

AANPAK BIJ PERINATALE HEPATITIS C-VIRUSINFECTIE

P. VANHAESEBROUCK^{1,5}, K. ROELENIS², C. DE PRAETER¹, E. ROBBERECHT³,
L. GOOSSENS¹, G. LEROUX-ROELS⁴

Inleiding

Het hepatitis C-virus (HCV) is een enkelstrengig RNA-virus. Het virale RNA is niet alleen de matrijs voor virusreproductie, maar doet eveneens dienst als boodschapper-RNA (mRNA). Het HCV vertoont een zeer grote verscheidenheid. Er zijn niet alleen 6 majeure genotypen beschreven, maar door zijn hoge mutatiefrequentie treft men bij een geïnfecteerd persoon niet één virustype aan, maar een verzameling van licht verschillende virussen (quasispecies). Deze grote verscheidenheid bemoeilijkt het opsporen van het virus, maakt herinfectie mogelijk, leidt tot een variabel antwoord op de ingestelde behandeling door het ontstaan van „escape“-mutanten en bemoeilijkt ten slotte de ontwikkeling van een efficiënt vaccin (1).

Het HCV wordt voornamelijk overgedragen door rechtstreekse percutane blootstelling aan bloed of bloedproducten (> 95% van de gevallen). Sinds 1992 is in westerse landen, dus ook in België, een besmetting via bloedtransfusie virtueel uitgesloten door de systematische en doeltreffende screening van het bloed op anti-HCV (2).

Een zorgvuldige reiniging en desinfectie van medische (endoscopen, biopsietangen, chirurgisch instrumentarium) en tandheelkundige instrumenten blijft zeer belangrijk om de

Samenvatting

Een vrouw die met het hepatitis C-virus (HCV) is geïnfecteerd, kan tijdens de zwangerschap of bij de partus haar kind met HCV besmetten. Wanneer in het serum van de patiënte enkel HCV-antistoffen (anti-HCV) gevonden worden en geen HCV-RNA, bestaat geen risico op een verticale transmissie van het HCV. Wanneer de patiënte naast anti-HCV-positief ook HCV-RNA-positief is, bedraagt het risico op overdracht van de infectie 5 tot 10%. Bij een vrouw die niet alleen met het HCV, maar gelijktijdig ook met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) is besmet, loopt dit risico op tot ongeveer 20%.

De diagnose van een perinatale HCV-infectie berust op de aanwezigheid van HCV-RNA in het serum van de zuigeling. Dit onderzoek gebeurt best rond de leeftijd van 3 maanden, en zeker niet vóór de leeftijd van 2 maanden. HCV-RNA wordt opgespoord met een zeer gevoelige techniek, zoals een polymerasekettingreactie (PCR)-test. Wanneer deze negatief is, kan een perinataal verworven HCV-infectie pas met zekerheid worden uitgesloten als in het serum van het kind op de leeftijd van 15 maanden geen anti-HCV aantoonbaar is.

Op basis van de op dit ogenblik beschikbare evidentie wordt een routinematige antenatale screening voor HCV niet aanbevolen. Bij HCV-geïnfecteerde patiënten is het niet nodig over te gaan tot een electieve keizersnede en er is geen enkele reden om borstvoeding te ontraden. Geen van deze maatregelen blijkt een invloed te hebben op de transmissie van HCV.

¹ Vakgroep Pediatrie-Genetica, Dienst Neonatale Intensieve Zorgen.

² Vakgroep Uro-Gynaecologie, Vrouwenkliniek.

³ Vakgroep Pediatrie-Genetica, Dienst Pediatrische Gastroenterologie.

⁴ Vakgroep Klinische Biologie, Microbiologie en Immunologie, Laboratorium voor Klinische Biologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁵ Correspondentieadres: prof. dr. P. Vanhaesebrouck, Dienst Neonatale Intensieve Zorgen, Behandelingsblok 1B1, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: piet.vanhaesebrouck@UGent.be

verspreiding van het virus tegen te gaan. Ook in dialysecentra dient men de primaire preventiemaatregelen zorgvuldig na te leven.

