

# De kracht van een positief voorspellende test

Hepatitis C patiënten onnodig belasten met een loodzware therapie en de gezondheidszorg op kosten jagen met peperdure medicijnen. Dat is nu juist wat we *niet* willen. Onderzoek bij het AMC toont aan dat het ook niet nodig is, mits de voorspellende waarde van de HCV test maximaal wordt benut. "Testen is van wezenlijk belang voor het slagen van de therapie," zo stelt dr. Christine Weegink, arts polikliniek Leverziekten bij het AMC.

**D**e motivatie van de chronische hepatitis C patiënt om een interferonbehandeling te willen afmaken is sterk gerelateerd aan de mate van daling van de hepatitis C virusdeeltjes in het bloed tijdens de eerste 2-4 weken van de behandeling. De laboratoriumtest die de hoeveelheid hepatitis C virusdeeltjes berekent, hoort dan ook op dat tijdstip in het behandelingspakket te zitten.

Zo luidt één van de stellingen die Christine Weegink opnam in haar proefschrift<sup>1</sup> waarop ze afgelopen september promoveerde. Ze verdedigt de stelling met verve: "De kracht van de positief voorspellende waarde van de HCV-RNA bepaling wordt nog onvoldoende benut en de test wordt onderschat als essentieel onderdeel van de behandeling van hepatitis C." Het hepatitis C virus (HCV) dringt als een sluipmoordenaar het lichaam binnen en houdt zich aanvankelijk zeer gedeisd. De patiënt merkt er weinig van. Soms wordt het virus verjaagd door het afweersysteem, maar veel vaker blijft het onopgemerkt aanwezig waardoor zich een chronische leverontsteking kan ontwikkelen en bindweefselvorming plaatsvindt. Dat kan in een later stadium leiden tot ernstige leveraandoeningen zoals levercirrose of zelfs leverkanker.

Nadat het HCV in 1989 werd ontdekt, toonden onderzoekers al snel aan dat besmetting vooral plaatsvindt via bloed-bloed contact en werd duidelijk dat intravenieuze druggebruik, onvoldoende medische hygiëne of 'medische

ongelukken' met besmet materiaal de grootste risicofactoren zijn. Ook bloedtransfusies waren een belangrijke bron van besmetting, maar sinds de verplichte screening van donorbloed op HCV is deze bron, zeker in de westerse landen, vrijwel geëlimineerd.

## Behandeling loodzwaar

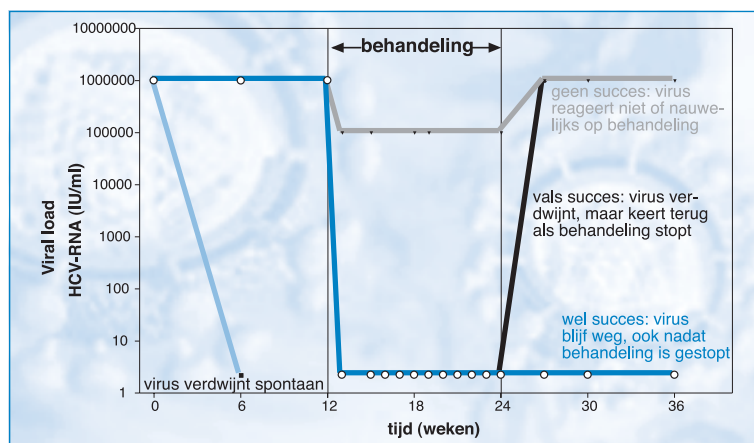
De behandeling van HCV heeft het afgelopen decennium een enorme vooruitgang geboekt. Weegink vertelt: "Zodra duidelijk was dat een chronische HCV infectie geen onschuldige aandoening is, zijn wereldwijd onderzoeken gestart naar medicijnen en reeds in 1991 werd interferon als middel tegen HCV geregistreerd. Dit eiwit is in staat het menselijk afweersysteem harder te laten werken, waardoor de natuurlijke strijd om het virus te verwijderen intenser wordt." Interferon, dat tot op de dag van vandaag wordt gebruikt, heeft helaas ook vele, en zeer nare, bijwerkingen. Weegink noemt de behandeling met interferon dan ook 'loodzwaar' en ze somt een reeks van ongewenste neveneffecten op: griepachtige verschijnselen, zware vermoeidheid, duizeligheid, verminderde eetlust, misselijkheid, schildklier- en andere auto-immuunstoornissen, emotionele labiliteit, depressie en zelfs suicidale neigingen.

