

Gezondheidswinst van antivirale therapie nog veel te onbekend

Onnodige sterfte door hepatitis B en C

drs. Hilde Logtenberg-van der Grient, arts, hoofd Nationaal Hepatitis Centrum, Amersfoort

dr. Greet Boland, arts, senior medewerker NHC

dr. Marijke Mostert, arts, senior medewerker NHC

prof. Solko Schalm, mdl-arts, directeur LiverDoc

Correspondentieadres:
solko.schalm@liverdoc.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Zowel NHC als LiverDoc heeft gedeeltelijke financiële steun voor de Bibhep-projectactiviteiten ontvangen van BMS, Gilead, en Roche.

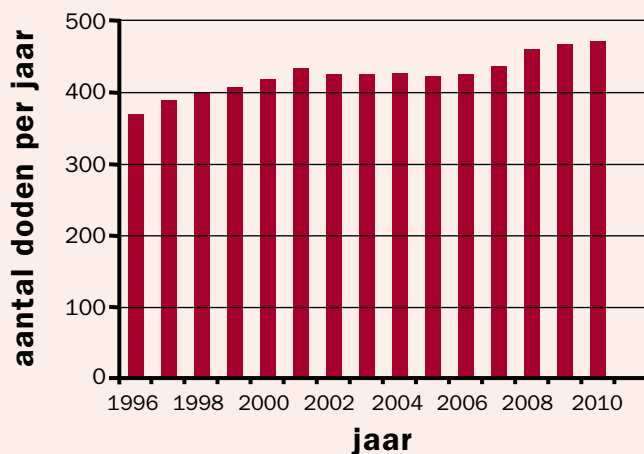
LiverDoc is een onderneming, die zorgprofessionals van patiënten met leverziekten 'online' ondersteunt met kennis- en adviesinstrumenten.

In de afgelopen vijftien jaar is de sterfte in Nederland aan de gevolgen van chronische virale hepatitis met 30 procent toegenomen. De nu beschikbare effectieve therapieën maken het aannemelijk dat sterfte van meer dan honderd mensen per jaar vermijdbaar is.

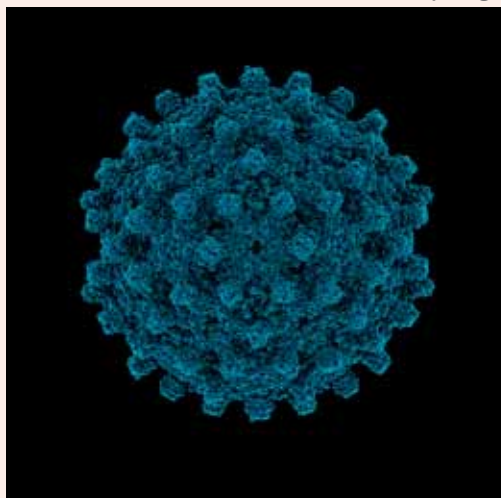
In Nederland zijn ongeveer 60.000 chronische hepatitis B- en 60.000 hepatitis C-patiënten. Kenmerkend voor chronische virale hepatitis is dat klachten vaak pas in een laat stadium optreden. Daardoor weten de meeste chronische virusdragers niet dat zij geïnfecteerd zijn. Er is dan ook nauwelijks bewustzijn dat we met een volksgezondheidsprobleem te maken hebben. Maar de sterftecijfers laten over de jaren een stijging van ongeveer 30 procent zien. Zo valt op te maken uit gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) (zie *figuur 1*).

Deze gegevens verschillen aanzienlijk van de cijfers die het RIVM vermeldt. In het Nationale Kompas Volksgezondheid worden sterftegevallen ten gevolge van hepatitis B gepubliceerd.¹ Over sterfte door hepatitis C is geen informatie gevonden. Het RIVM telt alleen sterftegevallen uit de CBS-categorie infectieziekten: acute hepatitis B en chronische hepatitis B (2010: drie respectievelijk dertien gevallen). Maar chronische hepatitis B veroorzaakt (net als hepatitis C) hoofdzakelijk sterfte via levercirrose of hepatocellulair carcinoom. Deze sterfte wordt door het RIVM niet geteld. Het is redelijk bekend welk

1. Sterfte door hepatitis B en C



beeld: Getty Images



Sterfte door hepatitis B en hepatitis C in Nederland, 1996-2010 op basis van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

deel van de gevallen van primair levercarcinoom en cirrose aan hepatitis B of hepatitis C is toe te schrijven.² Gegevens uit deze overzichtspublicatie zijn gebruikt voor de berekening van de sterfte aan hepatitis B en C, zoals in *figuur 1* getoond.