In westerse landen wordt druggebruik via injectie stilaan de belangrijkste transmissieweg van HCV. Het gemeenschappelijk gebruik van „vuile” naalden, spuiten en toebehoren vormt de weg waarlangs het virus wordt doorgegeven. Seksuele overdracht van het HCV wordt gemeld, doch is eerder uitzonderlijk. Binnen heteroseksuele monogame koppels is de transmissiekans zeer laag. Het risico op overdracht is groter bij homoseksuele activiteit (3). Bij normaal sociaal verkeer vindt geen horizontale overdracht van het virus plaats. Op scholen en kinderdagverblijven vormt hepatitis C dus geen probleem (3). De overdracht van een HCV-infectie van een besmette moeder op haar kind is een andere wijze waarop het HCV kan worden overgedragen (4-8).

In deze bijdrage wordt een overzicht gebracht van de meest recente inzichten omtrent epidemiologie, diagnostiek en preventie van de perinatale HCV-transmissie.

Perinatale HCV-transmissie

Globaal wordt aangenomen dat een maternale HCV-infectie de zwangerschap niet negatief beïnvloedt voor wat de incidentie van miskraam, obstetrische verwikkelingen en/of interventies betreft (9). De kans op transmissie van het HCV van moeder naar neonatus is zeer klein in vergelijking met het perinataal transmissierisico bij hepatitis B (zonder preventieve interventies in de 24 uren volgend op de geboorte, zoals de toediening van specifiek hyperimmuun globuline en hepatitis B-vaccinatie).

De prevalentie van antistoffen tegen het HCV bij zwangere vrouwen schommelt tussen 0,1 en 2,4%. In Vlaanderen is de globale prevalentie van anti-HCV eerder laag (0,87%) met een significante gradiënt volgens toenemende leeftijd en hoger bij niet-Belgen (10). In sommige endemische regio's (oa. Italië, Japan, Afrika) worden veel hogere prevalenties vastgesteld (10-30%) (1). Van de zwangere vrouwen bij wie anti-HCV-antistoffen in het bloed worden aangetroffen, heeft ongeveer 70% een actieve infectie in de peripartale periode (11). Dit betekent dat in hun bloed niet alleen anti-HCV, maar ook virale partikels worden aangetoond. Dit laatste

gebeurt door middel van zeer gevoelige technieken (de meeste hiervan doen beroep op een polymerasekettingreactie(PCR)-test waarmee zeer kleine hoeveelheden HCV-RNA (10^2 - 10^7 viruspartikels/ml) kunnen worden aangetoond.

Enkel vrouwen bij wie HCV-RNA in het bloed voorkomt, kunnen hun kind besmetten en de kans op besmetting is des te hoger naarmate meer HCV-RNA-kopieën in het bloed worden gevonden (12). Bij vrouwen met een actieve HCV-infectie schommelt het risico op transmissie van moeder naar kind tussen 5 en 10%. Wanneer een vrouw met een actieve HCV-infectie gelijktijdig met het hiv is besmet, loopt het transmissierisico op tot 15 à 20% (1). Dit komt doordat er doorgaans meer viruspartikels circuleren bij hiv-patiënten die een HCV-coïnfectie hebben. Een recente Europese studie toonde aan dat 16% van de met het HCV geïnfecteerde moeders ook met het hiv was besmet (11). Bij druggebruik door injectie is het transmissierisico eveneens verdubbeld (1).

Tijdstip en wijze van perinatale HCV-transmissie

Het juiste tijdstip en de wijze waarop deze verticale transmissie plaatsgrijpt zijn nog onvoldoende gekend. Op basis van het aantal pasgeborenen dat in een prospectieve cohortstudie van HCV-geïnfecteerde pasgeborenen HCV-RNA-positief bevonden werd vóór de vierde levensdag, kon vermoed worden dat de overdracht minstens in een derde van de gevallen intra-uterien plaatsgrijpt en in twee derde peripartaal, dit is laat intra-uterien of tijdens de partus zelf (4). Neonati die duidelijk een intra-uteriene HCV-infectie doormaakten, hadden een significant lager geboortegewicht en waren significant meer geïnfecteerd met HCV van het genotype 1 dan peripartaal besmette kinderen (4).

