
Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C

Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C

Gezondheidsraad: Commissie Hepatitis C

aan

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 1997/19, Rijswijk, 5 november 1997

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/19.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on Hepatitis C. Detection and treatment of people with hepatitis C. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1997; publication no. 1997/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-180-2

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 8

Executive summary 13

1 Inleiding 17

1.1 De aanvraag 17

1.2 De commissie 18

1.3 Werkwijze van de commissie 18

2 Hepatitis 20

2.1 Hepatitis C-virus 21

2.2 Aantonen van hepatitis C-virus 21

3 Natuurlijk beloop van hepatitis C 23

3.1 Besmetting en eerste verschijnselen van infectie 23

3.2 Chronische infectie 24

3.3 Leverontsteking en verbindweefseling 24

3.4 Levercirrose 24

3.5 Leverkanker 25

3.6 Invloed van andere virusinfecties en van alcohol en drugs 25

4	Epidemiologie	27
4.1	Overdracht vrijwel uitsluitend via bloed	27
4.2	Geen overdracht door seksueel verkeer	28
4.3	Voorkomen in de bevolking in Nederland	29
4.4	Hepatitis C-besmetting via medische ingrepen	29
4.5	Risicogroepen bij toediening van bloedproducten	30
4.6	Risicogroepen door andere geneeskundige handelingen	32
4.7	Overdracht anders dan door geneeskundige behandeling	34
4.8	Allochtonen	35

5	Behandeling van patiënten met hepatitis C	37
5.1	Behandeldoel	37
5.2	Indicatie	37
5.3	Methode, duur en controle	38
5.4	Behandelresultaat	38
5.5	Bijwerkingen	38
5.6	Contra-indicaties	39
5.7	Prijs	39
5.8	Andere middelen	39

6	Informatieplicht en recht op informatie	40
6.1	Recht op informatie bij een mogelijke besmetting door medische handelingen	40
6.2	Recht op informatie bij niet-iatrogene besmetting	43
6.3	Conclusie	43

7	Beleid ten aanzien van hepatitis C, lookback en opsporing	44
7.1	Testbeleid in verband met virale infectieoverdracht via bloedproducten	44
7.2	Het begrip 'lookback'	47
7.3	Lookbacks voor HIV	48
7.4	HCV-lookbacks in het buitenland	48
7.5	HCV-lookback in Nederland	49
7.6	Conclusie	49
7.7	'Post-marketing surveillance' van bloed en bloedproducten in Nederland	50

8	Opsporing en preventie van HCV-infectie	51
8.1	Opsporing	51
8.2	Risicogroepen	52
8.3	Publieksvoorlichting, sensibilisatie en bewustwording	56

8.4	Preventie	57
<hr/>		
9	Wet Bevolkingsonderzoek (WBO)	59
9.1	Bevolkingsonderzoek	59
9.2	Vergunningplicht	60
9.3	Toepasselijkheid van de Wet Bevolkingsonderzoek	61
<hr/>		
	Literatuur	63
<hr/>		
	Bijlagen	68
A	De adviesaanvraag	69
B	De commissie	71

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Na de ontdekking van het oorzakelijke virus (1989) bleek dat de ziekte hepatitis C in de meeste gevallen dezelfde is als de aandoening die vroeger 'non-A, non-B posttransfusiehepatitis' genoemd werd. Toen bepalingmethoden voor het virus en voor antilichamen daartegen beschikbaar kwamen, werd duidelijk dat hepatitis C ook voorkomt bij mensen die nooit een bloedtransfusie hebben ontvangen. Er zijn hier specifieke risicogroepen te onderscheiden. De meeste geïnfecteerden krijgen een chronische hepatitis die in ten minste één op de vijf gevallen na verloop van tijd de oorzaak is van het ontstaan van levercirrose. Deze lijdt vaak tot leverfalen en leverkanker.

Inmiddels is duidelijk geworden dat behandeling met geneesmiddelen van patiënten met hepatitis C in één op de vier gevallen het virus blijvend doet verdwijnen en tot genezing leidt. Zo rijst de vraag of het wenselijk of zelfs noodzakelijk is mensen die met hepatitis C-virus geïnfecteerd zijn geraakt op te sporen en te behandelen. Over deze kwestie heeft de Minister van VWS vragen gesteld aan de Gezondheidsraad die in dit advies worden beantwoord door een daartoe ingestelde commissie.

De commissie concludeert:

- Chronische hepatitis C is een virale infectieziekte die vanaf enkele jaren tot 20 jaar na het begin van de infectie bij ten minste één op de vijf patiënten leidt tot levercirrose. Vóórdat cirrose optreedt, geeft hepatitis C in het algemeen weinig klachten en hetzelfde geldt voor de beginstadia van cirrose. Cirrose leidt bij een deel van de mensen tot leverfalen en in een aantal gevallen tot leverkanker.

- Antistoffen tegen hepatitis C-virus (HCV) kunnen tegenwoordig met een hoge sensitiviteit en specificiteit in het serum opgespoord worden. Hun aanwezigheid verdraagt dat ooit infectie plaatsvond. Zonder behandeling blijft 80 tot 85% van de seropositieven drager van het virus.
 - Overdracht van virus vindt vrijwel uitsluitend via bloed of bloedproducten plaats.
 - De kans op HCV-infectie via toediening van bloedproducten is na de invoering van tweede-generatie screeningstests bij alle donaties vrijwel nihil geworden.
 - Seksuele overdracht vindt, behalve mogelijk onder uitzonderlijke omstandigheden, niet plaats.
 - Het ziektebeloop wordt versneld bij gelijktijdige infectie met hepatitis B-virus (HBV) of met humaan immunodeficiëntie-virus (HIV). Ook gebruik van alcohol versnelt en verergert het beloop van hepatitis C.
 - Wanneer er, blijkens een leverbiopsie, voortgeschreden fibrose is, of in geval van een uitgebreide leverontsteking, is behandeling met interferon geïndiceerd.
 - Behandeling met interferon dient een jaar te worden voortgezet. Na drie maanden behandeling moet in het bloed geen HCV-RNA meer aantoonbaar zijn, wil voortzetting van de behandeling zin hebben. Veelal is op dat tijdstip ook de chronische leverontsteking tot rust gekomen.
 - Behandeling met interferon gedurende een jaar resulteert bij 20 tot 30% van de patiënten in volledige verdwijning van het virus. In de nabije toekomst is een aanzienlijke verhoging van de succeskans te verwachten.
 - Behalve in enkele speciale risicogroepen is de prevalentie van HCV-infectie in Nederland niet bekend. Op grond van buitenlandse gegevens is het aannemelijk dat de prevalentie onder de eerste-generatie allochtonen relatief hoog is.
 - Mensen die intraveneus drugs gebruiken vormen thans in Nederland de groep met de hoogste incidentie en prevalentie van HCV-infectie.
 - Het recht op en de plicht tot spontane informatieverstrekking houdt niet in dat alle informatie waarover een arts beschikt zonder meer aan een patiënt moet worden medegedeeld. Als een eventueel besmettingsmoment met HCV in een ver verleden ligt en de kans op een infectie gering was dan krijgt informatie hierover het karakter van een ongevraagd aanbod van kennis aan een klachtenvrij individu.
 - Gezien de ernst van hepatitis C blijft, als het bestaan van een HCV-infectie waarschijnlijk is, de plicht tot het geven van informatie hierover aan de patiënt nog jaren bestaan.
 - Een generale lookback (opsporen en testen van allen die vóór 1992 bloedproducten hebben ontvangen) is niet efficiënt.
 - De registratie van toegediende bloedproducten in ziekenhuizen is thans onvoldoende om opsporing van ontvangers van die producten mogelijk te maken. Verbetering is gewenst.
-

- Actieve drugsgebruikers die in aanmerking zouden kunnen komen voor behandeling van een HCV-infectie, zijn vrijwel altijd al onder medische behandeling in verband met hun verslaving. In dat kader zullen de meesten van hen hierop getest zijn.
- De algemene bevolking ontbeert voldoende kennis omtrent HCV, de overdracht van de infectie en de als gevolg daarvan optredende chronische hepatitis. Voor een goede bestrijding is opheffing van deze leemte noodzakelijk.
- In een aantal bevolkingsgroepen met een verhoogde prevalentie van HCV-infectie, zoals mensen die een transfusie of een weefseltransplantatie hebben ondergaan, allochtonen en getatoeëerden, is men niet of nauwelijks geïnformeerd over de risico's en mogelijkheden inzake hepatitis C. Deze mensen zijn dus niet in staat hun verantwoordelijkheid voor de eigen gezondheid op dit punt te nemen.
- Het is niet duidelijk in hoeverre hygiënische maatregelen bij niet-reguliere behandelars (tatoeage, piercing, acupunctuur, rituele behandelingen) worden nageleefd en effect sorteren.

De aanbevelingen van de commissie luiden als volgt.

Generale lookback

Een generale lookback, dat wil zeggen het opsporen en testen van alle mensen die in het verleden bloedproducten hebben toegediend gekregen, is niet efficiënt en moet daarom niet worden nagestreefd. Omdat de prevalentie gering is, zal een lookback leiden tot veel onnodige verontrusting, óók bij mensen die niet meer weten of zij ooit met bloedproducten zijn behandeld. Blijkens ervaringen in andere landen is de respons laag. Mensen die mogelijk door een andere oorzaak dan bloedtransfusie geïnfecteerd zijn, worden niet bereikt. Omdat de nadelen van een generale lookback de voordelen overtreffen, kan niet meer gesproken worden van een resulterende gezondheidswinst en lijkt deze maatregel niet verantwoord.

Kwaliteit van zorg

Voor de kwaliteit van zorg is het in verband met de mogelijkheid van toekomstige nieuwe, door bloed overgebrachte, infecties van belang om in het ziekenhuis een nauwkeurige registratie bij te houden van de herkomst en de bestemming van bloedproducten.

Voorlichting over hepatitis C

Het is noodzakelijk de algemene bevolking, in het bijzonder personen uit risicogroepen die niet onder medische behandeling zijn, te informeren over deze nieuwe, soms te gene-

zen, ziekte. Hier ligt een taak voor de overheid. Mensen in risicogroepen dienen zo geïnformeerd te worden dat zij zelfstandig de beslissing kunnen nemen zich in verband met een mogelijke HCV-infectie tot huisarts of GGD te wenden en zich, zo nodig, te laten behandelen. Het gaat hier om mensen die bloedproducten of weefseltransplantaten hebben gekregen, mensen die intraveneus drugs gebruiken of dat ooit hebben gedaan, allochtonen, getatoeëerden en nog enkele kleinere groepen. Bij de eerstgenoemden gaat het om degenen die vóór 1992 zijn behandeld.

Het is raadzaam allochtonen via hun eigen kanalen, eventueel met inschakeling van daartoe bij te scholen tussenpersonen, te benaderen. De informatie-inspanning dient te zijn toegesneden op de eigen cultuur en te passen in algemene gezondheidsvoorlichting.

De voorlichting van het publiek moet zo worden ingericht dat deze, waar toepasselijk, resulteert in een aanbeveling om de huisarts of de GGD te raadplegen.

Opsporing en behandeling van patiënten met hepatitis C

Opsporing en, waar geïndiceerd, behandeling van patiënten met chronische hepatitis C dient als onderdeel van de medische behandeling plaats te vinden bij patiënten waarvan de behandeling een verhoogde kans op een infectie met HCV meebrengt (hemofiliepatiënten, dialysepatiënten, polytransfusees, patiënten die een orgaantransplantatie hebben gehad en mensen die een prikverwonding hebben opgelopen).

Mensen met een chronische HCV-infectie dienen het advies te krijgen hun alcoholconsumptie te staken of maximaal te beperken, om progressie van de ziekte zo veel mogelijk tegen te gaan.

Deskundigheidsbevordering

Scholing en nascholing van (huis)artsen in diagnostiek en advisering van patiënten in risicogroepen voor hepatitis C moeten, voordat activiteiten naar het publiek worden ontwikkeld, worden bevorderd. Dit geldt eveneens voor voorlichting over hygiëne aan de beoefenaren van een beroep dat een verhoogde kans op HCV-overdracht inhoudt (kappers, pedicures etc).

Verder onderzoek

Het is voor een doelmatige benadering van risicogroepen noodzakelijk om inzicht te hebben in de prevalentie van HCV-infectie in de verschillende bevolkingsgroepen. Dit vraagt om epidemiologisch onderzoek.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Committee on Hepatitis C. Detection and treatment of people with hepatitis C. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1997; publication no. 1997/19

After the discovery of the hepatitis C virus (1989), it emerged that, in most cases, the resultant disease is the same as 'non-A, non-B post-transfusion hepatitis'. However, when detection methods for the virus and for antibodies generated in response to infection became available, many more people were found to have hepatitis C than could be accounted for by blood transfusions. Practically all these people can be divided into various risk groups. Most of those infected develop chronic hepatitis, which gives rise to cirrhosis of the liver in 20% of cases and subsequently often results in liver failure and liver cancer.