Behandeling

De toegenomen sterfte door chronische hepatitis B en C komt niet door het ontbreken van effectieve behandelingsmogelijkheden. Sinds 1998 is voor chronische hepatitis B lamivudine geregistreerd, sinds 2002 adefovir (Hepsera), sinds 2005 peginterferon, sinds 2006 entecavir (Baraclude) en sinds 2008 tenofovir. Antivirale therapie bij chronische hepatitis B vermindert

de kans op sterfte door leverfalen of primair levercarcinoom met 50 procent of meer.³

Sinds 2002 is voor chronische hepatitis C de combinatietherapie

peginterferon-ribavirine geregistreerd. Antivirale therapie bij hepatitis C genotype 2 of 3 kan tot genezing leiden in meer dan 85 procent van de gevallen, en bij hepatitis C genotype 1 of 4 in ongeveer 50 procent van de gevallen. Als antivirale therapie tot genezing leidt, daalt de kans op sterfte door leverfalen tot praktisch nul, en wordt de kans op sterfte door hepatocellulair carcinoom verminderd tot de helft.⁴

Onnodige sterfte dus, en dat terwijl algemene toepassing van antivirale therapie absoluut haalbaar is. Het sterftetecijfer over de jaren

1996-2009 van hiv, een vergelijkbare ziekte (zie *figuur 2*), laat immers een spectaculaire daling zien van meer dan 300 doden in 1996 tot minder dan 75 per jaar sinds 2006, een daling van meer dan 75 procent.⁵

Onvoldoende bewustzijn

Het uitblijven van sterftedaling bij chronische virale hepatitis heeft waarschijnlijk verschillende oorzaken. Onderzoek heeft aangetoond dat 50 procent van chronische virusdragers van hepatitis B en C hiervan geen weet heeft (falen van identificatie), dat na verwijzing van chronische virusdragers naar een specialist maar 35-65 procent daadwerkelijk beoordeeld wordt (falen van verwijzing) en dat niet alle patiënten met actieve chronische virale hepatitis van hun specialist antivirale therapie krijgen (falen van behandelindicatie).⁶⁻⁸ Hoe komt dit?

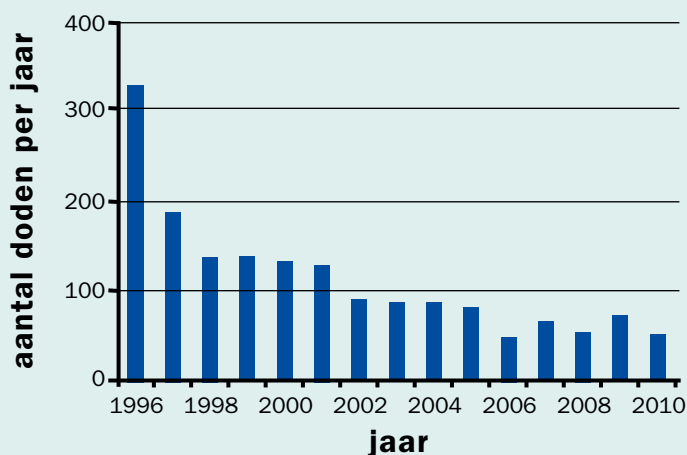
Het prestigieuze *Institute of Medicine* in de Verenigde Staten, dat begin 2010 een rapport over preventie van hepatitis en leverkanker publiceerde, komt daarin tot de conclusie dat gebrek aan kennis en bewustzijn over chronische virale hepatitis bij zorgprofessionals, risicogroepen en het grote publiek de kern van bovengenoemde oorzaken is.⁹

Die conclusie is evengoed op Nederland van toepassing. Er is in brede kring onvoldoende bewustzijn van het probleem en onvoldoende kennis over de potentiële gezondheidswinst van antivirale therapie bij chronische hepatitis B en C.