Net zoals bij hiv-geïnfecteerde moeders zijn er ook bij HCV-patiënten aanwijzingen dat een electieve keizersnede zou leiden tot een geringer aantal perinatale infecties. Tot op heden wordt dit als onvoldoende bewezen en niet kostenbateneffectief beschouwd. Een electieve keizersnede wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen met alleen een HCV-infectie (13).

Pasgeborenen lopen vooral een risico op een HCV-infectie door foetomaternale intra-uteriene of peripartale transmissie (4). Voorlopig ontbreekt eenduidige evidentie voor

moeder-kindtransmissie via borstvoeding. In overeenstemming met de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics is een maternale HCV-infectie geen tegenaanwijzing voor borstvoeding (14). Voor moeders die geïnfecteerd zijn met het HCV kan voorzichtigheidshalve borstvoeding afgeraden worden bij aanwezigheid van tepelkloven of een -bloeding (8, 14).

Laboratoriumdiagnostiek

De laboratoriumdiagnostiek van een HCV-infectie berust enerzijds op het aantonen van antilichamen tegen HCV en anderzijds op het opsporen van virale genomen in het bloed van de patiënt. De genoomdetectie gebeurt meestal met een PCR-test en de aanwezigheid van HCV-RNA geldt als teken van een actieve HCV-infectie.

Serum (gestold bloed) of plasma (enkel ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) als anticoagulans) kunnen gebruikt worden voor deze analyse. In geen geval mag het bloed onstolbaar worden gemaakt met heparine omdat dit anticoagulans het enzym (Taq-polymerase) afremt dat een belangrijke rol speelt in de PCR.

De diagnostische specificiteit van de PCR-test voor het opsporen van HCV-RNA is zeer hoog (97%), ongeacht de leeftijd van het kind. De diagnostische gevoeligheid van de test wordt wel beïnvloed door de leeftijd van het patiëntje. In de eerste levensmaand bedraagt deze gevoeligheid slechts 22% en met de leeftijd loopt ze op tot 97%. Fout-negatieve PCR-resultaten zijn dus niet uitgesloten en vragen daarom minstens de ondersteuning van seriële serodiagnostiek (zie verder) (15).

Maternale HCV-screening

Universele screening voor het HCV tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden (16). Zwangere vrouwen met een significant risico op een HCV-infectie worden best getest op de aanwezigheid van anti-HCV-antistoffen (tabel 1). Een HCV-RNA-PCR-test zal enkel verricht worden, indien zij anti-HCV-positief zijn. Indien deze nog niet werd verricht, is het best om ook een hiv-test uit te voeren bij vrouwen met een positieve anti-HCV-serostatus (10).

TABEL 1

Indicaties om bij een zwangere vrouw anti-HCV te bepalen

Gekende hiv-positiviteit
Vroeger of recent druggebruik door injectie
Vroegere of huidige partners met een gekend intraveneus druggebruik
Afkomstig uit een geografisch gebied met hoge HCV-endemie
Ontvanger van bloed(producten) via transfusie of orgaantransplantatie vóór 1992
Vroegere of huidige hemodialyse
Betrokken bij in-vitrofertilisatie van anonieme donoren
Anamnese van piercing, tatoeage of acupunctuur
Anamnese van gevangenisverblijf
Gestegen serumaminotransferaseactiviteit

Pasgeborene van een HCV-RNA-positieve moeder

Baby's van HCV-RNA-positieve moeders worden getest voor serum-anti-HCV-antistoffen vanaf de leeftijd van 2 tot 6 maanden, samen met een HCV-RNA-PCR-test en (eventueel) bepalingen van de activiteit van de leverenzymen alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) (tabel 2). Testen van HCV-merkers (antilichamen of RNA) op navelstrengbloed is niet zinvol, tenzij in het kader van een prospectief epidemiologisch onderzoek.

Indien in het bloed van een zuigeling HCV-RNA wordt aangetroffen, wordt hij bij voorkeur doorverwezen naar een pediatriesch hepatoloog/gastro-enteroloog. Indien zowel HCV-RNA als anti-HCV afwezig zijn, is geen verdere opvolging noodzakelijk. Indien bij een zuigeling (2-12 maanden) geen HCV-RNA maar wel antistoffen tegen het HCV worden gevonden, is het noodzakelijk om nog een tweede maal de anti-HCV-antistoffen op te sporen op de leeftijd van 15 tot 18 maanden. Enkel op deze wijze kan men de volledige klaring van passief verworven antistoffen en de afwezigheid van een HCV-infectie aantonen.