It has now become clear that using medication for the treatment of patients with hepatitis C results in the permanent elimination of the virus and cure in one in four of those treated. Consequently, the question arises of whether it might be desirable or even necessary to trace and treat people infected with hepatitis C virus. Questions on this subject put to the Health Council of the Netherlands by the Minister of Health, Welfare and Sport are answered in this advisory report by a committee set up for that purpose.

The committee concludes:

- Chronic hepatitis C is a viral infectious disease, which leads to cirrhosis of the liver in at least one in five patients, from within a few years to 20 years of first becoming infected. Prior to cirrhosis, hepatitis C generally produces few symptoms and the same applies to the initial stages of cirrhosis. Cirrhosis may lead to liver failure, and in some cases to liver cancer.

- Antibodies against hepatitis C virus (HCV) can now be detected in serum with a high degree of sensitivity and specificity. They are an indication of a person having been infected. Of all seropositive individuals, 80 to 85% remain carriers of the virus.
 - The virus is transmitted almost exclusively via blood or blood products.
 - With the introduction of second-generation screening tests for all donations, the likelihood of being infected with HCV via blood products was reduced to practically zero.
 - Except possibly under atypical circumstances, the disease is not transmitted sexually.
 - In the case of simultaneous infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV) the course of the disease is accelerated. The use of alcohol also accelerates the course of hepatitis C.
 - Treatment with interferon is indicated if a liver biopsy reveals advanced fibrosis, or in the event of extensive inflammation of the liver.
 - Treatment with interferon has to be continued for a year. After three months of treatment, HCV RNA should no longer be detectable in the blood, otherwise it is not useful to continue the treatment. In most cases, the chronic inflammation of the liver has also diminished by this time.
 - Treatment with interferon for one year results in the complete elimination of the virus in 20 to 30% of patients. A considerable improvement in the success rate is anticipated in the near future.
 - With the exception of some special risk groups, the prevalence of HCV infection in the Netherlands is not known. Data from abroad suggests that prevalence among first-generation immigrants may be relatively high.
 - In the Netherlands, people who use drugs intravenously currently account for the group with the highest incidence and prevalence of HCV infection.
 - While patient's rights dictate that physicians are obliged to spontaneously provide them with information, this does not compel physicians to reveal every last piece of information held on file. Providing the relevant information to a patient who, long ago, was exposed to a very slight risk of HCV infection might be classified as the unrequested provision of information to a symptom-free individual.
 - Where there is a greater likelihood of HCV infection, the obligation to provide the patient with the relevant information remains effective for many years, in view of the severity of hepatitis C.
 - A general lookback (tracing and testing all those who received blood products before 1992) would be inefficient.
 - The registration of blood products administered in hospitals is currently insufficient to enable recipients to be traced. Improvements are required.
-

- Practically all active drug users who might qualify for treatment of an HCV infection are already receiving medical treatment in connection with their addiction. In this context, they will already have been tested for HCV infection.
- The general population lacks adequate knowledge about HCV, the way the infection is transmitted and the resultant occurrence of chronic hepatitis. To tackle the disease properly, it will be necessary to fill this gap.
- The population includes groups with an increased prevalence of HCV infection, such as those who have had a transfusion or tissue transplant, individuals with tattoos and immigrants. These groups have very little, if any, awareness either of the risks posed by this new infectious disease or of possible treatment. Their ignorance of these facts prevents such individuals from taking responsibility for their own health.
- The adherence to hygienic measures among non-regular practitioners (tattooing, piercing, acupuncture, ritual treatments) and the effectiveness of the measures are unclear.

The committee recommends the following:

General lookback:

A general lookback, i.e., tracing and testing all the people who have been administered blood products in the past, would not be efficient and must therefore not be set as an objective. Because prevalence is low, a lookback would result in a great deal of unnecessary alarm, also among people who cannot recall whether they have ever been treated with blood products. Similar measures in other countries have shown the response is low. People who may have been infected by causes other than a blood transfusion would not be reached. Because the disadvantages of a general lookback exceed the benefits, it could not result in a health care gain and the measure seems inadvisable.

Quality of health care

In connection with the possibility of future, new infections being transmitted by blood, it is important in terms of the quality of health care for hospitals to keep precise records of the origin and use of blood products.

Information on hepatitis C

It is important to inform the general population about this new and sometimes curable disease, and it is especially important to inform people in the risk groups who are not

under medical care. People in risk groups should be informed in such a way that they are able to decide for themselves whether they need to contact their GP or the Municipal Health Services in connection with possible HCV infection, and, if necessary, to obtain treatment. These people include everyone who has received blood products or had a tissue transplant, current or past intravenous drug users, immigrants, people with tattoos, and a few other smaller groups. The first group concerns those who received treatment before 1992.

It is advisable to approach immigrants through their own channels, possibly by making use of intermediaries who have first been given the necessary training. The work involved in providing the information should focus on the individual's culture and should be in line with the provision of general health education.

The provision of education to the general public should be organized so that, where appropriate, it results in a recommendation to contact the GP or Municipal Health Services.

Tracing and treating patients with hepatitis C

Tracing and, where indicated, treating patients with chronic hepatitis C should form part of the medical treatment of patients whose treatment involves an increased likelihood of HCV infection (haemophiliacs, dialysis patients, polytransfusees, patients who have had organ transplants and people with puncture wounds).

People with a chronic HCV infection must be advised to stop their alcohol consumption or cut it down to the minimum, in order to halt the disease's progress as far as possible.

Expertise promotion

Before activities concerning the public are developed, doctors and GPs must be encouraged to take part in training and refresher courses on diagnostics and advising patients in hepatitis C risk groups. This also applies to information on hygiene presented to those engaged in professions involving an increased risk of HCV transmission (hairdressers, chiropodists, etc.).

Further research

An effective approach to risk groups must be underpinned by insight into the prevalence of HCV infection in the various population groups. This requires epidemiological research.

Inleiding

1.1 De aanvraag

In 1989 heeft de toenmalige Staatssecretaris van Volksgezondheid advies gevraagd aan de Gezondheidsraad over de mogelijkheid van preventie van een vorm van hepatitis, veroorzaakt door een toen nog onbekend virus, door transfusiebloed te onderwerpen aan zogeheten surrogaattests. Deze ziekte werd toen aangeduid als ‘non-A, non-B post-transfusiehepatitis’. Tijdens de voorbereiding van het advies werd de ontdekking gepubliceerd van de verwekker van de meerderheid van de ziektegevallen: het hepatitis C-virus (HCV). Kort daarna kwam een test voor het aantonen van antilichamen tegen HCV in bloed beschikbaar. In een tweetal kort na elkaar verschenen adviezen heeft de Raad daarop aanbevolen geen surrogaattests meer te doen maar elke bloeddonatie te onderzoeken met de nieuwe test op HCV-antilichamen (GR89, GR90). Sedert 1991 wordt aldus gehandeld.

Van alle nadien HCV-positief gebleken donoren die al vóór de invoering van de test bloed gegeven hadden, is nagegaan welke ontvangers van hun bloed en daaruit bereide producten mogelijk geïnfecteerd waren. Het blijkt dat met deze gerichte opsporing, ‘targeted lookback’, lang niet alle geïnfecteerde bloedontvangers zijn te achterhalen. Daarom vraagt het College voor de Bloedtransfusie zich af of een ‘generale lookback’ uitvoerbaar en wenselijk is. Een generale lookback is niet beperkt tot enkelen, maar is gericht op algemene opsporing van alle personen die vóór de invoering van de HCV-test bloedproducten toegediend hebben gekregen. Daarbij heeft het college zich gerealiseerd dat nog talrijke andere mensen geïnfecteerd kunnen zijn met HCV, zonder dat ze bloed-

producten hebben ontvangen. De Minister van VWS heeft daarom de Gezondheidsraad verzocht te adviseren over de vraag of een generale lookback bij ontvangers van bloedproducten én screening van overige risicogroepen noodzakelijk dan wel wenselijk zijn. Ook vraagt de Minister of een lookback in overeenstemming is met de “criteria voor vergunningverlening in het kader van de Wet Bevolkingsonderzoek”. De volledige tekst van de adviesaanvraag is in bijlage A opgenomen.

1.2 De commissie

De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft de beantwoording van de vragen van de bewindsvrouw opgedragen aan de Commissie Hepatitis C, hierna te noemen ‘de commissie’, die op 13 februari 1997 door hem is geïnstalleerd. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B.

1.3 Werkwijze van de commissie

De Minister vraagt advies over de uitvoering van een generale lookback voor HCV, getiteld op de verschillende risicogroepen. De risicogroepen die in de adviesaanvraag worden genoemd, bestaan niet alleen uit patiënten die in het verleden bloedproducten hebben gekregen maar ook uit mensen die op een andere manier met het virus geïnficeerd zijn geraakt. Hieruit heeft de commissie begrepen dat wordt gedacht aan een algemene opsporing van alle mensen die in het verleden met HCV geïnficeerd zijn geraakt.

De te behalen gezondheidswinst van opsporing van HCV-infectie wordt enerzijds bepaald door de bestaande genezingsmogelijkheid en anderzijds door de mogelijkheden van preventie van verergering van de ziekte hepatitis C wanneer die herkend is. De gezondheidskosten worden bepaald door maatschappelijke gevolgen: onrust en zorg bij mensen over de kennis van de aanwezigheid van een ziekte die slechts in beperkte mate behandeld kan of hoeft te worden. Er spelen dus belangrijke afwegingen een rol bij de beantwoording van de vraag of de bedoelde algemene opsporing verantwoord is.

De commissie bespreekt eerst de plaats van de ziekte hepatitis C te midden van de andere door virussen veroorzaakte leverontstekingen en het natuurlijk beloop van de ziekte.

Daarna tracht zij een zo volledig mogelijk overzicht te geven van de epidemiologie van hepatitis C, inbegrepen de aard en omvang van de verschillende risicogroepen en de mate waarin de infectie in die risicogroepen voorkomt.

De vraag welke geïnficeerde patiënten voor behandeling in aanmerking komen en wat bij die patiënten verwacht kan worden van het behandelingsresultaat komt aansluitend ter sprake.

Voor een aantal risicogroepen waarin medisch handelen in het verleden mogelijk de infectie mogelijk de besmettingsoorzaak is geweest, gaat de commissie na in hoeverre het recht op informatie noopt tot opsporing van de infectie.

In verband met de uitvoeringsvraag heeft de commissie zich ge-oriënteerd op de resultaten die in binnen en buitenland door middel van lookbacks op het gebied van gezondheidszorg zijn bereikt.

Gelet op de verschillende risicogroepen, het voorkomen van de ziekte daarin, de behandelings- en preventiemogelijkheden en de mate waarin de geïnfecteerden in die groepen te bereiken zijn, geeft de commissie vervolgens aan hoe de algemene opsporing kan worden uitgevoerd. Ten slotte geeft zij, waar toepasselijk, argumenten waarom de gebruikte opsporingsmethoden al dan niet passen binnen de “criteria voor vergunningverlening in het kader van de Wet Bevolkingsonderzoek”.

Hepatitis

In de afgelopen 30 jaar zijn zes hepatitisvirussen, A tot en met G, bekend geworden.

Hepatitis A- en E-virus (HAV en HEV) worden voornamelijk overgebracht via de besmetting met ontlasting en veroorzaken acute hepatitis (leverontsteking) die zelden in ernstig leverversterf overgaat (Jan92).

Hepatitis B-virus (HBV) wordt vooral overgedragen door bloed-bloedcontact, seksueel contact en van moeder op kind. Wie de ziekte hepatitis B op volwassen leeftijd krijgt, wordt met een kans van 5 tot 10% blijvend drager van het virus. Dit kan gepaard gaan met een chronische hepatitis, die kan leiden tot verbindweefseling van de lever (cirrose) en vervolgens tot leverfalen of tot leverkanker (hepatocellulair carcinoom). Over de bescherming tegen hepatitis B heeft de Gezondheidsraad recent geadviseerd (GR96b).

Hepatitis C-virus (HCV) wordt vooral overgedragen door bloed-bloedcontact en zelden van moeder op kind. Na infectie met HCV op volwassen leeftijd wordt men in 80 tot 85% van de gevallen blijvend drager van het virus. Dit gaat ook gepaard met een (anderssoortige) chronische hepatitis, die opnieuw kan leiden tot cirrose en vervolgens tot leverfalen of hepatocellulair carcinoom.

Hepatitis D-virus (HDV) is voor de vermeerdering afhankelijk van HBV en kan het beloop van de hepatitis B ongunstig beïnvloeden (Hoo89).

Hepatitis G-virus (HGV) is recent (1995) ontdekt en toont enige gelijkenis met HCV. Overdracht vindt ook plaats via bloed. De klinische betekenis is op dit moment onduidelijk.

