C in Belgium: An update of a realistic disease control strategy. Acta Gastro-Enterologica Belgica 2015; 78:228-232.
19. Gerkens S, Thiry N, Hulstaert F. KCE Report. Naar een uitbreiding van de terugbetaling van de hepatitis C-behandelingen? 2016. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_276A_terugbetaling_hepatitic%20C_Samenvatting.pdf . Geraadpleegd op 14/03/2018.
20. Leyns C. Het beleid bij Hepatitis C in de Huisartspraktijk. Diss Master in de huisartsgeneeskunde. UGent, Faculteit Geneeskunde en gezondheidswetenschappen: 2008.

Bijlagen

Bijlage 1: Aanbevelingen voor follow-up van hepatitis C met niveau van bewijskracht volgens GRADE *(5,10,11,13,14)*

- Bij alle patiënten met hepatitis C moet een behandeling overwogen worden om risico op complicaties en HCC in te perken. Alle chronische HCV-patiënten moeten minstens eenmaal naar de 2de (of 3de) lijn verwezen worden. ***GRADE 1A***

- Alvorens een behandeling te starten, moet de graad van leverbeschadiging vastgesteld worden. Dit kan via gevalideerde non-invasieve technieken (elastometrie al dan niet in combinatie met serummerkers). Enkel in geval van twijfelachtige resultaten zal leverbiopsie nodig zijn. ***GRADE 1A***

- Bloed- en urineonderzoek is nodig om lever- en nierfunctie na te gaan en comorbiditeiten die invloed kunnen hebben om de ziekte en behandeling op te volgen. Patiënten met obesitas, verhoogde glycemie, leversteatose… moeten de raad krijgen om hun levensstijl aan te passen en evt. dieet te volgen om deze potentieel bijkomende leverbeschadigende factoren te reduceren. ***GRADE 1A***

- Hepatotoxische medicate (zoals NSAID's) moeten vermeden worden. Zeker in geval van verminderde nierfunctie. ***GRADE 1A***

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken, aangezien medicatie teratogeen is en behandeling niet kan gebeuren in geval van zwangerschap. ***GRADE 1C***

- In geval van risicofactoren moet co-infectie met HBV, HIV en andere SOA's onderzocht worden. ***GRADE 1C***

- Personen die niet immuun zijn voor hepatitis A en B moeten moeten gevaccineerd worden voor deze virussen. ***GRADE 2C***

- Alcohol versnelt leverfibrose en eventuele progressie naar leverkanker en gebruik ervan heeft een negatieve invloed op een eventuele behandeling. Daarom moet bij iedereen het alcoholgebruik ingeschat worden en in ieder geval ontraden. ***GRADE 1A***

- Psychiatrische screening is nodig, zeker bij mensen met een depressieve episode in de voorgeschiedenis of bij mensen met een drugs- of alcoholverslavingsproblematiek. Dit omdat therapietrouw hierdoor negatief beïnvloed wordt en de kans om SVR te bereiken lager wordt. Deze patiënten moeten van nabij opgevolgd en ondersteund worden. ***GRADE 1B***

- Alle patiënten moeten voorlichting krijgen in verband met de besmettingswijze van HCV. Huishoudelijke zaken waarbij bloedcontact mogelijk is (zoals scheermesjes, tandenborstel…)

mogen niet gedeeld worden met een HCV-positieve partner. Het risico op besmetting via seksueel contact is zeer laag, behalve bij ruwe seks waarbij bloed of slijmvliesbeschadiging kan voorkomen. Bij risicogroepen zoals MSM moet condoomgebruik daarom wel aangeraden worden. ***GRADE 1A***

- Bij personen die een behandeling krijgen, moet men steeds bedacht zijn op medicamenteuze interacties en de dosering van andere medicatie eventueel verminderen of zelfs tijdelijk onderbreken. Interacties kunnen nagekeken worden via www.hep-druginteractions.org. Dit is extra belangrijk voor patiënten die tevens behandeld worden met antivirale middelen voor HIV. ***GRADE 1A***

- Wanneer SVR bereikt wordt, moet ALT en HCV RNA na 48 weken opnieuw bepaald worden om definitieve genezing te bevestigen. ***GRADE 1A***

- Patiënten met fibrose graad F3 of met cirrose, moeten blijvend elke 6 maanden een echografie van de lever krijgen om te screenen voor HCC, zelfs wanneer SVR bereikt werd. ***GRADE 1A***

- Wanneer behandeling om de een of andere reden (nog) niet mogelijk is, moet de patiënt jaarlijks of minstens elke 2 jaar opnieuw geëvalueerd worden op een non-invasieve manier. Ook patiënten die reeds behandeld werden, maar bij wie geen SVR bereikt werd, moeten blijvend opgevolgd worden. ***GRADE 1A***

Bijlage 2: Goedgekeurd protocol

ADDENDUM 1: PROTOCOL – versie 1 – 01/03/2017 – Ester Blomme









Follow-up van patiënten met hepatitis-C virus in de huisartsenpraktijk: een praktijkverbeterend project

Hepatitis C is een infectieziekte die overgedragen wordt via bloed. De prevalentie in België wordt geschat op 1%. Een infectie met hepatitis C verloopt dikwijls jaren asymptomatisch en 75% van de geïnfecteerde patiënten wordt chronisch drager van het virus. Dit verhoogt de kans op leverfibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC). Een vaccin voor HCV bestaat nog niet.