Ongeveer de helft van de niet-geïnfecteerde kinderen verliest de maternale antistoffen vóór de leeftijd van 6 maanden en van alle niet-geïnfecteerde baby's wordt verwacht dat zij anti-HCV-negatief zijn tussen 15 en 18 maanden (8, 10). Het is dus onmogelijk om een perinataal verworven HCV-infectie uit te sluiten op basis van een negatief PCR-resultaat alleen.

TABEL 2

Beleid bij de pasgeborene van een moeder met actieve HCV-infectie (HCV-RNA-positief tijdens de zwangerschap)

Bepaling bij zuigeling van 3 tot 6 maanden		
Serum- anti-HCV- antistoffen	HCV-RNA- PCR-Test	Beleid
(+)	+	verwijzing naar pediatrisch hepatoloog/gastro-enteroloog
-	-	geruststelling, geen verdere opvolging nodig
+	-	2e serumstaal voor anti-HCV-antistoffen tussen 15 en 18 maanden (*)

(*) Om een actieve HCV-infectie bij verlies van passief verworven maternale anti-HCV-antistoffen uit te sluiten.

De bepaling van anti-HCV-antilichamen blijft voornamelijk de enige definitieve methode ter uitsluiting van een actieve, tijdens de zwangerschap of peripartaal verworven, HCV-infectie bij de zuigeling. Dankzij internationale studies rond seriële serodiagnostiek bij kinderen van HCV-besmette moeders heeft men het tijdstip van definitieve geruststelling voor de ouders beduidend kunnen vervroegen (10).

Natuurlijke evolutie van een perinataal verworven HCV-infectie

Het natuurlijk verloop van een perinataal overgedragen HCV-infectie blijft onzeker. Tijdens het eerste levensjaar werd een spontane resolutie veel vaker waargenomen (tot 75%) dan oorspronkelijk gedacht (16). Een pediatrische HCV-infectie verloopt meestal asymptomatisch gedurende vele jaren (17).

Of de uiteindelijke evolutie dezelfde zal zijn als deze van de volwassene, met name een trage evolutie naar cirrose 20 tot 30 jaar later bij 30 tot 50% van de getroffenen met een verhoogd risico op de ontwikkeling van een hepatocarcinoom, is voornamelijk niet geweten. Of antivirale behandelingen kunnen bijdragen tot een afname van de moeder-kindtransmissie is evenmin gekend.

De actuele behandeling van chronische HCV-infecties, met name interferon-alfa al dan niet in combinatie met ribavirine, is te toxisch om toe te dienen aan een zwangere vrouw. De combinatie van interferon-alfa (gepegyleerd) en ribavirine leidt tot een blijvende klaring van een

HCV-infectie bij 50% van de volwassen patiënten met een chronische HCV-infectie besmet met genotype 1-HCV (18). Aangezien deze slechts gedeeltelijk effectieve behandeling enerzijds duur is en anderzijds niet gespaard blijft van ernstige bijwerkingen, is er nog steeds een hoge nood aan een meer effectieve behandelingsmodaliteit, bv. een therapeutisch vaccin (19). De recent gepubliceerde frequente spontane klaringen die vooral bij zuigelingen worden waargenomen, zullen de interpretatie van de therapeutische resultaten die bij jonge kinderen kunnen worden verwacht sterk bemoeilijken (16).

Besluit

Een electieve keizersnede wordt niet aanbevolen ter preventie van de moeder-kindtransmissie bij een actieve maternale HCV-infectie.

Pasgeborenen van anti-HCV-positieve, HCV-RNA-negatieve moeders lopen geen risico op een HCV-infectie. 5 tot 10% van de kinderen van moeders die zowel anti-HCV-positief als HCV-RNA-positief zijn, zal wel een HCV-infectie ontwikkelen.