2.1 Hepatitis C-virus

HCV is in 1989 geïdentificeerd als de belangrijkste oorzaak van 'non-A, non-B hepatitis' (Cho89). Het is een RNA-virus met envelop en behoort tot de familie der Flaviviridae. Het RNA codeert voor een aantal structurele en niet-structurele eiwitten. Een van de genen van HCV, gekarakteriseerd als NS5, kent een aantal varianten die vooral het (geno)type van het virus bepalen. Er zijn ten minste zes genotypes bekend. Ook binnen de genotypes bestaat nog grote variatie, waardoor een groot aantal subtypes benoemd kan worden. Binnen type 1 en 2 worden, bijvoorbeeld, a en b subtypes onderscheiden. Ten slotte blijkt ook binnen één subtype een grote variatie aan virusdeeltjes met verschillende eigenschappen te bestaan, die in de loop van de tijd, zelfs bij één patiënt, kan veranderen. Men spreekt hier van quasispecies.

De door een hoge mutatiesnelheid veroorzaakte grote variabiliteit wordt gezien als oorzaak van de ongevoeligheid van HCV voor de immuunrespons van de gastheer: 80-85% van de geïnfekteerden kan het virus niet klaren en blijft dan drager.

De geografische verdeling van de verschillende genotypes van het HCV is niet uniform (Poe94). Zo komen in NW-Europa voornamelijk de genotypes 1a en b, 2 en 3 voor. In Noord-Afrika overheerst type 4. In Japan ziet men vooral de types 1 en 2 en in China type 1 en 6. In de Verenigde Staten is de situatie vrijwel gelijk aan die in NW-Europa (Hat96).

Het genotype is door onderzoekers in verband gebracht met een meer of minder progressief beloop van de infectie (Bru97, Hoo97). Onderzoek hiernaar heeft nog geen zekerheid opgeleverd.

Ook de gevoeligheid voor behandeling met interferon is door verschillende onderzoekers in verband gebracht met het genotype van het virus. Wellicht kan zelfs tevoren worden bepaald of een patiënt geïnfecteerd is met een virus dat al dan niet resistent is tegen interferon (Cha97, Eno95). Resultaten van onderzoek op dit terrein zijn tot heden onvoldoende eensluidend voor klinisch bruikbare conclusies.

2.2 Aantonen van hepatitis C-virus

In de eerste diagnostische HCV-antilichaamtest, die door M. Houghton van de firma Chiron (VS) is ontwikkeld, werd slechts gebruik gemaakt van één recombinant HCV-eiwit: het C 100 (Kuo89). Latere ELISA-tests waarvoor hetzelfde gold, rekent men tot de eerste generatie. Ze waren slechts matig gevoelig (60%). Voor deze tests was ook geen goede bevestigingstest beschikbaar.

De antilichaamtests zijn inmiddels verbeterd. Tests van de tweede en derde generatie berusten op gebruik van verscheidene HCV-eiwitten. Sinds de tweede generatie is een goede bevestigingstest beschikbaar, de 'recombinant immunoblot assay' (RIBA).

Zeer geringe hoeveelheden RNA van het hepatitis C virus in het bloed kunnen in een nucleïnezuuramplificatietest worden vergroot en vervolgens kwalitatief worden aangetoond. Dit maakt een rechtstreekse test op de aanwezigheid van het virus mogelijk. Van de verschillende mogelijke technieken is voor hepatitis C-virus vooral een 'polymerase chain reaction' (PCR) in gebruik. Via een speciale methode kan men voor onderzoekdoeleinden ook kwantitatieve uitslagen verkrijgen. Een positieve uitslag wordt als bewijs gezien voor het bestaan van een actieve virusinfectie. Worden wél antilichamen gevonden maar valt het onderzoek op aanwezigheid van virus negatief uit, dan moet worden aangenomen dat de patiënt wel geïnfecteerd is geweest maar het virus heeft geklaard (overwonnen).

De gebruikelijke testprocedure loopt gefaseerd. Een screening wordt met behulp van een ELISA-test verricht. Bij een positieve uitslag vindt door herhaling van de test een controle op de reproduceerbaarheid plaats. Bij een herhaald positieve uitslag wordt een RIBA verricht. Wanneer deze negatief is, spreekt men van een fout-positieve ELISA. Als de RIBA-uitslag twijfelachtig of positief is wordt een definitieve diagnose gesteld met behulp van een PCR.

De sensitiviteit van de tweede-generatie ELISA-tests ligt nu ruim boven 90%, de specificiteit van de combinatie ELISA-RIBA is tenminste 99,8%.

Natuurlijk beloop van hepatitis C

3.1 Besmetting en eerste verschijnselen van infectie

Besmetting met het hepatitis C-virus vindt vrijwel uitsluitend via bloed-bloedcontact plaats. Al ongeveer een week na de besmetting is het mogelijk virus-RNA in het bloed aan te tonen (zie 2.2). Meestal is de infectie subklinisch. Uit prospectief onderzoek blijkt dat slechts 20 tot 30% van de acut geïnfekteerde patiënten klachten krijgt; ongeveer de helft daarvan, dus 10 tot 15% van de geïnfekteerden, ontwikkelt ook geelzucht (Iwa95, Poe94).

Het bestaan van leverontsteking (hepatitis) is aan te tonen door meting van het enzym alanine amino transferase (ALAT), dat bij versterf van levercellen vrijkomt. De piekwaarden van ALAT in het bloed treden op tussen zes en acht weken na besmetting. In het algemeen dalen de ALAT-waarden weer, om vervolgens op een normaal of verhoogd niveau te stabiliseren.

Antilichamen tegen HCV kunnen meestal pas na het optreden van de ALAT-piekwaarde worden aangetoond, zodat een HCV infectie meestal acht tot veertien weken na het begin ervan kan worden vastgesteld (window-periode). Het moment van seroconversie, waarbij antilichamen voor het eerst kunnen worden aangetoond, kan overigens variëren van 7 tot 31 weken na het begin van de infectie.

3.2 Chronische infectie

Van alle met HCV geïnfecteerden slaagt slechts 15 tot 20% erin binnen 6 tot 12 maanden het virus kwijt te raken. Alle overigen krijgen een chronische hepatitis en houden blijvend virus in het bloed (viremie). Bij velen blijft tevens een vaak wisselend verhoogde ALAT-spiegel bestaan als teken van meer of minder ernstige leverontsteking. De ALAT-spiegel kan in de tijd sterk fluctueren en ook tijdelijk normaliseren. Als na de acute periode, twaalf maanden na de besmetting, het circulerende virus nog aanwezig is, d.w.z. met de PCR-methode nog aantoonbaar, zal het niet meer verdwijnen.

Mensen met een chronische hepatitis hebben in het algemeen geen of zeer weinig verschijnselen of klachten. Slechts bij een minderheid ontstaan niet-specifieke verschijnselen zoals, vaak voorbijgaande, moeheid of malaise (Hoo97).

3.3 Leverontsteking en verbindweefseling

Chronische leverontsteking gaat gepaard met een meer of minder ernstig versterf van leverweefsel dat zich, als gezegd, onder meer uit in de hoogte van de ALAT-spiegel in het bloed. Daarnaast kunnen langzamerhand fibrotische afwijkingen (verbindweefseling) in de lever ontstaan (Poy97, Yan96). Maar ook bij mensen met normale ALAT-spiegels kan het histologisch beeld van een chronische hepatitis bestaan (Tak93). Het fibrotische proces lijkt zich bij ouderen sneller te voltrekken dan bij mensen die op jongere leeftijd (jonger dan 50 jaar) met HCV geïnfecteerd raken. Beginnende fibrotische afwijkingen en de mate waarin versterf van weefsel in ontstekingsgebieden optreedt geven een aanwijzing dat zich een cirrose aan het ontwikkelen is (zie 3.4). De aanwezigheid en de ernst van de fibrotische afwijkingen kan niet met een eenvoudig onderzoek worden vastgesteld. Hiertoe is een, meestal in dagverpleging (poliklinisch) te verrichten, leverbiopsie noodzakelijk. Hierin kan dan door de patholoog de mate van ontstekingsactiviteit en de graad van fibrose dan wel cirrose volgens een internationaal geaccepteerd classificatiesysteem worden vastgesteld. Deze gradatie is een maat voor het stadium van de ziekte en bepaalt de kans op progressie tot cirrose.

3.4 Levercirrose

Levercirrose is een ver gevorderd stadium van verbindweefseling van de lever met verandering van de normale structuur. Wanneer dit nog met weinig klachten gepaard gaat spreekt men van gecompenseerde cirrose (Child klasse A). Decompensatie van de cirrose (Child klasse B en C) geeft ernstige klachten en verschijnselen die passen bij verminderde leverfunctie en bij een verhoogde druk in het poortaderstelsel van de lever

(portale hypertensie). Het gaat hier om het optreden van oedeem en vocht in de buik, bloeding uit slokdarmspataderen, geelzucht en encefalopathie (hersenvergiftiging).

De snelheid waarmee cirrose optreedt na een HCV-infectie is sterk wisselend (Fat97). Bij enkelen is er al binnen enkele jaren een cirrose, bij anderen is er gedurende vele jaren geen progressie. Na 10 tot 20 jaar heeft zich bij 20 tot 30% van de geïnfec-teerden een levercirrose ontwikkeld, veelal nog zonder ernstige ziekteverschijnselen.

Bij 3 tot 4% per jaar van de mensen die een levercirrose ontwikkeld hebben treedt decompensatie op. De vijfjaars-overleving is dan 50%. In het stadium van decompensatie moet levertransplantatie overwogen worden.

3.5 Leverkanker

Reeds lange tijd is duidelijk dat levercirrose als gevolg van non-A, non-B hepatitis (hepatitis C) een verhoogde kans op primaire leverkanker geeft (hepatocellulair carcinoom; HCC) (See92). Gebleken is dat de patiënten die als gevolg van hepatitis C een levercirrose hebben een kans van 1 tot 4% per jaar lopen om leverkanker te krijgen. In een vroeg stadium kan leverkanker soms worden vastgesteld door bepaling van alfa-1-foetoproteïne in bloed en echografie van de lever. Een levertransplantatie is dan nog te overwegen. Primaire leverkanker leidt in het algemeen binnen enkele jaren tot de dood.

3.6 Invloed van andere virusinfecties en van alcohol en drugs

Het is niet ongewoon dat andere via bloed verspreide virussen, zoals HBV en HIV, samen met HCV voorkomen en een gecombineerde infectie veroorzaken. Bepaalde stoffen, zoals alcohol, hebben door hun invloed op de lever invloed op het verloop van de chronische hepatitis door HCV.

3.6.1 *Coinfectie met hepatitis B-virus*

De waargenomen percentages dubbel geïnfec-teerden in cohorten van patiënten met HBV-infecties liggen tussen 3,4 en 40%. Uit alle studies blijkt dat patiënten met gecombineerde infecties een ernstiger mate van levercirrose hebben dan patiënten met alleen een chronische HBV- of HCV-infectie (Cha91, Fon91, Rou97, She92). Ook het aantal patiënten met een gedecompenseerde levercirrose is groter wanneer HBV en HCV tezamen voorkomen.

3.6.2 *Coïnfectie met humaan immunodeficiëntie-virus (HIV)*

Door bestudering van dubbelinfecties bij hemofiliepatiënten is ook deze coïnfectie goed beschreven (Eys93, Mak96). Er moet rekening mee worden gehouden dat bij coïnfectie van HCV met HIV een verminderde antistof-reactiviteit van HCV gevonden is (Mar94). Het blijkt dat coïnfectie met HIV het beloop van de HCV-infectie ongunstig beïnvloedt en al binnen tien jaar aanleiding geeft tot gedecompenseerde levercirrose. Bij 9% van de patiënten treedt leverfalen op nog voordat er verschijnselen van aids zijn.

3.6.3 *Invloed van alcohol*

Er is een versnelde en versterkte mate van leverbeschadiging bij het samengaan van HCV-infectie en alcoholgebruik (Nis91, Rou97, Tak93). Op alle leeftijden blijkt alcoholgebruik een versnellend effect te hebben op het optreden van cirrose.

3.6.4 *Invloed van drugs*

Onderzoek is verricht naar verschillen in de ernst van de leverbeschadiging bij mensen die een HCV-infectie opliepen als gevolg van een besmette bloedtransfusie of als gevolg van het spuiten van drugs (Gor93, Rou97). Uit de resultaten blijkt dat degenen die via transfusie geïnfecteerd waren aanzienlijk ernstiger leverafwijkingen en een slechtere prognose hadden dan de mensen die de HCV-infectie via het spuiten van drugs hadden opgelopen. De groepen zijn echter niet in alle relevante opzichten goed vergelijkbaar. In Frankrijk bijvoorbeeld zijn bloedontvangers geïnfecteerd met andere HCV-genotypes dan drugsgebruikers (Dub97).