Risicogroepen die volgens de Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) best gescreend worden op hepatitis C zijn: personen die vóór 01/07/1990 een bloedtransfusie of majeure chirurgie ondergingen of verbleven op intensieve zorgen in België. Andere risicogroepen zijn dialysepatiënten, personen die intraveneuze of intranasale drugs gebruiken, kinderen van moeders die seropositief zijn voor HCV, seksuele partners van HCV-dragers, personen die tattoos, piercings of accupunctuur ondergingen waarbij geen gebruik gemaakt werd van '*single use*' materiaal, personen die zorg kregen in een land met een hoge HCV prevalentie (Zuidoost-Azië, Midden-Oosten, Afrika en Zuid-Amerika), personen met een onverklaarde stijging van de transaminasen, patiënten die seropositief zijn voor HIV of HBV, personen met onverklaarde asthenie en personen met een voorgeschiedenis van onverklaarde icterus. Screening van deze risicogroepen is nuttig om dragers van het virus te identificeren en sneller te behandelen. Op die manier kan progressie naar een ernstige leveraandoening vermeden of vertraagd worden. Waar een collega-haio zich zal toespitsen op deze screening in de huisartspraktijk, richt ik mij op de opvolging van geïdentificeerde HCV-dragers in de huisartspraktijk.

De behandeling van HCV behoort tot de specialisatie van de hepatoloog. Als huisarts kan men echter wel toezien op een vlotte en tijdige doorverwijzing van patiënten naar de specialist. Ook screening naar cirrose of HCC bij seropositieve HCV-patiënten met behulp van echo- of bloedonderzoek, kan mee opgevolgd worden door de huisarts. Bij besmetting met HCV moet bovendien ook steeds gescreend worden naar andere '*bloodborne*' infecties, zoals HIV of HAV of HBV. Seronegatieve patiënten voor deze laatste twee virussen moeten dan ook de gepaste vaccinaties krijgen.

Doel van deze masterproef is het in kaart brengen van de kwaliteit van de huidige opvolging van patiënten met hepatitis C in onze huisartspraktijk en waar mogelijk verbeteren. Er wordt gestart met een uitgebreid onderzoek van de wetenschappelijke literatuur. Hierin wordt gezocht naar de evidentie van de aard en de frequentie van noodzakelijke onderzoeken en (technische) handelingen bij patiënten met HCV. Vervolgens worden aan de hand van retrospectief dossieronderzoek de patiënten geïdentificeerd die seropositief zijn of waren voor het hepatitis C virus. Aan alle patiënten die ingeschreven zijn in de huisartspraktijk WGC Botermarkt, wordt toestemming gevraagd voor het gebruiken van hun medische gegevens om projecten uit te werken die de praktijkwerking verbeteren (zie addendum 2).

Deze gegevens worden steeds vertrouwelijk behandeld. Bij de patiënten die op deze manier geïdentificeerd werden, wordt vervolgens nagegaan welke onderzoeken en of behandeling gebeurd zijn en met welke frequentie. Deze bevindingen worden hierna getoetst aan de gegevens uit de literatuur. Er worden geen extra onderzoeken gedaan in het kader van het onderzoek, tenzij noodzakelijke onderzoeken in het kader van de '*best clinical practice'*.

In samenwerking met dr. Xavier Verhelst en prof. dr. Hans Van Vlierberghe van de dienst gastro-enterologie en hepatologie van het UZ Gent zal ook geprobeerd worden te onderzoeken hoe de communicatie tussen huisarts en specialist op dit moment verloopt. Met behulp van online overleg via het online Collaboratief Zorgplatform (CoZo) zal worden getracht deze communicatie vlotter te laten verlopen en de opvolging van gemeenschappelijke patiënten te stroomlijnen. Dit in het kader van een grotere studie van de dienst gastro-enterologie en hepatologie van UZ Gent waarin het uiteindelijke doel onder andere ook het opzetten van een transmuraal zorgpad voor patiënten met levercirrose is.

Tenslotte is het uiteindelijke doel van deze masterproef een praktijkverbeterende richtlijn op te stellen waarin de huidige follow-up van hepatitis C-patiënten geoptimaliseerd wordt. Dit zal gebeuren in overleg met de collega's van Wijkgezondheidscentrum Botermarkt.

Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

Universiteit Gent
Faculteit geneeskunde en gezondheidswetenschappen
3K3
Prof. dr. Anselm DERESE
De Pintelaan 185
9000 Gent
BTW nr: 248.015.142

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/0465	15-jun-17	Zie "CC"

BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Follow-up van patiënten met Hepatitis C-virus in de huisartsenpraktijk.
ManaMa: Ester Blomme

Belgisch Registratienummer: B670201732170

* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier dd. 1/03/2017
* Protocol dd. 1/03/2017
* Antwoord onderzoekers via mail dr. E. Blomme dd. 08/06/2017 op opmerkingen EC dd. 04/04/2017
* Adviesaanvraagformulier (aangepaste versie ontv. dd. 08/06/2017)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DERESE ; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 15/06/2017. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 15/06/2018, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.**
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 15/06/2017. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 15/06/2018, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.**
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 20/06/2017
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/06/2017**

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Davine Verbeke
09/332 22 66

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/0465	15-jun-17	Zie "CC"

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Universiteit Gent - Faculteit geneeskunde en gezondheidswetenschappen; De Pintelaan 185 9000 Gent

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Davine Verbeke
09/332 22 66