De diagnose van een perinataal verworven HCV-infectie berust op de bepaling van HCV-RNA op de leeftijd van ongeveer 3 maanden. Deze test wordt best niet uitgevoerd vóór de leeftijd van 2 maanden. Bij een negatieve HCV-RNA-PCR-test kan een HCV-infectie pas definitief worden uitgesloten op de leeftijd van 15 maanden op basis van een negatieve anti-HCV-test.

Borstvoeding kan toegelaten worden bij een moeder met een actieve HCV-infectie tijdens de zwangerschap.

Abstract

Management of perinatally acquired hepatitis C virus (HCV) infection

Perinatal mother-child transmission of a HCV infection occurs only when the mother has an *active* HCV infection during pregnancy. If no HCV-RNA and only antibodies against HCV (anti-HCV) are detected in the mother's serum, no risk of transmission does exist. When the mother is also HCV-RNA positive, the transfer risk lies between 5 and 10%. The perinatal transmission rate amounts to 20% in cases of simultaneous maternal HIV infection. Diagnosis of a perinatally acquired HCV infection requires the detection of HCV-RNA in the

infant's serum. This test should best be done after the age of 2 months. HCV-RNA is traced with a very sensitive detection technique, such as polymerase chain reaction (PCR). When this test is negative, a perinatal HCV infection can only be excluded with certainty if no anti-HCV antibodies are detected in the child's serum at or beyond the age of 15 months. Until then passively acquired anti-HCV antibodies of maternal origin may be present in the infant's blood.

No reliable method is currently available to prevent the mother-child transmission of HCV. According to presently available evidence routine antenatal screening for HCV is not recommended. In mothers actively infected with HCV, an elective caesarean section is also not advocated: there is also no reason to advise against breastfeeding. Mothers simultaneously infected with HCV and HIV should be treated for the concomitant HIV infection according to the prevailing guidelines.

LITERATUUR

1. MEMON MI, MEMON MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; **9**: 84-100.
2. POWER JP, LAWLOR E, DAVIDSON F, et al. Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994; **344**: 1166-1167.
3. ACKERMAN Z, ACKERMAN E, PALTIEL O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; **7**: 93-103.
4. MOK J, PEMBRLEY L, TOVO PA, NEWELL ML. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *Arch Dis Child (Fetal Neonatal Ed)* 2005; **90**: F156-F160.
5. ROBERTS FA, YEUNG L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; **36** (Suppl 1): S106-S113.
6. TAJIRI H, MIYOSHI Y, FUNADA S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 10-14.
7. CECI O, MARGIOTTA M, MARELLO F, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; **33**: 570-575.
8. NEWELL ML, PEMBRLEY L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)* 2002; **38**: 321-337.
9. JABEEN T, CANNON B, HOGAN J, et al. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *Q J Med* 2000; **93**: 597-601.
10. 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**: 275-280.
11. ENGLAND K, PEMBRLEY L, TOVO PA, NEWELL ML. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. European Paediatric HCV Network. *Acta Paediatr* 2005; **94**: 444-450.
12. OHTO H, TERAZAWA S, SASAKI N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The vertical transmission of hepatitis C Virus collaborative study group. *N Engl J Med* 1994; **330**: 744-750.
13. PEMBRLEY L, NEWELL ML, TOVO PA. The management of HCV pregnant women and their children. European Paediatric HCV Network. EPHN Collaborators. *J Hepatol* 2005; **43**: 515-525.
14. MAST EE. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Adv Exp Med Biol* 2004; **554**: 211-216.
15. DUNN DT, GIBB DM, HEALY M, et al. Timing and interpretation of tests for diagnosing perinatally acquired hepatitis C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 715-716.
16. CECI O, MARGIOTTA M, MARELLO F, et al. High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants: what lies behind? *J Hepatol* 2001; **35**: 687-688.
17. ENGLAND K, PEMBRLEY L, TOVO PA, NEWELL ML. Growth in the first 5 years of life is unaffected in children with perinatally-acquired hepatitis C infection. European Paediatric HCV Network. *J Pediatr* 2005; **147**: 227-232.
18. NEVENS F. Behandeling van chronische hepatitis C. *Tijdschr Geneesk* 2003; **59**: 1184-1187.
19. LEROUX-ROELS G. Development of prophylactic and therapeutic vaccines against hepatitis C virus. *Expert Rev Vaccines* 2005; **4**: 351-371.