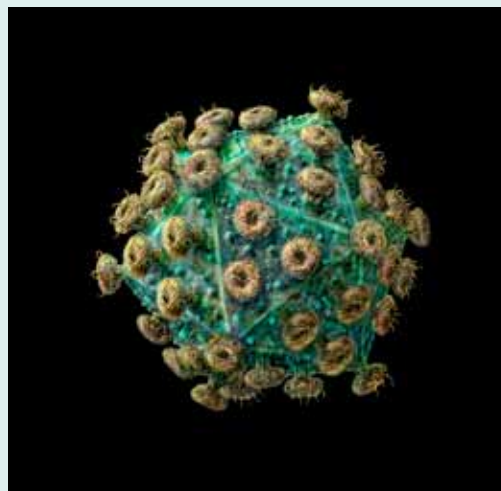
Het feit dat er geen afzonderlijke registratie plaatsvindt van sterfte door beide aandoen-

De helft van de chronische virusdragers heeft er zelf geen weet van

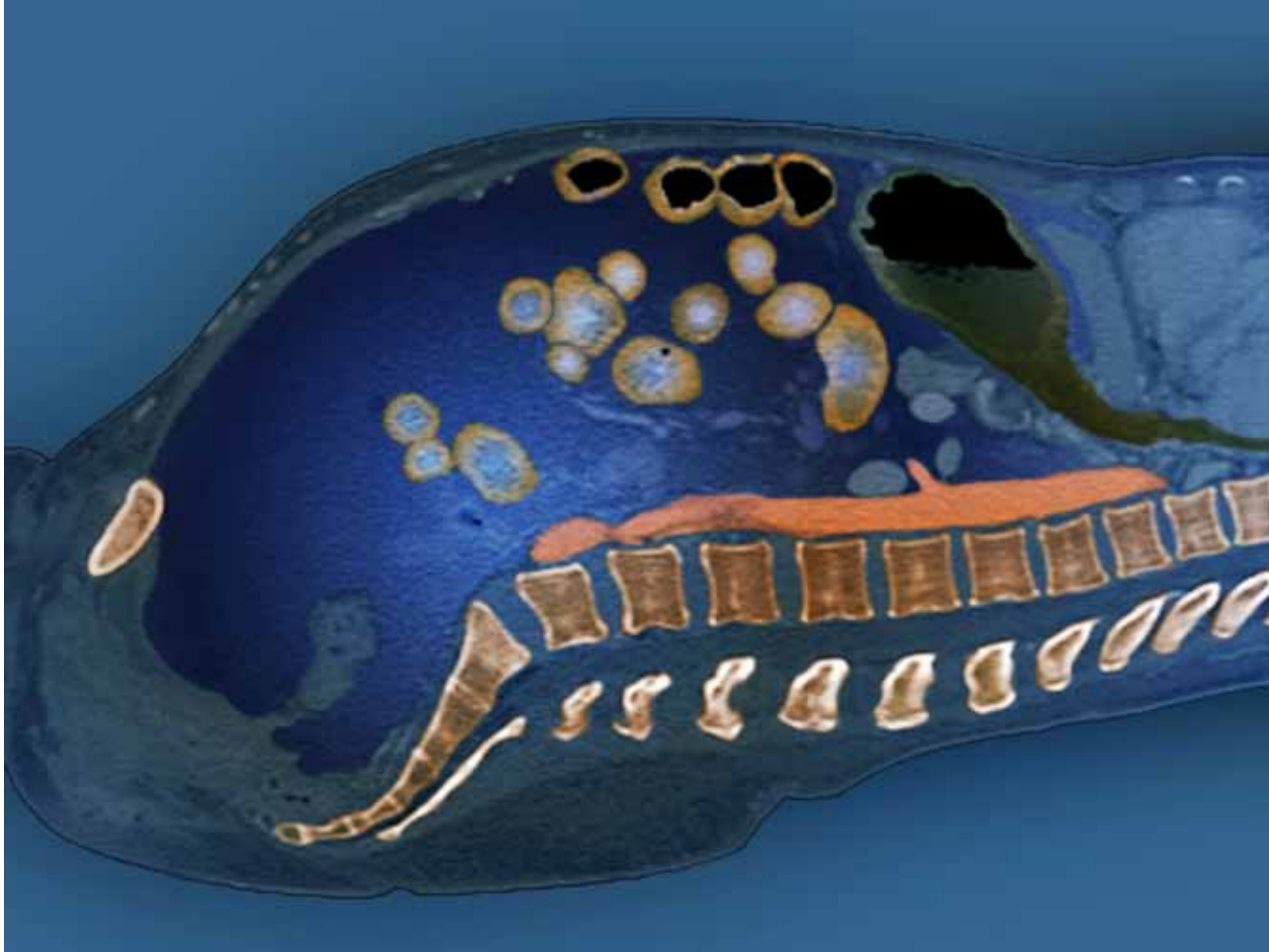
2. Sterfte door hiv



beeld: ANP Photo



Sterfte door hiv in Nederland, 1996-2010 op basis van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek.