Coïnfectie met HIV is een bij drugsspuiters regelmatig voorkomend verschijnsel. Er zijn echter geen aanwijzingen dat drugsgebruik zelf de ernst van de HCV-infectie vergroot. Van heroïne, cocaïne of methadon is ook geen belangrijke toxische invloed op de lever bekend. Belangrijke risico's bij (spuitende) drugsgebruikers liggen echter in het gebruik van middelen zoals pillen (XTC) en alcohol, die in combinatie met HCV wél een belangrijke negatieve invloed op de lever hebben.

Een belangrijk probleem bij nog actief spuitende HCV-geïnfecteerde drugsgebruikers is de grote kans op herhaalde infectie met HCV als gevolg van niet steriele hulpmiddelen. Hierdoor kunnen meerdere genotypen van HCV tegelijk aanwezig zijn.

Epidemiologie

Bij haar inventarisatie van de omvang van het hepatitis C-probleem is het de commissie gebleken dat kwantitatieve gegevens over de epidemiologie van deze infectieziekte in Nederland uiterst schaars zijn. Over de prevalentie in de algemene bevolking zijn geen betrouwbare cijfers voorhanden.

Bij de bespreking van risicogroepen wordt, zoals in de adviesaanvraag, een indeling op basis van de overdracht van de infectie gevolgd.

4.1 Overdracht vrijwel uitsluitend via bloed

Vrijwel alle overdracht van hepatitis C-virus vindt plaats via direct bloed-bloedcontact. De efficiëntie van overdracht blijkt tussen die van het hepatitis B-virus en het HIV-virus in te liggen. Bij de overdracht spelen virusspecifieke eigenschappen een rol. Overdracht door seksueel verkeer lijkt niet of slechts onder zeer uitzonderlijke omstandigheden voor te komen.

Overdracht via transfusie van bloedproducten is een van de belangrijkste besmettingsroutes geweest. Sinds april 1991 wordt het bloed van alle donoren onderzocht op antilichamen tegen HCV. Sinds 1992 gebeurt dit met een zeer gevoelige (tweede-generatie) test (zie 2.2, 7.1). Daardoor is de kans op overdracht van een infectie via transfusie aanzienlijk verminderd. Op dit moment is de prevalentie van de aanwezigheid van HCV-antilichamen in het bloed bij de (sterk op risicofactoren geselecteerde) groep nieuwe donoren 4 per 10 000 (0,04%).

Uit de resultaten van onderzoek bij reguliere donoren ten tijde van het beschikbaar komen van de (eerste-generatie) ELISA-test kan de prevalentie van besmette bloeddonaties van vóór 1991 bij benadering geschat worden. Op basis van serologisch materiaal van een Amsterdamse onderzoek uit 1984-1986, dat in 1990 op HCV-antilichamen is getest, laat zich de prevalentie van HCV-infectie onder donoren in het midden van de jaren tachtig ramen.

Aannemelijk is dan dat de prevalentie bij bloeddonoren in 1984 tot 1990 tussen 0,02% en 0,2% lag. Internationaal wordt ervan uitgegaan dat door de strenger wordende selectie van bloeddonoren in die periode de prevalentie van aanwezigheid van alle hepatitisvirussen in de donorpopulatie aanmerkelijk is gedaald. De krachtige acties voor preventie van HIV-transmissie hebben hier zeker aan bijgedragen. Aangezien vóór 1983 de selectie van donoren minder streng was dan nadat het aidsprobleem algemeen bekend werd, is het aannemelijk dat toen ook de prevalentie van HCV onder bloeddonoren groter is geweest dan vanaf 1984. In het Gezondheidsraadadvies "Preventie van non-A, non-B posttransfusiehepatitis; toepassing van surrogaattests" werd nog uitgegaan van een prevalentie van 0,2% (GR89).

Behalve overdracht via toediening van bloedproducten op medische indicatie vindt overdracht via bloedcontact ook plaats door gebruik van gemeenschappelijke instrumenten (naalden, spuiten en lepels) bij intraveneuze toediening van heroïne en andere drugs. Ook het gemeenschappelijk gebruik van door neusbloeding besmette cocaïne-rietjes wordt in dit verband genoemd (Vie97). De besmettingsroute via intraveneus drugsgebruik heeft kwantitatief een zeer belangrijk aandeel in de totale prevalentie. Andere wijzen van bloedcontact (zie ook 4.6) mogen echter niet uit het oog worden verloren.

4.2 Geen overdracht door seksueel verkeer

Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de mate waarin HCV door seksueel verkeer wordt overgedragen (Poe97). Naast direct bloedcontact is dit immers een belangrijke transmissieweg voor HBV en voor HIV (GR96b). Bij HCV lijkt overdracht via homo-seksueel of heteroseksueel verkeer niet plaats te vinden (Bre93, Buc94, Mei95).

In specifieke situaties, zoals seksueel verkeer bij verminderde immunocompetentie, bij actieve infectie met een andere seksueel overdraagbare aandoening die tot open laesies leidt, of tijdens de menstruatie kan overdracht misschien toch plaats vinden. Daarover zijn er echter geen gegevens.

4.3 Voorkomen in de bevolking in Nederland

De HCV-infectieprevalentie in Nederland ligt tussen 0,1 en 0,4%. Deze gegevens zijn door extrapolatie van cijfers voor geselecteerde groepen verkregen. De groep van nieu-

we bloeddonoren is een veelgebruikte. Omdat deze groep echter sterk geselecteerd is moet met een belangrijke onderrepresentatie rekening worden gehouden. Potentiële donoren worden in ons land vóór acceptatie, met behulp van een vragenlijst die gericht is op risicogedrag voor infecties die via bloed overdraagbaar zijn, zo goed mogelijk geselecteerd. Op dit moment wordt bij 4 van de 10 000 nieuwe donoren een positieve reactie op HCV-antilichamen gevonden.

Op grond van een enkel buitenlands onderzoek acht de commissie het aannemelijk dat de prevalentie van HCV infectie in de algemene bevolking 5 tot 10 maal zo hoog is als de prevalentie in de geselecteerde donorpopulatie. Dit zou betekenen dat in Nederland 1 tot 4 per 1000 personen met HCV geïnfecteerd zijn: in totaal dus tussen 15 000 en 60 000 met HCV geïnfecteerde mensen. Aangezien de verdeling over leeftijd en geslacht hierbij geheel buiten beschouwing blijft moet deze schatting als zeer onvolledig worden gekwalificeerd. Het is van groot belang beter geïnformeerd te zijn over de werkelijke prevalentie van hepatitis C infecties in Nederland. De commissie adviseert dan ook onderzoek hiernaar te doen. Een goede eerste indruk zou bv kunnen worden verkregen door een analyse uit de gegevens van de Pienter collectie.

De commissie geeft er op dit moment, bij gebrek aan betrouwbare epidemiologische gegevens over het voorkomen van HCV-infectie onder de bevolking en vanwege de veronderstelde lage prevalentie, de voorkeur aan het probleem te benaderen door te kijken naar groepen met een verhoogd risico. In de meeste gevallen gaat het hier om mensen die een besmettingsroute via bloedproducten hebben. In de adviesaanvraag werd reeds onderkend dat ook daarbuiten risicogroepen bestaan waarvoor naar een adequaat beleidsadvies werd gevraagd. Voor sommige groepen is de besmettingsroute echter onduidelijk of onbekend.

4.4 Hepatitis C-besmetting via medische ingrepen

In deze paragraaf gaat het vooral om toediening van bloedproducten vóór 1992 omdat na de aanvang van controle van alle donaties op antilichamen tegen HCV met tests van de tweede generatie (zie 7.1) praktisch geen besmetting langs deze route meer is vastgesteld.

Elke transfusie van een met HCV besmet bloedproduct resulteert in een infectie bij de ontvanger. Dit geldt niet alleen voor volbloed, dat tegenwoordig niet meer wordt gebruikt, maar ook voor deelproducten zoals erythrocytenconcentraten, plasma en trombocytenconcentraten. Ook plasma-eiwitderivaten zoals immunoglobulinen, stollingsfactoren (PPSB en factor VIII-concentraat) en producten zoals fibrineliem enzovoort zijn in het verleden met de overdracht van hepatitis C geassocieerd. In de jaren na 1975 zijn de bloedbanken ertoe over gegaan om het beschikbare bloed zoveel mogelijk te scheiden in

componenten, zodat elke ontvanger precies het gewenste bestanddeel van het bloed krijgt en niet méér. Die scheiding houdt in dat bloedcomponenten van één donor voor verschillende ontvangers gebruikt worden. Sommige componenten, zoals rode bloedcellen, trombocytenconcentraat en vers bevroren plasma worden afgeleverd in verpakkingen die tot de donor herleidbaar zijn, andere, zoals immunoglobulinen en overige plasma-eiwitproducten worden vervaardigd uit een plasmapool van vele duizenden donaties. Herleiding tot de donor is dan niet gemakkelijk, hoewel bekend is welke donoren hebben bijgedragen aan de plasmapool.

In geval van toediening van volbloed, erytrocyten of vers plasma was de kans op infectie gelijk aan de prevalentie van HCV in de donorpopulatie. In geval van toediening van concentraten van bloedproducten van enkele donoren zoals bijvoorbeeld bij toediening van trombocytenconcentraat wordt de kans op overdracht vermenigvuldigd met het aantal (vier tot zes) benodigde donoren. Bij toediening van bloedproducten die worden vervaardigd uit gepoold plasma van zeer veel donoren (5 000 tot 10 000) moet worden aangenomen dat destijds deze producten altijd infectieus waren omdat virusinactiverende methoden (bijvoorbeeld pasteurisatie) nog niet beschikbaar waren.

Als gevolg van de strenge selectienormen van de Nederlandse bloedbanken en het consequent vasthouden aan een systeem van bloeddonatie zonder geldelijke vergoeding is in ons land de kans op het insluiten van infectieuze donoren waarschijnlijk kleiner dan elders. (Verenigde Staten: 4 : 1 000 donoren HCV-positief ; Nederland: 4 : 10 000. De hogere kans in de VS komt voornamelijk op het conto van de betaalde donoren, in die groep is de prevalentie van HCV omstreeks 10 keer hoger dan in de groep van niet-betaalden (Daw91).

4.5 Risicogroepen bij toediening van bloedproducten

Risicogroepen die in het verleden een verhoogde kans hebben gehad om met besmettelijke bloedproducten geïnfecteerd te zijn geraakt zijn de volgende.

4.5.1 Hemofiliepatiënten

Voordat stollingsfactorconcentraat, bereid uit een grote plasmapool van duizenden donoren 'virusvrij' werd bereid, kreeg vrijwel iedere ontvanger al na de eerste keer non-A, non-B hepatitis. Later werd in verband hiermee enige tijd overgegaan op cryoprecipitaat (bereid uit plasma pools van een gering aantal donoren). Van degenen die dit kregen, is in Nederland 66% anti-HCV-positief geworden. Van de hemofiliepatiënten met antilichamen tegen HCV is in ons land 81% virusdrager zoals met de PCR-methode bepaald is (Mau95). Nederland telt omstreeks 1400 hemofiliepatiënten.

4.5.2 *Hemodialysepatiënten*

In het verleden ontvingen hemodialysepatiënten in verband met de zich vaak in het kader van hun nierziekte ontwikkelende chronische bloedarmoede frequent bloedtransfusies. Als gevolg van deze behandelingen ligt de HCV-prevalentie bij dialysepatiënten, afhankelijk van het centrum in Europa, tussen 4 en 24% (Poe97). Ook van deze patiënten is het grootste deel virusdrager. Ook onder dialysepatiënten die nooit transfusies hebben gehad is de prevalentie van HCV verhoogd. Dit wordt gezien als een aanwijzing voor hepatitis C-virusoverdracht als ziekenhuisinfectie in nierdialysecentra (Dus95).

In Nederland worden ruim 4 000 patiënten gedialyseerd. In een epidemiologisch onderzoek onder ruim 2 600 dialysepatiënten uit bijna alle Nederlandse centra is bij 2,7% een HCV-infectie vastgesteld. (Doo96).

4.5.3 *Polytransfusees*

'Polytransfusees' zijn patiënten die, in het kader van bijvoorbeeld behandeling voor een bloedziekte, zeer frequent bloedtransfusies krijgen. Van hen heeft 5 tot 10% een HCV infectie. Deze patiënten zijn meestal nog onder controle van hun behandelaar. Het gaat hier om enkele tientallen patiënten

4.5.4 *Patiënten met hypogammaglobulinemie*

In enkele landen, waaronder de VS, Groot Britannië en enkele andere landen is bij patiënten met hypogammaglobulinemie non-A, non-B hepatitis overgedragen met immuunglobulinepreparaten. In Nederland is dit zover bekend niet voorgekomen. Door de ontbrekende immuunrespons is de serologische diagnostiek bij deze patiënten niet bruikbaar, het virus-RNA kan wel worden aangetoond. Ook hier gaat het om enkele tientallen patiënten.

