

Opsporing hepatitis C

Virus verliest het van de detector

De leverontsteking hepatitis wordt meestal veroorzaakt door een virus. Verschillende virussen kunnen de boosdoener zijn. Hepatitis A en B zijn het bekendst en daarvoor bestaan ook vaccins. Zoniet voor het hepatitis C virus, dat pas eind jaren tachtig werd ontdekt. Gelukkig zijn er wél medicijnen tegen en valt het gewraakte virus op te sporen met diagnostische tests.

Het nieuws haalde afgelopen najaar bijna alle media. Tijdens de landelijke hepatitisweek in november werd bekend gemaakt dat naar schatting 60.000 Nederlanders besmet zijn met het hepatitis C virus en dat liefst driekwart van hen niet weet dat men de infectie met zich meedraagt. Daardoor bestaat niet alleen het gevaar dat het besmettelijke virus zich steeds verder verspreidt, maar bovendien wordt de kans op genezing van een hepatitis C patiënt kleiner als er laat wordt ingegrepen. Saillant – en welbeschouwd ook verontrustend – is dat veel huisartsen onvoldoende gespist blijken te zijn op hepatitis C besmettingen. “Op zich is dat niet zo vreemd”, aldus dr. Marcel Beld, hoofd Moleculaire Diagnostiek bij de afdeling Klinische Virologie van het Amsterdamse AMC. “Wanneer je besmet raakt met hepatitis C krijg je immers niet meteen een heftige acute leverontsteking. Er kunnen jaren voorbijgaan met vage klachten als vermoeidheid, slechte eetlust en terugkerende koorts. Een huisarts zal dan niet meteen een link leggen met hepatitis C, want dergelijke klachten kunnen zóveel oorzaken hebben. Aan de andere kant: de *awareness* voor een hepa-

titisbesmetting mag bij veel huisartsen wel wat hoger worden dan nu het geval is, want de patiënten die wij in het ziekenhuis te zien krijgen vormen waarschijnlijk slechts het topje van de ijsberg.” Cijfers van het Nationaal Hepatitis Centrum ondersteunen Belds uitspraak. Volgens onderzoek van dit centrum wordt jaarlijks slechts zes procent van de hepatitis C patiënten door de huisarts doorverwezen naar een specialist.

Verhoogd risico

Gelukkig is het niet zo dat jan-en-alleman met het hepatitis C virus besmet raakt. Dit virus wordt met name overgebracht via bloed-bloed contact en circa 90 procent van de nieuwe besmettingen ontstaat dan ook bij intraveneuze drugsgebruikers. Daarnaast lopen dialyse- en

den gecontroleerd, zijn uit deze groepen mensen besmet geraakt. Bovendien is er jaarlijks een kleine groep ziekenhuismedewerkers die besmet wordt na zogeheten ‘prikaccidenten’. Hepatitis C kan in principe ook worden overgebracht via seksueel contact, maar dat komt eigenlijk nauwelijks voor. Dat probleem speelt met name bij hepatitis B, dat behalve via bloed ook via sperma wordt overgedragen en waarbij onveilig vrijende homo’s de grootste risicogroep vormen.

Het vervelende – en gevaarlijke – van hepatitis B en C infecties is niet alleen dat ze kunnen leiden tot chronische leverontsteking, maar dat ze daarnaast extra complicaties kunnen opleveren zoals levercirrose (verschrompeling van leverweefsel) en leverkanker. Terwijl een infectie met hepatitis A soms niet eens behandeld hoeft te worden, moeten tegen de twee zustervirussen zware geneesmiddelen worden ingezet (zie ook tabel). In de eerste plaats is dat *interferon-alfa*, een eiwit dat van nature door ons afweersysteem wordt aangemaakt. Bij hepatitis B wordt dit gecombineerd met het medicijn *lamivudine*, een synthetische variant van virale RNA-bouwstenen. Wanneer lamivudine in het virale genoom wordt ingebouwd blokkeert het specifiek de vermenig-

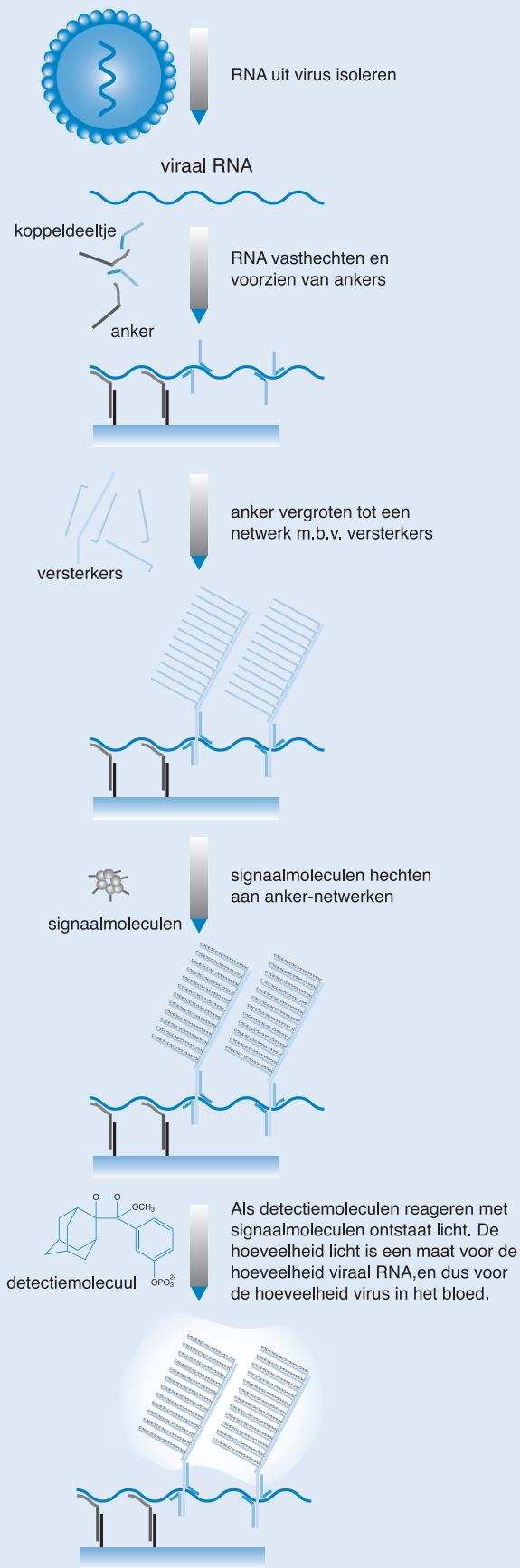
Opsporing onwetende hepatitis C patiënten dringend gewenst