Identificatie van chronische virusdragers en behandeling van diegenen met een potentieel progressieve ziekte zal tot grote gezondheidswinst leiden.

beeld: ANP Photo

ningen, terwijl er voor sterfte aan hiv vier categorieën bestaan, zegt veel.⁵ Tot verdriet van virologen en leverartsen werd zelfs de meldingsplicht van hepatitis C, die is ingevoerd op 1 april 1999 en sinds 2000 tussen de zes- en zevenhonderd meldingen per jaar heeft opleverend, in 2003 beperkt tot acute hepatitis C.

Identificeren

Het Nationaal Hepatitis Centrum (NHC) heeft bewustwording tot een van zijn speerpunten gemaakt en in mei 2011 het project Bibhep gelanceerd (Bewustzijn Identificatie en Behandeling van chronische virale hepatitis). Zowel bij hepatitis B als bij hepatitis C zal identificatie van chronische virusdragers en behandeling van diegenen met een potentieel progressieve ziekte tot grote gezondheidswinst leiden. Patiënten met chronische virale hepatitis zijn goed te identificeren. Meer dan de helft van de dragers zijn eerstegeneratiemigranten. Naast geboorte of verblijf in een hepatitis endemisch gebied is de tweede grote risicofactor een serum ALT > 60 IE/ml. Met deze tweede risicofactor is het merendeel van autochtone personen met actieve chronische hepatitis B of C op te sporen. Complementair aan het Bibhep-project hebben in Nederland het NHC en GGD's een begin gemaakt met de opsporing van migranten middels het project 'China in de lage landen'. In dit project wordt samen met de Chinese

gemeenschap campagne gevoerd om Chinezen in Nederland ervan bewust te maken dat ze een hoog risico hebben op een besmetting met het hepatitis-B-virus. Tijdens deze campagne worden gratis bloedtesten aangeboden. Inmiddels hebben al bijna 3000 Chinezen zich laten testen: 6 à 8 procent was besmet met het hepatitis-B-virus. In een recent artikel benadrukt Harm Menger, arts bij de GGD Hollands Noorden, het belang van opsporing.¹⁰

Van de autochtone personen met actieve chronische hepatitis B of C zal het merendeel tekenen van leverontsteking (serum ALT meer dan 60 IE/ml) hebben en daardoor opspoorbaar zijn. In het Bibhep-project ligt de nadruk op identificatie van chronische virusdragers bij personen die de arts bezoeken en een abnormale levertest en een risicofactor hebben.

De motivatie voor het Bibhep-programma ligt bij de grote, potentieel te behalen gezondheidswinst. In een modelsimulatie van 63.000 personen met chronische hepatitis B in Nederland blijkt dat langdurige antivirale behandeling bij actieve chronische hepatitis B (= hoge viremie en serum ALT > 60 IE/ml) de sterfte met 80 procent kan terugbrengen.³ Ook voor hepatitis C is het aannemelijk dat antivirale therapie de mortaliteit bij deze categorie patiënten met 70 procent verlaagt.¹¹

Naar schatting hebben 13.500 patiënten met chronische virale hepatitis een tienjaarsrisico op sterfte van meer dan 10 procent en komen

SAMENVATTING

- In de afgelopen vijftien jaar is de sterfte in Nederland door chronische virale hepatitis met 30 procent toegenomen.
- De nu beschikbare effectieve therapieën maken het aannemelijk dat sterfte van meer dan honderd mensen per jaar vermijdbaar is.
- Het Nationaal Hepatitis Centrum en LiverDoc zijn een langlopend nationaal project gestart met als doel de sterfte door hepatitis B en C te verminderen.

Het opsporen en behandelen vraagt bewustzijn over het belang ervan


nu voor behandeling in aanmerking. Gegevens over het aantal lopende behandelingen maken het waarschijnlijk dat ten minste 5000 patiënten met chronische hepatitis B en tenminste 3500 met chronische hepatitis C geen voor hen passende antivirale therapie gebruiken. Als deze patiënten wel adequate therapie krijgen, kan volgens berekeningen de sterfte door leverziekte in meer dan honderd gevallen per jaar vermeden worden. Hen opsporen en behandelen kan alleen als er een breed gedragen bewustzijn ontstaat over het belang hiervan.