4.5.5 *Mensen die incidenteel transfusies hebben gehad*

Per jaar worden omstreeks 800 000 eenheden bloedproducten toegediend. Zoals in 4.1 berekend, was in de jaren vóór 1992 tussen 0,02 en 0,2 % besmet met HCV. Dit betekent 160 tot 1 600 besmette donaties per jaar. Van alle bloedontvangers overlijdt ongeveer 50% binnen enkele jaren aan het primaire lijden. Waar 85% levenslang virusdrager blijft (zie 3.2), kan benaderd worden dat in de 20 jaar vóór 1992 een populatie van 1 360 tot 13 600 thans nog levende mensen na transfusie nog geïnfecteerd is.

4.6 Risicogroepen door andere geneeskundige handelingen

4.6.1 *Transplantatie van weefsels en organen*

Voordat getest kon worden op HCV (vóór 1992) werden donororganen en weefsels ge-transplanteerd zonder het risico van infectie met dit virus in acht te nemen. Na 1991 is voor transplantatie geen gebruik meer gemaakt van weefsels en organen die met HCV besmet bleken te zijn. In bijzondere gevallen, als in een levensbedreigende situatie het gebruik van een HCV besmet orgaan levensreddend kan zijn, kan de transplantatiearts niettemin beslissen het materiaal te gebruiken ondanks de risico's.

De kans om vóór 1992 een met HCV geïnfecteerd donororgaan of -weefsel ge-transplanteerd te krijgen, was mogelijk groter dan zou volgen uit de prevalentie in de bloeddonorpopulatie. Immers, orgaandonoren zijn minder goed te selecteren dan bloed-donoren omdat zij overleden zijn. Er moet dus volstaan worden met het verhaal van de voorgeschiedenis van de donor door een goede bekende. Bovendien zijn de donoren vóór hun overlijden dikwijls gedurende de periode waarin zij in het ziekenhuis verbleven voor hun primaire lijden (vaak verkeerstrauma) behandeld met grote hoeveelheden bloedproducten van vele donoren. Er wordt van uitgegaan dat dit een verhoogde kans op overdracht van de infectie met het transplantaat naar de acceptor inhoudt.

In Nederland zijn er op dit moment ruim 4 200 patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan (opgave Nierstichting Nederland). Het totale aantal in leven zijnde ontvangers van een solide orgaan in Nederland is ongeveer 5 000. Allen zijn nog onder behandeling dan wel controle van hun transplantatiearts. De prevalentie van de aanwezigheid van antilichamen tegen HCV bij deze mensen is onbekend. Bij patiënten die tijdens of na de transplantatie geïnfecteerd zijn geraakt moet rekening gehouden worden met verminderde vorming van antilichamen tegen HCV als gevolg van immunosuppressie.

Het aantal ontvangers van weefseltransplantaten (huid, hoornvlies, bot, hard hersenvlies, enzovoort) is onbekend. Voor deze laatste categorie gelden veelal dezelfde restricties inzake de bekendheid van de patiënt met de herkomst van het weefsel als voor ontvangers van bloedproducten (zie 4.5.5)

4.6.2 *Prikverwondingen*

Prikverwondingen geven een duidelijk verhoogde kans op een infectie met HCV. Gerberding rapporteert dat de kans op HCV-infectie bij een prik met een naald die besmet is met bloed van een bewezen HCV-drager tussen 3 en 10% ligt (Ger95). In het proto-

col voor onderzoek na prikverwondingen van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI) is onderzoek naar infectie met HCV opgenomen (LCI97).

4.6.3 *Ziekenhuisinfecties*

Het blijkt dat in een omgeving waar veel HCV-geïnfecteerden komen en waar geneeskundige handelingen verricht worden, nieuwe HCV-infecties optreden zonder dat een besmettelijk bloedcontact traceerbaar is. Voorbeelden zijn bijvoorbeeld dialyse- en endoscopieafdelingen van ziekenhuizen (Del96, Gru97, Pon97).

De preventieve maatregelen die voor deze afdelingen zijn voorgeschreven, óók in verband met het voorkómen van verspreiding van HIV en HBV, zijn afdoende om ook verspreiding van HCV te voorkomen (GR96b). Verbetering van instrumentarium zodat dit beter te steriliseren is draagt hier ook aan bij. Het is van belang de naleving van de noodzakelijke voorschriften regelmatig te controleren.

4.6.4 *Tandheelkundige behandeling*

Vooral in de periode voorafgaand aan de invoering van verscherpte hygiënische maatregelen in verband met overdracht van HIV kan de praktijk bij tandartsen ook bevorderlijk geweest zijn voor de overdracht van HCV.

Naleving van bedoelde maatregelen is ook hier afdoende ter voorkoming van HCV-overdracht.

4.6.5 *Beroepsgroepen*

Een aparte groep wordt gevormd door mensen die zich beroepshalve bezighouden met zorg voor en behandeling van zieken. Het is aannemelijk dat in deze groepen de infectiegraad hoger is dan in de algemene bevolking, maar gegevens hierover ontbreken.

4.7 **Overdracht anders dan door geneeskundige behandeling**

Ook overdracht buiten het kader van een geneeskundige behandeling is vrijwel altijd het gevolg van contact met bloed. Andere -hier niet te noemen- wijzen van overdracht zijn buitengewoon inefficiënt.

4.7.1 *Intraveneus drugsgebruik*

De belangrijkste groep mensen met een HCV-infectie, die niet het gevolg is van medische behandeling, is die van de drugsgebruikers. In Nederland zijn er 20.000 - 30.000 nu

actieve gebruikers waarvan 10 000 - 15 000 hun drugs (gedeeltelijk) intraveneus gebruiken. Van degenen die drugs niet intraveneus gebruiken heeft een aantal in het verleden wel met spuiten geëxperimenteerd. Afhankelijk van de duur van de periode van intraveneus gebruik loopt de prevalentie van het voorkomen van antilichamen tegen HCV op tot 95% bij degenen die langer dan twee jaar gespoten hebben (Hoe90). In Amsterdam werd in de jaren 1986 - 1989, retrospectief, 74% HCV-seroprevalentie onder spuitende drugsgebruikers gemeten. Bij diegenen die meldden nooit te hebben gespoten was die prevalentie ook sterk verhoogd (tot 10%).

Het is onbekend hoeveel mensen in het verleden hebben gespoten en nu in het geheel geen drugs meer gebruiken. Maar vrijwel al degenen die in het verleden regelmatig drugs hebben gespoten blijken geïnfecteerd te zijn met HCV.

Daarnaast zijn er mensen die vroeger, bijvoorbeeld in de jaren '60 of '70, bij wijze van experiment incidenteel drugs hebben gespoten, vaak in den vreemde (India, Zuid-Amerika), en toen blijvend geïnfecteerd zijn geraakt met HCV. Deze mensen, die vaak die acties vrijwel vergeten zijn, nemen mogelijk een onbekend, maar niet te verwaarlozen deel van het HCV-reservoir in de algemene bevolking voor hun rekening.

4.7.2 *Badkamer-overdracht*

Een belangrijker overdrachtsweg dan de seksuele ('bedroom contacts') is gemeenschappelijk gebruik van badkamerartikelen zoals tandenborstels, scheergerei en gereedschap voor mani- en pedicurebehandeling ('bathroom contacts'). Daarbij gaat het vooral om voorwerpen waarmee bloed van het ene naar het andere gezinslid kan worden overgebracht. Ook hier zijn de aanbevolen maatregelen ter voorkoming van overdracht van HIV en HBV voldoende efficiënt. Het gemeenschappelijk gebruik van eet- en kookgerei wordt niet als een mogelijkheid voor overdracht van HCV-infectie gezien.

De kwantitatieve betekenis van badkameroverdracht is onbekend.

4.7.3 *Overdracht van moeder op kind*

Een bijzondere vorm van overdracht van HCV is die van moeder op kind tijdens of kort na de zwangerschap (verticale overdracht). Indien de moeder behalve met HCV ook met HIV geïnfecteerd is, wordt het risico van verticale HCV-overdracht groter.

Hoewel alle pasgeborenen van HCV-positieve moeders passief antilichamen tegen HCV meekrijgen, blijkt met behulp van de PCR techniek dat 0 tot 15% van deze kinderen aantoonbaar HCV-RNA in het bloed, en daarmee een HCV-infectie heeft (Poe97). Bij niet geïnfecteerde kinderen verdwijnen de passieve antilichamen van de moeder omstreeks de zesde maand.

4.7.4 *Tatoeages, piercings, acupunctuur*

Onder mensen met tatoeages en mensen met piercings is de prevalentie van HCV hoger dan in de algemene bevolking. Ook niet professioneel uitgevoerde acupunctuur is, zeker in het verleden, een mogelijke overdrachtsweg geweest. Getallen tussen 8 en 30% voor een positieve reactie op antilichamen worden in dit verband genoemd (Poe97). Om hoeveel mensen het in Nederland gaat is onbekend.

Vooraf behandelingen die hebben plaatsgevonden vóór de invoering van verscherpte hygiënische maatregelen in verband met HBV en HIV zullen een hoger risico van infectie met HCV hebben opgeleverd.

4.8 **Allochtonen**

Het is bekend dat in een aantal landen rondom de Middellandse Zee (Nal96), in Afrika en in het Caraïbisch gebied en ook in Japan, de prevalentie van HCV-infectie veel hoger is dan in ons land. De cijfers kunnen oplopen van 2% (Italië) tot meer dan 10% of zelfs, bijvoorbeeld in Egypte, meer dan 15% (WHO97). De oorzaak van deze hoge prevalentie is onbekend en wordt niet alleen gezocht in bloedtransfusies maar, onder meer, ook in lokale gewoontes (scarificaties), religieuze gebruiken (besnijdenis) en praktijken uit de traditionele geneeskunde waarbij instrumenten worden gebruikt die bloedresten bevatten.

Het is aan te nemen dat onder de eerste generatie allochtonen die zich in Nederland gevestigd heeft de prevalentie niet belangrijk zal afwijken van die prevalentie in het land van herkomst. In een Belgische studie worden voor Belgen en niet-Belgen respectievelijk prevalenties van 0,8 en 2,1% gevonden (Beu95). Het aantal eerste-generatie allochtonen uit niet-westerse landen in ons land was volgens het CBS 989 000 in 1996 (Man97). De gemiddelde prevalentie in de landen van herkomst is 1 tot 2,5%. Er zullen dus 10 000 tot 25 000 allochtonen van de eerste generatie in ons land met HCV geïnfecteerd zijn. Voor de tweede en volgende generaties van allochtonen is de prevalentie geheel onbekend. Waarschijnlijk is deze mede afhankelijk van het vasthouden aan traditionele gewoonten en van de mate waarin deze jongere generaties tijdelijk terugkeren naar het land van oorsprong en daar traditionele geneeskundige of rituele behandelingen ondergaan.

Behandeling van patiënten met hepatitis C

Het enige geneesmiddel dat tot nu toe aangetoond effect heeft bij de behandeling van patiënten met hepatitis C is interferon. Verschillende vormen van interferon zijn beproefd en lijken onderling weinig verschillen te tonen in werkzaamheid. De meeste ervaring is verkregen met interferon-alfa. Dit is een eiwit dat met behulp van een genetisch gemodificeerde bacteriestam (recombinant DNA-techniek) bereid wordt. Het werkingsmechanisme bij de bestrijding van HCV is complex en tot nu toe niet goed begrepen. Interferon-alfa wordt ook gebruikt bij chronisch actieve hepatitis B en bij bepaalde hemato-oncologische aandoeningen (bv. leukemieën).

5.1 Behandeldoel

Doel van de behandeling met interferon is het hepatitis C-virus geheel uit het lichaam te laten verdwijnen en daardoor een halt toe te roepen aan het chronische ontstekingsproces, met versterf van levercellen en verbindweefseling, dat tot cirrose leidt. Hoewel dat tot heden nog niet onomstotelijk is aangetoond, zijn er aanwijzingen dat door deze behandeling de progressie van cirrose naar gedecompenseerde levercirrose (zie 3.4) en leverkanker (zie 3.5) voorkomen kan worden.

5.2 Indicatie

Alvorens tot behandeling over te gaan moet in ieder geval met een nucleïnezuur-amplificatietest (zie 2.2) aangetoond worden dat de patiënt drager van het HCV is. Voorts

moeten er aanwijzingen zijn dat de ernst van de chronische hepatitis progressie naar levercirrose waarschijnlijk maakt. Dit kan aangetoond worden door via een leverbiopsie het stadium van verbindweefseling en de mate van ontstekingsactiviteit te beoordelen (zie 3.3). Als een hoge ontstekingsactiviteit dan wel gevorderde verbindweefseling in de vorm van 'septale fibrose' of een daarmee overeenkomend stadium in het biopt waargenomen wordt, is behandeling geïndiceerd.