hemofiliepatiënten een verhoogd risico. Zeker in het verleden, toen transfusiebloed en bloedproducten nog niet op hepatitis C wer-

Hepatitisvirussen

besmetting	virus	overdracht	geassocieerde aandoening (naast leverontsteking)	behandeling	vaccinatie
Hepatitis A	picornavirus (HAV)	ontlasting/voedsel	-	symptoombehandeling	beschikbaar
Hepatitis B	hepadnavirus (HBV)	bloed/sperma	vernietiging leverweefsel leverkanker	interferon-alfa en lamivudine	beschikbaar
Hepatitis C	hepacivirus (HCV)	bloed/sperma	vernietiging leverweefsel leverkanker	interferon-alfa en ribavirine	wordt naar gezocht
Hepatitis D	deltavirus (HDV)	co-infectie HBV	leverkanker	interferon-alfa	beschikbaar (HBV)
Hepatitis E	hepatitis E virus (HEV)	ontlasting/voedsel	-	-	in ontwikkeling

Hoeveelheid virus meten



Bij tijdige ontdekking is vaak goede behandeling mogelijk

vuldiging van het virus. Bij hepatitis C wordt interferon gecombineerd met de 'immuunmodulator' *ribavirine*, een middel dat het therapeutische effect van interferon versterkt. Nadeel van deze combinatie therapieën is dat ze ernstige bijwerkingen vertonen (met name door interferon) en dat ze bovendien lang niet altijd aanslaan bij een patiënt.

Screening

Voordat aan de behandeling van een hepatitis B of C infectie kan worden begonnen, moet natuurlijk eerst de aanwezigheid van de virussen in het lichaam worden vastgesteld. Daarvoor gebruiken ziekenhuizen verschillende commercieel verkrijgbare diagnostische tests, en bovendien zijn er nieuwe methoden in ontwikkeling.

Bij de screening op hepatitis B en C zit – net als bij HIV – overigens een vervelend addertje onder het gras: wanneer je alléén zou testen op antistoffen tegen het virus zou je een infectie over het hoofd kunnen zien. "Het duurt even voordat je afweersysteem op een infectie reageert en antistoffen gaat aanmaken," legt Marcel Beld uit. "Daardoor kan het gebeuren dat je wél een virusbesmetting hebt, maar dat een standaard ELISA-test op het virus negatief uitvalt. Om dat te ondervangen moet je dus ook aanvullend screenen op de aanwezigheid van viraal genetisch materiaal (nucleïnezuur) van hepatitis B en C met behulp van kwalitatieve testen."

De meeste methoden die de aanwezigheid van viraal genetisch materiaal kunnen verraden, zijn gebaseerd op de *polymerase ketting reactie* (PCR), een techniek waarmee DNA/RNA schier oneindig vermenigvuldigd kan worden om er voldoende van in handen te krijgen voor diagnostiek. Beld: "Bij hepatitis C gebruiken wij sinds kort ook een nieuwe test, *Transcription*

Mediated Amplification ofwel TMA. Deze techniek is door een verbeterde amplificatiemethode tien keer zo gevoelig als een normale PCR. Dat is belangrijk, want met zo'n gevoelige methode kun je risicogroepen goed screenen en besmette patiënten beter monitoren tijdens de behandeling op klaring van het virus."

Bij dat laatste zijn kwantitatieve testen van belang waarbij de hoeveelheid virus in het bloed wordt gemeten. Een veelgebruikte techniek die voor beide virussen bruikbaar is, is de zogeheten 'branched DNA'-test (zie figuur). "Dit assay lijkt qua opbouw enigszins op de bekende ELISA-test waarmee je eiwitten aantoon, alleen gaat het dit keer om genetisch materiaal," vertelt Beld. "Met behulp van synthetische stukjes DNA, zogeheten *probes*, laat je het virale nucleïnezuur eerst aan een plaatje koppelen. Maar voordat je de detectiestof toevoegt, zet je aan het RNA een soort 'signaalversterker' waaraan meerdere detectiemoleculen tegelijk kunnen binden. Je bouwt als het ware een kerstboom met daarin allemaal lampjes. Voordeel van deze signaalamplificatie is dat het nucleïnezuur niet vermenigvuldigd wordt zoals in een PCR, waardoor de contaminatieproblematiek vermindert. Ook het bereik waarin de *viral load* gemeten kan worden, is groter. Verder is de *real-time* PCR in opmars, waarbij de hele analyse in één stap gebeurt: het vermenigvuldigen en het meten tegelijkertijd in hetzelfde buisje. Voordelen van die techniek zijn de snelheid en het grote bereik waarin de viral load gemeten kan worden." ●

Arthur van Zuylen