Aanvankelijk was bovendien het succespercentage bedroevend laag. Slechts bij 12% van de patiënten was het virus na één jaar behandeling met interferon verdwenen. Combinatie van interferon met ribavirine bleek een verbetering. Na een jaar behandelen met deze combinatie was bij ongeveer 40% van de patiënten het virus verdwenen. Dat wil zeggen dat het niet meer detecteerbaar in het bloed aanwezig is. Een tweede belangrijk criterium voor succes is

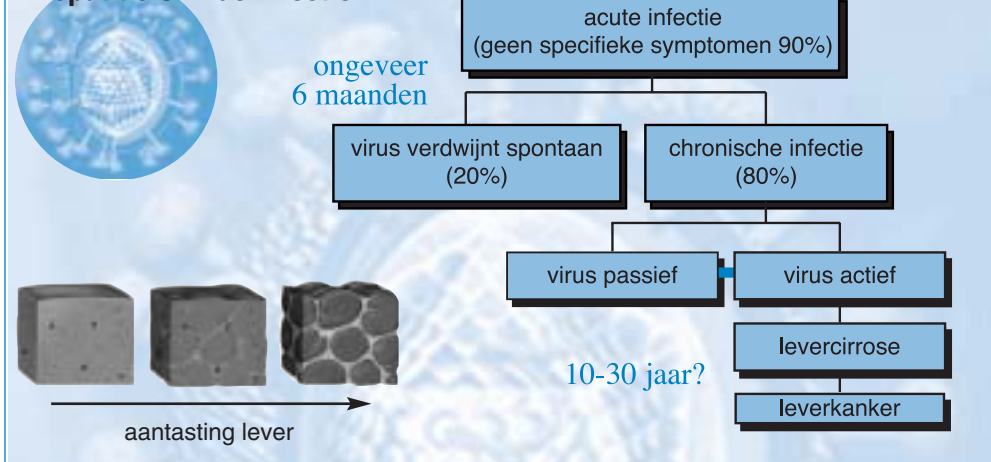
## Rol van HCV test onderschat

het wegblijven van het virus nadat de behandeling is gestopt. Weegink: "Door toevoeging van ribavirine is de kans op terugkeer van het virus, een zogenaamde *relapse*, sterk gedaald." De ontdekking van verschillende genotypen, 1 t/m 6, van het HCV leidde tot een volgende verbetering. Weegink: "In Nederland komen voornamelijk de typen 1, 2 en 3 voor en de kans op genezing is voor typen 2 en 3 aanzienlijk hoger dan voor type 1. Slechts 30% van patiënten met genotype 1 bleek virusvrij na één jaar behandelen met interferon-ribavirine, terwijl dat percentage bij patiënten met genotypen 2 en 3 maar

**Effect van behandeling hepatitis C virus wordt bepaald aan de hand van de HCV-RNA test.**



## Hepatitis C virus infectie



liefst 65% bedroeg bij dezelfde behandeling gedurende slechts een half jaar. Deze patiënten zijn dus zes maanden eerder verlost van de zware behandeling.”

### Wikken en wegen

Sinds 2000 zijn de behandelingsresultaten opnieuw verbeterd door introductie van een nieuwe vorm van interferon waarbij het interferon is gekoppeld aan een polyethyleen-glycol. Dit zogeheten PEG-interferon wordt minder snel door de nieren uitgescheiden en heeft een sterkere virusonderdrukkende werking. Weegink legt uit hoe hierdoor de last van de behandeling verder wordt verlicht: “In plaats van drie maal in de week, hoeft de patiënt maar één maal per week te spuiten. Ook het succespercentage is enorm toegenomen. Voor patiënten met genotype 2 en 3 is de kans van slagen groter dan 80% na een half jaar behandelen met de combinatie van PEG-interferon en ribavirine en voor patiënten met genotype 1 is de slagingskans 50% na één jaar behandelen.” Weegink vertelt hoe belangrijk deze slagingspercentages zijn om patiënten te motiveren aan een behandeling te beginnen. “Maar het is slechts één van de vele factoren die een rol spelen bij de beslissing. Aan het besluit van behandeling gaat altijd een proces van ‘wikken en wegen’ vooraf. De ernst van de leverziek-