5.3 Methode, duur en controle

De behandeling met het beste effect bestaat uit een reeks van onderhuidse interferoninjecties gedurende 12 maanden. Drie keer per week moet een dosis van 3-6 miljoen IE worden toegediend (Poy96). De meeste patiënten kunnen leren dit zelf thuis te doen. Slaat de behandeling aan, dan kan in het bloed met de PCR-methode geen virus meer worden aangetoond en normaliseert, kort na het begin van de behandeling, in de meeste gevallen de ALAT-spiegel in het bloed.

Als echter drie maanden na aanvang van de behandeling de ALAT-waarden niet genormaliseerd zijn en er nog HCV in het bloed aantoonbaar is, heeft voortzetting van de behandeling geen zin meer wegens een te kleine kans op succes (NIH97).

5.4 Behandelresultaat

Het beoogde behandelresultaat, het verdwijnen van het HCV-RNA, wordt geverifieerd bij het eind van de behandeling en zes maanden later. Na 12 maanden behandeling is bij 40 tot 50% van de patiënten de ALAT-waarde normaal en is geen virus-RNA meer aantoonbaar. Zes maanden later is 20 tot 30% van alle behandelde blijvend virusvrij. Bij deze genezen patiënten ziet men veelal ook een verbetering van de afwijkingen in het leverbiopt.

5.5 Bijwerkingen

Bij aanvang van de behandeling treedt meestal een griepachtig beeld op met klachten die na enige tijd verminderen. Ook kan er misselijkheid, prikkelbaarheid, depressie en malaisegevoel optreden. Voorts kan een verandering in het bloedbeeld met vermindering van het aantal witte bloedlichaampjes of bloedplaatjes optreden. In één van de vijf gevallen moet de dosering hierom verminderd worden, bij 5 tot 10% is het noodzakelijk de behandeling te beëindigen.

Ernstige bijwerkingen doen zich voor in 1 tot 2% van de gevallen. Het gaat hier om depressie met zelfmoordrisico, auto-immuunziekte van de schildklier, aanvallen van valende ziekte, hart- en leverfalen en bloedvergiftiging.

5.6 Contra-indicaties

Naast gedecompenseerde levercirrose worden ernstige hartaandoeningen, epilepsie en depressies in de voorgeschiedenis en auto-immuunziekten als contra-indicaties gezien. Aan transplantatiepatiënten wordt geen interferon gegeven omdat het een impuls voor afstotingsreacties kan opleveren.

5.7 Prijs

Een volledige kuur van 156 voorgevulde wegwerpspuiten voor 12 maanden behandeling kost thans 10 000 tot 15 000 gulden (ZR94).

5.8 Andere middelen

Omdat -zie 5.4- behandeling met interferon maar bij een beperkt aantal patiënten een blijvend succes heeft, wordt gezocht naar andere middelen en behandelingschema's. Er lijkt een gunstig effect te zijn op de duurzaamheid van het resultaat als behandeling met interferon wordt gecombineerd met ribavirin (Bis95). Ook de toediening van hogere doses interferon in de inductiefase van de behandeling of een langere duur van de behandeling is wellicht gunstig. Andere nieuwe geneesmiddelen zijn in ontwikkeling. Op dit moment is de waarde van deze behandelvarianties nog onzeker. Het wachten is op de uitkomsten van lopend onderzoek.

Informatieplicht en recht op informatie

Voor de beantwoording van de vraag of een generale lookback bij ontvangers van bloedproducten en screening van overige risicogroepen noodzakelijk of wenselijk zijn, is het van belang vast te stellen of in dit verband kan worden gesproken van een recht op informatie van mogelijk geïnfecteerden. Zo ja: wat zijn dan de mogelijke grondslag en reikwijdte daarvan en welke verplichtingen vloeien hieruit voor overheid en hulpverleners voort?

Naar het oordeel van de commissie moeten hier twee mogelijkheden worden onderscheiden: hetzij is de eventuele infectie het gevolg van, of hangt samen met, een in het verleden ondergane medische behandeling, hetzij is de infectie op andere wijze verkregen. In paragraaf 6.2 en 6.3 komen beide situaties aan de orde, waarna in paragraaf 6.4 de conclusie volgt. De commissie benadrukt dat zij alleen in algemene zin op de betekenis van het recht op informatie ingaat. De concrete invulling van de mogelijke verplichtingen komt pas aan de orde in hoofdstuk 8.3, omdat deze niet los kan worden gezien van de effectiviteit van eerder verrichte lookbacks (zie hoofdstuk 7) en de karakteristieken van de diverse risicogroepen (zie 8.1 en 8.2).

6.1 Recht op informatie bij een mogelijke besmetting door medische handelingen

In hoofdstuk 3 is gebleken dat besmetting met het hepatitis C-virus het gevolg kan zijn van de toediening van bloedproducten, maar ook op andere wijze door medische handelingen (iatrogeen) kan zijn geïnduceerd. Met het oog op de vraag in hoeverre de patiënt

over deze infectiekans moet worden geïnformeerd is de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) van groot belang. Dat de medische handelingen zijn verricht voordat de WGBO in werking is getreden, vindt de commissie niet relevant. Immers, de in de WGBO vastgelegde patiëntenrechten zijn voor het overgrote deel niet nieuw, maar worden al veel langer als geldend recht aanvaard en toegepast.

Binnen het geheel van de rechten van de patiënt neemt het recht op informatie een centrale positie in (Lee94). Alleen een goed geïnformeerde patiënt is in staat om adequaat afwegingen te maken en zo zijn zelfbeschikkingsrecht uit te oefenen. In de WGBO (art. 7:448 BW) is vastgelegd dat de patiënt duidelijk en desgevraagd schriftelijk door de hulpverlener dient te worden ingelicht over het voorgenomen onderzoek en de voorgestelde behandeling, én over de ontwikkelingen omtrent het onderzoek, de behandeling en de gezondheidstoestand. De informatieverstrekking is een spontane plicht van de arts en is niet afhankelijk van het feit of de patiënt erom vraagt. Wel wordt de informatieplicht nader gemodelleerd door vragen van de patiënt. Die vragen moeten naar waarheid worden beantwoord.

De informatieplicht wordt mede bepaald door het ‘goed hulpverlenerschap’, vastgelegd in art. 7:453 BW. Maar niet alle informatie waarover de arts beschikt moet zonder meer aan de patiënt meegedeeld worden (Ros94). De hulpverlener moet zich laten leiden door wat de patiënt redelijkerwijze dient te weten, aldus ook art. 7:448 lid 2 BW. De informatie moet relevant zijn voor de patiënt en hem in staat stellen een verantwoorde beslissing te nemen.

Beschouwingen in de literatuur hebben doorgaans betrekking op de informatieplicht ter zake van risico's en complicaties vóór en vlak ná de betreffende behandeling en niet op late bevindingen. Er is dus geen pasklaar antwoord op de vraag hoe bij late en zeer late complicaties te handelen.

De commissie neemt als uitgangspunt dat ook laat ontdekte complicaties van een behandeling in beginsel onder het recht op informatie vallen. De hulpverlener hoort de patiënt alsnog op de hoogte te stellen van destijds onbekende risico's die, naar later blijkt, aan een bepaalde medische ingreep zijn verbonden. Dat de ingreep in een (ver) verleden heeft plaatsgevonden doet hieraan in beginsel niet af.

Betekent dit nu dat alle patiënten die vóór 1992 een behandeling hebben ondergaan waaraan enig risico van besmetting met hepatitis C-virus is verbonden, thans zonder meer op de hoogte moeten worden gesteld? Het is duidelijk dat een patiënt die op dit punt vragen stelt een adequaat antwoord moet krijgen. Iets anders is of ook elke patiënt ongevraagd moet worden geïnformeerd. Immers, de kans dat een patiënt bij een reeds lang afgesloten behandeling een tot dusver nog onopgemerkte infectie heeft opgelopen is uiterst gering. Het is niet uitgesloten dat sommige patiënten liever van informatie over de mogelijkheid van besmetting verschoond blijven. Deze informatie kan immers leiden

tot ongerustheid, angst, problemen met keuringen voor arbeid en verzekeringen en een onaangenaam levensperspectief. Het is ook lastig dat over het al of niet geïnformeerd willen worden niet met de patiënt kan worden overlegd, omdat een dergelijk overleg al het verstrekken van informatie impliceert. Bij het ongevraagd informeren van een patiënt over mogelijke besmetting met HCV kan niet voorbij worden gegaan aan de vraag of de betrokkene hierbij wel voldoende belang heeft.

Of een patiënt voldoende belang heeft bij informatie over mogelijke HCV-besmetting wordt naar het oordeel van de commissie in belangrijke mate bepaald door de mogelijkheid van betekenisvolle behandelingsopties voor de patiënt, die zich laat testen en vervolgens wordt geconfronteerd met een positieve testuitslag. De commissie stelt vast dat op dit moment de behandelingsmogelijkheden nog beperkt zijn, maar dat deze in de toekomst naar verwachting substantieel zullen toenemen. Bovendien kunnen patiënten hun levenswijze zodanig aanpassen dat zij de progressie van de ziekte kunnen remmen. Volgens de commissie wegen deze voordelen uiteindelijk zwaarder dan de eerder geschetste nadelen van informeren, zelfs wanneer rekening wordt gehouden met de ongerustheid die kan ontstaan als gevolg van fout-positieve testuitslagen.

De commissie komt daarom tot de conclusie dat patiënten die vóór 1992 bloedproducten hebben ontvangen, in beginsel ook ongevraagd van mogelijke besmetting met HCV op de hoogte dienen te worden gesteld. Wel moet de wijze waarop de patiënt wordt geïnformeerd bijzondere aandacht krijgen. Dit hangt samen met het feit dat de patiënt zich een duidelijk beeld moet kunnen vormen van zowel de voordelen als de nadelen van het ondergaan van een test op HCV-infectie. De boodschap moet zo worden overgebracht dat de patiënt in staat is om te beslissen of testen in zijn situatie zinvol en wenselijk is.

Idealiter zouden dus behandelaars elke patiënt die voor 1992 bloedproducten toegediend heeft gekregen, afzonderlijk moeten benaderen en informeren. De commissie zet echter grote vraagtekens bij de uitvoerbaarheid hiervan. Het gaat immers om grote aantallen patiënten, terwijl de behandelingen ten minste vijf jaar maar vaak nog veel langer geleden, hebben plaatsgevonden en de behandelingsrelatie in veel gevallen reeds is opgehouden te bestaan. Voor zover hulpverleners al in staat zouden zijn alle betrokken patiënten te achterhalen — wat ernstig moet worden betwijfeld — vraagt de commissie zich af of de inspanning die hulpverleners zich dan moeten getroosten nog wel in redelijke verhouding staat tot het resultaat dat hiervan mag worden verwacht.

Naar het oordeel van de commissie vereist een doelmatige aanpak van de informatie van bloedproductenontvangers die niet meer onder medische behandeling staan, een meer algemene publieksvoorlichting. Hier is een taak voor de overheid weggelegd. Voor deze overheidstaak ligt de juridische grondslag in art. 22 lid 1 van de Grondwet, dat voorschrijft dat de overheid maatregelen dient te treffen ter bevordering van de volksgezondheid. In deze bepaling is in algemene zin de overheidsverantwoordelijkheid ten aan-

zien van de gezondheidszorg tot uitdrukking gebracht. De wijze waarop deze overheidsverantwoordelijkheid vorm krijgt, wordt mede bepaald door de structuur van het veld van de gezondheidszorg en de wijze waarop en de mate waarin het veld zijn taken uitoefent, aldus stelt ook de Nationale Ombudsman (Nat95). Van de overheid mag optreden worden verwacht wanneer de actoren in de gezondheidszorg een bepaalde noodzakelijke taak niet of minder adequaat en gestructureerd kunnen uitvoeren.

6.2 Recht op informatie bij niet-iatrogene besmetting

Diverse groepen uit de bevolking hebben een verhoogde kans om geïnfecteerd te zijn met HCV, maar zij hebben een eventuele besmetting op een andere wijze verkregen dan via een medische behandeling. Ook deze groepen kunnen aanspraak maken op adequate informatie, zij het dat deze aanspraak een andere grondslag en een ander karakter heeft dan het recht op informatie van mogelijk iatrogene besmette patiënten. Immers, de WGBO is hier niet van toepassing.

Deze aanspraak kan volgens de commissie direct in verband worden gebracht met art. 22 lid 1 van de Grondwet waarin, zoals gezegd, de overheidsverantwoordelijkheid ten aanzien van de gezondheidszorg uitdrukking heeft gekregen. Het past binnen deze verantwoordelijkheid dat de overheid op eigen initiatief voorlichting geeft aan het algemene publiek of aan nader gedefinieerde risicogroepen daarbinnen over onderwerpen op het terrein van de volksgezondheid. Dit geldt vooral wanneer specifieke bedreigingen van de gezondheid aan de orde zijn, zoals bij hepatitis C-infectie. Overigens kan deze informatietaak van de overheid ook op een meer indirecte wijze worden vervuld, bijvoorbeeld via intermediaire organisaties, die op hun beurt de mensen in de risicogroepen benaderen. Het ligt dan op de weg van de overheid deze activiteiten te ondersteunen, bijvoorbeeld door de totstandkoming van een gericht voorlichtingsprogramma te stimuleren.