Nascholing huisartsen

Het *Institute of Medicine* heeft handvatten aangereikt hoe soortgelijke doelstellingen het best kunnen worden nagestreefd en de focus gelegd bij twee groepen: a. zorgverleners, met name huisartsen (opsporing van chronische virusdragers en bij indicatie, verwijzing naar behandelcentra); en b. nationale en lokale gezondheidszorgorganisaties (surveillance, contactopsporing, preventie met name bij drugverslaafden).¹²

Het Bibhep-programma zet nu een eerste stap: het creëren en vasthouden van bewustzijn, in het bijzonder in de eerstelijnszorg. Samen met organisaties voor nascholing van huisartsen wordt hiervoor geaccrediteerde nascholing georganiseerd. De nascholingen worden gegeven door de hepatitisspecialist(en) op regionaal of stedelijk niveau. Om te voorkomen dat het belang van identificatie weer snel wordt verdrongen door nieuwe informatie en nieuwe problemen, is een belangrijk onderdeel van het programma gericht op het *vasthouden* van het bewustzijn. Dit laatste gebeurt door een intensief follow-upprogramma met online instrumenten voor e-screening, nieuwsbrieven en andere ondersteuning.

Uitdaging

In deze tijd van een krimpende overheid is het een uitdaging voor artsen om bij hepatitis B en hepatitis C gezondheidswinst à la hiv binnen de bestaande kaders te bewerkstelligen. Zowel in de eerste als in de tweede lijn zijn alle benodigde instrumenten aanwezig. Nederland was een van de laatste landen om universele hepatitis-B-vaccinatie in te voeren. Laten wij een van de eerste zijn die een nationaal programma voor identificatie en behandeling van chronische virale hepatitis effectief invoeren. 

Koos

Koos had zich opgehangen, omdat hij nooit meer in zijn vrachtwagen zou kunnen rijden. Op het bureau waarop hij voor het laatst had gestaan, lag een uitdraai van de apotheek over verkeersdeelname en psychofarmaca. Daarin stond: 'een rijverbod voor personen met aandoeningen waarvoor lithium wordt gebruikt'. Niet vanwege het medicijn, maar vanwege de stoornis. De acute manie. Met lithium mag je na een week alweer de weg op. Maar eens een manie, altijd een manie-ak. Koos had het geel gearceerd. Nooit meer autorijden. Zijn manie was overgegaan in een depressie. Toen las Koos die tekst van de apotheek. Nooit meer in zijn Chevrolet, nooit meer in zijn MAN. Het was een te zware lading voor Koos. In zijn vrachtwagen wás hij de MAN.

Een drama. Temeer daar bleek dat de tekst niet overeenkwam met de regels van het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR). Maar dat wist Koos niet. Het is het CBR dat de regels bepaalt, niet de farmaceutische industrie. Toch baseerde de apotheek zich op de informatie van de industrie.

Het CBR hanteert een autorijverbod tot een jaar na de manie. De stoornis melden is een morele plicht van de patiënt zelf. Na een jaar volgt een keuring. Met uitzicht op de autosnelweg.

Alle psychiaters waren het eens: deze informatie is misleidend! Een farmaceutisch fiasco? Het had Koos opgehangen, maar is kennelijk niet strijdig met de wet. De farmaceut heeft belang bij defensieve disclaimers. Het CBR dient weer andere. Een lastig te ontwarren web. En al ingewikkeld zat voor een heldere denker. Hoe voorkomen we nou dat hier weer een Koos in verstrikt raakt? Ik heb het antwoord niet. U wel?

Paul Dinant,
aios Psychiatrie



De voetnoten en links naar meer informatie over hepatitis treft u aan onder dit artikel op www.medischcontact.nl.

Voetnoten

1. RIVM <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/soa/hepatitis-b/omvang/>
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38
3. Toy M, Veldhuijzen IK, de Man RA, Richardus JH, Schalm SW. Potential Impact of Long-Term Nucleoside Therapy on the Mortality and Morbidity of Active Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50:743-751
4. Veldt BJ, Heathcote E, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HLA. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis, *Ann Intern Med*. 2007;147:677-84
5. Centraal Bureau Statistiek, [http://statline.cbs.nl/statweb/...:categorieën: HIV-AIDS](http://statline.cbs.nl/statweb/...:categorieën:HIV-AIDS)
6. Volk ML. Antiviral therapy for hepatitis C: why are so few patients being treated? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1327–1329
7. Mostert MC, Richardus JH, de Man RA, Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *J.Hepatol* 2004; 41: 1026–1030
8. Van Leeuwen P, Bosboom RW, Nohlmans-Paulssen MKE, Boland GJ, van Hattum J, van Loon AM, Brandt KH. Is er therapie na de diagnose hepatitis C? Nationaal Hepatitis Centrum 2004
9. Institute of Medicine <http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx>
10. *Medisch Contact* 2011(50): 3078-81
11. Neil KR. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56:1098–1104
12. Institute of Medicine <http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C/Report-Brief-for-Providers-Hepatitis-and-Liver-Cancer.aspx>