te is een belangrijke factor; hoe ernstiger de lever is aangetast, hoe noodzakelijker de behandeling. Ook invaliderende vermoeidheid, een bekende klacht van patiënten met een chronische hepatitis C infectie, kan een belangrijke behandelingsindicatie zijn. Behalve deze fysieke indicatoren, spelen ook psychische en sociale factoren een heel grote rol. Kan de patiënt de behandeling aan? Is hij zich bewust van de kans op een negatief resultaat? Hoe is de thuis situatie? Hoe is de werksituatie? Kortom allemaal factoren die meewegen in de beslissing. We proberen de persoonlijke omstandigheden zo gunstig mogelijk te maken.”

Pas als alle seinen op groen staan, wordt begonnen met de combinatietherapie. Volgens de NIH consensus (2002) worden patiënten met genotype 1 gedurende 48 weken behandeld en patiënten met genotype 2 en 3 gedurende 24 weken. Vóór de start wordt de *viral load* (hoeveelheid virusdeeltjes in het bloed) bepaald. Na twaalf weken wordt wederom een kwantitatieve HCV-RNA test gedaan en de zogeheten *early viral response* (EVR) bepaald. De hoeveelheid virusdeeltjes in het bloed moet minimaal twee log-eenheden, ofwel een factor 100, zijn gedaald t.o.v. de beginsituatie. Als deze daling niet is bereikt, wordt de behandeling gestopt omdat de EVR voorspelt dat de kans op definitieve verdwijning van het virus verwaarloosbaar is.

Weegink heeft echter in haar onderzoek aangetoond dat de HCV-RNA tests nog efficiënter kunnen

worden toegepast. Zij benadrukt daarbij de rol van het laboratorium. “Ik werk heel nauw samen met Marcel Beld, hoofd Moleculaire Diagnostiek van de afdeling Klinische Virologie. We proberen het effect van de therapie zo vroeg mogelijk te voorspellen aan de hand van de testuitslagen. Onze bevindingen zijn verrassend.” Ze neemt pen en papier en schetst de responscurve van een patiënt die behandeld werd voor genotype 2 en die vreselijk leed onder de bijwerkingen. De EVR werd gemeten na 6 weken in plaats van 12 weken, vooral als motivatie om door te zetten. “We constateerden dat de *viral load* op dat moment al niet meer detecteerbaar was en dus meer dan drie log-eenheden was gedaald. En een kwalitatieve HCV-RNA test, met een detectielimiet van maar liefst 5 IU/ml, was eveneens negatief. Na 20 weken, in plaats van 24 weken, is de therapie uiteindelijk gestopt vanwege de ernstige bijwerkingen. Er vond geen *relapse* plaats. Een gunstige EVR na 6 weken, zoals in dit geval, lijkt er dus op te wijzen dat de behandeling eerder kan worden gestopt. Onze eerste studies naar bepaling van de EVR in een nog vroeger stadium, week 4 of week 2, zijn ook positief.”

### Minder leed, minder kosten

De AMC-onderzoekers benadrukken dat hun positieve resultaten zeker nog verder moeten worden bestudeerd en bevestigd in grote patiëntengroepen. “Maar wij verwachten dat vroegtijdige en frequente monitoring met de HCV-RNA testen zal leiden tot meer individueel afgestemde therapie met wellicht kortere behandelingsperiodes en zonder heilloze voortzetting als blijkt dat het effect te gering is.” Omdat de behandeling niet alleen erg zwaar is voor de patiënt, maar ook zwaar drukt op het budget snijdt het mes aan twee kanten: minder leed en minder kosten. Een dubbele winst die eventuele extra uitgaven aan monitoring tests ruimschoots compenseert, zo luidt de heldere conclusie. ●

Marian van Opstal

<sup>1</sup> Proefschrift C. Weegink: Hepatitis C infection, The quest for new treatment strategies, september 2004, AMC

**Samenwerking tussen arts en laboratorium cruciaal**