6.3 Conclusie

Bij patiënten die mogelijk langzaam iatrogene weg met HCV zijn geïnfecteerd verdient op praktische gronden een meer algemene voorlichting de voorkeur boven een individuele benadering. Voor personen die door een andere oorzaak een meer dan gemiddeld risico van infectie lopen, is algemene voorlichting de aangewezen weg. Bijkomende voordelen van algemene voorlichting aan beide categorieën zijn dat de samenhang in de voorlichtingsactiviteiten beter kan worden gewaarborgd, terwijl ook het algemene publiek kan worden geïnformeerd. Het ligt voor de hand dat de overheid het als een taak ziet deze voorlichting tot stand te brengen.

Beleid ten aanzien van hepatitis C, lookback en opsporing

In ons land zijn sinds dit gevaar in 1975 duidelijk werd voor de preventie van overdracht van virussen via bloedproducten een groot aantal stappen genomen. In 7.1 wordt samengevat welke maatregelen onder andere tot de voorkoming van verspreiding van HCV hebben bijgedragen. Voor een oordeel over de wenselijkheid van een generale look-back voor HCV is het van belang te inventariseren wat eerder op het gebied van opsporing van via bloedproducten met virus geïnfecteerde mensen is bereikt. Tevens worden maatregelen om een dergelijke opsporing in de toekomst eenvoudiger te maken besproken.

Nu in snel tempo het beeld van de HCV-infectie en haar consequenties voor individu en gezondheidszorg duidelijk wordt, is men ook in andere landen opnieuw bezig de positie te bepalen en de te nemen maatregelen vast te stellen. In januari 1997 is in Frankrijk en in maart daaraanvolgend in de Verenigde Staten onafhankelijk van elkaar een consensusbijeenkomst gehouden die beide vrijwel dezelfde antwoorden op gelijksoortige vragen over de betekenis en de gevolgen van HCV-infectie hebben opgeleverd (AND97, NIH97).

7.1 Testbeleid in verband met virale infectieoverdracht via bloedproducten

Sinds 1975 zijn maatregelen ingevoerd die kansen op overdracht van infecties door transfusie van bloedproducten hebben verkleind. Van groot belang daarbij is de (zelf)selectie of uitsluiting van risicovolle bloeddonoren. Net als in de Verenigde Staten is deze selectie vooral bij het begin van de aids-epidemie sterk verbeterd. Als gevolg hiervan is

waarschijnlijk ook het aantal (ex) drugsgebruikers, en daarmee het aantal HCV-dragers, onder de bloeddonoren verminderd, lang voordat de test op HCV-antistoffen werd ingevoerd.

De commissie geeft hier een overzicht van genomen maatregelen om infectieoverdracht via bloed, in het bijzonder die van HCV tegen te gaan.

- 1950 Invoering van de VDRL-, later de TPHA-test op lues.
 - 1974 Onderzoek naar HBV met behulp van HBsAg testen.
 - 1983 Informatie aan bloeddonoren omtrent het beleid met betrekking tot vrijwillige terugtrekking als bloeddonor in geval er sprake was van een verhoogd HIV/aids-risico.
 - 1985 Introductie HIV antilichamentest. Er was nog geen confirmatietest voor donoren beschikbaar, er werd nog geen uitslag vermeld of donorcounseling gegeven.
 - 1986 Introductie HIV-bevestigingstest (Western Blot) en donorcounseling bij bevestigde HIV-positieve testuitslag.
Richtlijn Centrale Medische Bloedtransfusie Commissie: Opsporing van ontvangers van mogelijk met HIV besmet bloed (targeted lookback).
Begin van de regelmatige kwaliteitscontrole van infectieziekte-tests voor bloeddonoren via ringonderzoek.
 - 1988 Publicatie voorlopige resultaten van onderzoek naar non-A, non-B posttransfusiehepatitis over de periode 1984-1986 door de Bloedbank Amsterdam en Omstreken, CLB, GG&GD en AMC in Amsterdam (Ree88).
Instelling Commissie van de Gezondheidsraad voor advies over de preventie van non-A, non-B posttransfusiehepatitis.
 - 1989 Publicatie van de ontdekking van het hepatitis C-virus als belangrijkste oorzaak van non-A, non-B posttransfusiehepatitis in de Verenigde Staten.
Advies Gezondheidsraad over preventie van non-A, non-B posttransfusiehepatitis: toepassing van surrogaattests wordt afgeraden.
 - 1990 Advies Gezondheidsraad over hepatitis C en bloedtransfusie: invoering van de specifieke screeningstest voor het opsporen van antistoffen tegen hepatitis C-virus (HCV) bij bloeddonors. Een HCV-screeningstest komt commercieel beschikbaar.
 - 1991 Invoering van eerste generatie HCV-screeningstests (sensitiviteit 60%) bij de bloedbanken. Aanvankelijk is er nog geen geschikte bevestigingstest zodat nog niet kan worden overgegaan tot het informeren en counselen van bloeddonoren. Deze komt in de loop van 1991 beschikbaar (RIBA-2), er wordt begonnen met counselling van HCV-seropositieve bloeddonoren.
-

- In de tweede helft van het jaar wordt een tweede generatie HCV-test in gebruik genomen die een betere gevoeligheid heeft (hoger dan 90%).
- 1992 Richtlijn College voor de Bloedtransfusie: opsporing van ontvangers van mogelijk met HCV besmet bloed van HCV-seropositieve donoren (targeted lookback).
- 1993 Invoering van het testen van alle bloeddonoraties op antistoffen tegen humaan T-cel lymphotroop virus (HTLV I).
- 1995 Aanpassing van de richtlijn donorkeuring inzake het beleid tot uitsluiting als bloeddonor in geval van verhoogd HIV/aids-risico.
- 1997 Aanpassing van de test op antistoffen tegen HTLV I voor de opsporing van HTLV II.
- Aanpassing van de HIV-tests voor het opsporen van HIV-1 subtype 0.

Het nog resterende risico van HCV-transmissie door transfusie van bloedproducten die geen virusinactiverende behandeling ondergaan, dat zijn de cellulaire bloedproducten, wordt bepaald door de kans dat een besmette donor op het moment van de donatie in de windowfase verkeert. Deze bedraagt 0,225 jaar (8-14 weken; zie 3.1). De incidentie van optreden van HCV in de populatie bekende donoren bedraagt in Nederland in de periode 1993-1996 1 per 100 000 donorjaren. Hieruit wordt berekend dat één HCV-infectie bij een donor per 400 000 donaties onopgemerkt kan blijven. Uit deze donatie kunnen verschillende cellulaire bloedproducten vervaardigd worden. Door verbetering van testmethoden, bijvoorbeeld door genoomamplificatietechnieken toe te passen, is de duur van de windowfase weliswaar te bekorten, maar ten principale kan het probleem nog niet worden opgelost. Donorselectie blijft daarom een belangrijke primaire veiligheidsmaatregel.

In de tabel worden de prevalentie en incidentie van HCV-infectie bij bloeddonoraten sinds de invoering van de HCV-test in 1991 weergegeven. Deze cijfers wettigen de veronderstelling dat de kans op HCV-besmetting via bloedtransfusie vooral de laatste jaren aanzienlijk is verminderd. De getallen komen overeen met die voor onbetaalde donors in andere Noord-Europese landen. In Zuid-Europese landen en in de Verenigde Staten worden hogere prevalenties gevonden en kan de incidentie 3-10 maal hoger zijn (Lee95).

7.2 Het begrip 'lookback'

Het begrip 'lookback' ontstond in 1986 in de VS. Na onderzoek van bloeddonoraties werden HIV-positieve donoren geïdentificeerd. Men voelde de noodzaak de eerdere ontvangers van het bloed van deze donoren op te sporen. Deze ontvangers werden vervolgens geïnformeerd en in de gelegenheid gesteld zich op HIV te laten testen. In de jaren daarna onderging het begrip lookback verbreding en differentiatie. Nu zijn de volgende termen in gebruik:

- *Targeted lookback*: Deze uitdrukking heeft de oorspronkelijke, nauwe omschrijving. Na vaststelling van een besmette bloeddonoratie worden alle mensen die eerdere donaties van deze donor ontvingen opgespoord, zodat zij, indien gewenst, getest kunnen worden.
- *Expanded, targeted lookback*: Niet alleen naar aanleiding van een HIV-positieve donor begint men met een gerichte zoekactie, maar ook aan de hand van allerlei andere informatie wordt geprobeerd door bloedtransfusies overgebracht HIV te traceren (Sam90). Als van een vroegere bloedontvanger ontdekt wordt dat hij HIV-positief is, bijvoorbeeld door het manifest worden van aids, worden eerdere donoren opgespoord en van de HIV-positieven hiervan worden weer andere recipiënten gezocht.
- *General lookback*: Dit concept ontstond in 1987 in de VS, ook met betrekking tot HIV. Hierbij werd erop aangestuurd alle ontvangers van bloedproducten op te sporen om bij hen een HIV-test te verrichten. In bepaalde gebieden zijn door de ziekenhuizen alle ontvangers van bloed geïdentificeerd en aangeschreven (Don88). Later is dit beleid beperkt tot ontvangers van bloedproducten van meerdere donoren in stedelijke gebieden met een hoog HIV-risico.

7.3 Lookbacks voor HIV

In een uitgebreide analyse beschrijft Busch in 1991 de ratio en het succes van de verschillende modellen van HIV-lookback die in Amerika beproefd zijn (Bus91). Hij concludeert dat met een lookback maar een zeer beperkt gedeelte van de in het verleden door transfusie geïnfecteerden kan worden opgespoord en hij toont aan dat het effect, ondanks veel geïnvesteerde energie, ver onder de verwachte opbrengst blijft. Daarbij moet ermee rekening worden gehouden dat op grond van de ernst van de ziekte een hoge respons verwacht mag worden.

Uit andere landen zijn weinig en magere resultaten gerapporteerd (Apr95, Glu94). De (targeted) HIV-lookback in Nederland is nooit goed geïnventariseerd.

7.4 HCV-lookbacks in het buitenland

In Ierland werd in 1993 ontdekt dat in 1977, door een afwijkende bereidingsprocedure, met HCV gecontamineerd anti-D immunoglobuline in omloop was gebracht (Pow94, Pow95). Als gevolg daarvan zijn Rhesus-D negatieve vrouwen na de zwangerschap geïnfecteerd geraakt met HCV. Daarop is een programma gestart met als doel alle 60 000 vrouwen die tussen 1977 en 1994 behandeld werden met anti-D immunoglobuline te testen op HCV-antilichamen. Het is gelukt 57 000 vrouwen te bereiken. Hiervan bleken er 979 HCV-seropositief te zijn. Vrijwel al deze vrouwen hadden immunoglobuline toegediend gekregen uit een in 1977 volgens een afwijkend procédé vervaardigde partij. Aansluitend is in Ierland besloten een opsporingsactie te houden naar alle ontvangers van vóór 1991 toegediende bloedproducten (Wal95). Naar schatting 350 000 nog in leven zijnde ontvangers van bloed zouden voor opsporing in aanmerking komen. Deze actie werd goed voorbereid, alle huisartsen kregen extra scholing via de bloedtransfusiediensten en hadden de beschikking over speciaal materiaal dat gebruikt werd voor de verzending van monsters naar de bloedbanken. Na een door de media en advertenties gesteunde campagne begon het programma in oktober 1995. Hoewel het begin veelbelovend leek, is de respons na korte tijd sterk verminderd. In februari 1997 waren er nog slechts 12 176 mensen (=3,5%) onderzocht waarvan er 45 (0,4%) seropositief bleken (berichtgeving vanuit Ierse centrale bloedbank, Pelican House).

In Frankrijk heeft de overheid in 1993 een circulaire doen uitgaan naar alle artsen met het advies tot opsporing van HCV-infectie bij ontvangers van bloedproducten. Artsen werd aangeraden alle mensen die na 1980 bloedtransfusies gehad hebben te onderzoeken op antilichamen tegen HCV. In 1995 werd dit advies versterkt door aan te kondigen dat de kosten uit de 'sécurité sociale' betaald zouden kunnen worden. Een in oktober 1996 gepubliceerde overheidscirculaire bevatte het advies patiënten vervolgccontroles aan te raden. Het is onduidelijk of het Franse programma geëvalueerd wordt.

In de Verenigde Staten is voor HCV door de overheid niet zoals voor HIV een lookback verplicht gesteld. De discussie zoals die door de beperkte resultaten van de HIV-lookbacks op gang is gekomen en de te beperkt geachte therapeutische mogelijkheden zijn daar mede aanleiding toe geweest (Faw91, Sim91, Smi97).

7.5 HCV-lookback in Nederland

Na de invoering begin 1991 van het onderzoek van alle bloeddonoraties op antilichamen tegen HCV heeft het College voor de Bloedtransfusie in november besloten dat bij de opsporing van een HCV-seropositieve donor een targeted lookback dient plaats te vinden. De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft dit beleid in januari 1992 ondersteund

HCV-infectie bij bekende en nieuwe donoren in Nederland sinds de invoering van de test op HCV-antistoffen in 1991. Bron: College voor de Bloedtransfusie.

HCV besmettingen		1991	1992	1993	1994	1995
nieuwe donors	aantal	52	39	35	33	16
	prevalentie ^a	78	56	50	62	30
bekende donors	aantal	102	99	20	5	6
	incidentie ^a	(17)	(17)	3,4	0,8	0,9

^a aantal per 100 000 donoren.

Voor de jaren 1991, 1992 en 1993 moet rekening worden gehouden met het feit dat het donorbestand van bekende donors nog niet geheel was opgeschoond voor HCV omdat de eerste generatie HCV-tests maar 60% van de virusdragers opspoorde.

via een schrijven aan de ziekenhuizen en de huisartsen. Alle geleverde bloedproducten die achteraf HCV-positief bleken te zijn werden in 1992 aan de ziekenhuizen gemeld. Verzocht werd de ontvangers te traceren en hierover terug te melden.

Een evaluatie van het Nederlandse 'targeted lookback'-beleid is door de Federatie van de Nederlandse Rode Kruis Bloedbanken uitgevoerd. In een publicatie vanuit de Bloedbank Amsterdam en Omstreken wordt verslag gedaan (Vri95). Van 577 bloedproducten van HCV-positieve donors werden 368 eenheden gebruikt. Van 115 konden de ontvangers niet worden achterhaald, van 125 werd geen bericht ontvangen. Er was dus slechts over 125 ontvangers (34%) uitsluitel. Van hen waren 22 (18%) niet traceerbaar en 59 (47%) overleden. Van de 44 opgespoorde levende recipiënten bleken er 8 (6%) niet getest te willen worden. Van de geteste patiënten waren er 31 HCV-positief en 5 HCV-negatief.

Opvallend is dat ondanks de energie die in dit onderzoek is gestoken, van veel ziekenhuizen slechts over zo weinig bloedontvangers bericht terug verkregen wordt. Uit de meeste bloedbanken werd gemeld dat slechts incidenteel een ontvanger van een HCV-positief bloedproduct kon worden opgespoord. Het College voor de Bloedtransfusie voorzag dit reeds in 1991 toen het concludeerde dat het niet mogelijk is ontvangers van bloedproducten die eerder zijn afgeleverd op te sporen omdat de administratie in ziekenhuizen hier niet in voorziet (Col91).

7.6 Conclusie

Opsporingsacties van ontvangers van bloedproducten, 'lookbacks', zijn zowel gericht ('targeted') als algemeen ('general') uitgevoerd om HIV- en HCV-infecties te achterhalen. Alleen in Ierland is de opsporing van vrouwen die ten tijde van de bevalling behandeld werden met besmet anti-D immunoglobuline, voor zover het de respons betreft

een succes gebleken (zie 7.4). Een latere generale lookback voor HCV-infectie na transfusie van alle bloedproducten in Ierland en alle andere gepubliceerde ‘lookbacks’ hebben een geringe respons gehad of waren te klein om conclusies uit te trekken. Ook de Nederlandse gerichte opsporing (‘targeted lookback’) voor HCV heeft een teleurstellende opbrengst gehad (zie 7.5).

Op grond van deze gegevens komt de commissie tot de conclusie dat met de huidige mogelijkheden zowel gerichte als algemene opsporingsacties niet efficiënt zijn en niet moeten worden nagestreefd.

7.7 ‘Post-marketing surveillance’ van bloed en bloedproducten in Nederland

Uit het voorgaande blijkt dat het in ons land — ook nu nog — vrijwel onmogelijk is te achterhalen wie welk bloedproduct heeft toegediend gekregen. De registratie bij de bloedbanken lijkt adequaat te zijn maar de registratie in veel ziekenhuizen is niet ingesteld op het opsporen van de ontvangers van bloedproducten bij naderhand gebleken bijwerkingen zoals infecties. Inmiddels is nu ervaring opgedaan met HBV, HIV en HCV.

Menselijk bloed is een grondstof voor bloedproducten waarvan noodzakelijke gedeelten (zoals rode bloedlichaampjes en bloedplaatjes) niet gesteriliseerd kunnen worden zonder verlies van de bruikbaarheid voor transfusie. Dat betekent dat in de komende jaren vergelijkbare problemen met virussen of andere infectieuze organismen te verwachten zijn. Uiterste zorg bij de indicatie voor toediening blijft dan ook geboden.

De commissie acht het dringend noodzakelijk maatregelen te treffen zodat ook in de ziekenhuizen patiënten die betrokken zijn bij complicaties van de toediening van bloedproducten zonder problemen kunnen worden opgespoord. Dit is een element van verantwoorde zorg zoals die ook in de Kwaliteitswet Zorginstellingen omschreven wordt. Een systematische en volledige registratie van de logistiek van de verschillende bloedproducten en gedoneerde weefsels en organen, alsook de bijwerkingen ervan tot aan de individuele patiënt, is essentieel.

Opsporing en preventie van HCV-infectie

Slechts een gedeelte van de patiënten met een HCV-infectie komt in aanmerking voor behandeling, van degenen die behandeld worden geneest 20 tot 30%. Verwacht wordt dat in de nabije toekomst het behandelingsresultaat door aanpassingen in de therapie nog verder zal verbeteren.

Op grond van de verwachtingen voor de toekomst, eerder dan op grond van de huidige behandelingsresultaten vindt de commissie het noodzakelijk bij iedereen waarvan bekend is dat hij antistoffen tegen HCV heeft te overwegen of behandeling aangewezen is. De behandeling dient langdurig te worden voortgezet, heeft bijwerkingen en moet met behulp van gevoelige bepalingen worden gecontroleerd. In veel gevallen heeft de behandeling nog geen blijvend resultaat en wordt er nog systematisch onderzocht op welke manier verbetering van het resultaat kan worden verkregen.

De commissie adviseert die behandeling vooralsnog te concentreren bij gespecialiseerde centra die veel ervaring hebben, ook met de diagnostiek. Deze centra zijn in een aantal academische ziekenhuizen in Nederland aanwezig. Veelal participeren zij in eerder aangeduid, lopend onderzoek.

8.1 Opsporing

Beantwoording van de vraag of opsporing van HCV-positieve personen zinvol en aanvaardbaar is wordt bepaald door een afweging. Enerzijds gaat het om het mogelijke positieve resultaat van de opsporing, preventieve maatregelen en behandeling. Anderzijds gaat het om de lasten die opsporing brengt in de zin van ongerustheid, zorgen, verslech-

terd levensperspectief en problemen bij eventuele keuringen voor werk of verzekeringen. Daarom blijft een terughoudend opsporingsbeleid wel noodzakelijk.

De prevalentie in de algemene bevolking bedraagt 100 tot 400 per 100 000 inwoners (zie 4.3). Dit betekent 80 tot 320 dragers van HCV. Van hen komen 20 tot 80 in aanmerking voor behandeling waarvan 5 tot 20 genezen kunnen worden. De commissie acht dit resultaat, zeker met inachtneming van de last die opsporing bij de bevolking zou veroorzaken te laag om aanleiding te geven tot een algemeen programma om HCV-geïnfecteerden op te sporen. Voor bepaalde risicogroepen (zie 8.2) ligt dat volgens de commissie anders.

De commissie meent dat voor de opsporing in risicogroepen geen aparte organisatie hoeft te worden opgezet. Het gericht afnemen van een kleine hoeveelheid bloed voor de bepaling van antilichamen tegen HCV kan in principe door iedere huisarts worden gedaan. Ook de advisering op dit gebied aan betrokkenen zou, na een periode van nascholing, bij de huisarts in goede handen kunnen zijn. Waar nodig, zoals dat bv bij drugsgebruikers het geval kan zijn kan ook een inspanning van de GGD gevraagd worden. Door gebruik te maken van het bestaande systeem van gezondheidszorg kan de opsporing waarschijnlijk met een geringe extra inspanning worden ingepast.

8.2 Risicogroepen

Bij de bespreking van de verschillende risicogroepen waarin opsporing aan de orde is heeft de commissie zich laten leiden door de wijze waarop de opsporing plaats kan vinden. Naar verwachting kunnen alleen de groepen in 8.2.1 en 8.2.2 vanuit de ziekenhuis-systemen worden opgespoord. In alle andere besproken groepen verwacht de commissie dat voorlichting aan deze groepen de enige manier is waarop mensen ertoe gebracht kunnen worden zich te melden voor advies, opsporing en eventuele behandeling.

8.2.1 *Mensen in risicogroepen die nog onder medische controle zijn*

Verskillende patiënten die in het kader van hun behandeling veelvuldig bloedproducten krijgen of hebben gehad, lopen een verhoogd risico HCV-geïnfecteerd te zijn. Vaak zijn zij zich dit door infectiegevallen in hun omgeving ook bewust. Zij zijn in verband met de oorspronkelijke ziekte vrijwel zonder uitzondering nog onder specialistische behandeling. De commissie meent dat het in het behandelplan van deze patiënten past om hen op antilichamen tegen HCV te controleren. Het gaat hier om de hemofiliepatiënten, dialysepatiënten, polytransfusees, patiënten met hypogammaglobulinemie en ontvangers van orgaantransplantaten (4.5.1, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4 en 4.6.1) In veel gevallen is inmiddels door de behandelaars deze controle in die groepen overigens al verricht.

8.2.2 *Mensen met prikverwondingen van vóór 1992*

Deze mensen zijn veelal tot een half jaar na het accident gecontroleerd. Het verdient aanbeveling deze mensen voor zover zij niet eerder op HCV gecontroleerd zijn, alsnog op te roepen voor een test.

8.2.3 *Mensen die vóór 1992 incidenteel transfusies hebben gehad*

De eerste-generatie ELISA-test die vroeg in 1991 is ingevoerd was nog weinig sensitief en miste 30 tot 40% van de HCV-positieven. Pas na invoering van de tweede generatie ELISA-test in de tweede helft van 1991 werd een hoge sensitiviteit bereikt (zie 7.1). Daarom wordt onderscheid gemaakt tussen mensen die vóór en na 1992 transfusies hebben gehad.

In deze risicogroep (zie 4.5.5) ligt het probleem gecompliceerd. Voor hen geldt immers dat velen niet weten dat zij infectierisico hebben gelopen omdat ze niet weten dat ze bloedproducten toegediend hebben gekregen. Bij een onderzoek in Canada ging het hierbij om 32% van de mensen (Hed97). Als dat al bekend is dan is de grootte van het gelopen risico meestal onbekend, omdat het aantal transfusies dat werd toegediend onbekend is. Ziekenhuizen in Nederland houden hier geen adequate registratie van bij en bestaande gegevens zijn veelal reeds vernietigd.

Voor deze groep wordt arbitrair berekend dat het gemiddelde aantal donoren dat bijgedragen heeft aan de incidentele transfusieserie 10 bedraagt. Daarmee ligt de kans dat iemand een geïnfecteerde donor heeft gehad tussen 0,2 en 2%. Dat betekent dat van elke 100 000 getransfundeerden 200 tot 2000 mensen geïnfecteerd zijn geraakt, waarvan 160 tot 1600 nu nog drager van het virus zijn (zie 3.2). Van deze dragers zullen naar verwachting 40 tot 400 personen op grond van het leverbiopt een zodanige kans op progressie hebben dat zij in aanmerking komen voor behandeling. Van deze mensen kan 25% genezen worden. Per 100 000 getransfundeerden kunnen dus 10 tot 100 geïnfecteerden genezen worden. De overige 150 -1500 virusdragere moeten het zwaarwegende advies krijgen om het gebruik van alcohol te staken ofwel zoveel mogelijk te beperken om daarmee de progressie van de ziekte tegen te gaan.

De commissie vindt dat de voordelen van de mogelijk succesvolle behandeling en preventie van verergering hier wél op kunnen wegen tegen de nadelen van de onrust die door opsporing onvermijdelijk bij een aantal mensen ontstaat.

De opsporing zal om die reden zorgvuldig moeten worden voorbereid. De huisarts moet voldoende achtergrondkennis hebben van de complicaties van HCV en vaardig

zijn in de advisering van zijn patiënten. In veel gevallen zal een test niet zinvol zijn of zal bij een positieve test behandeling onnodig zijn. Via de media zal het publiek daarom zorgvuldig moeten worden aangeraden de huisarts te consulteren wanneer men meent tot deze risicogroep te behoren. Specialisten en centrumziekenhuizen moeten zich op een toenemende stroom verwezen patiënten met HCV-infecties voorbereiden.

8.2.4 *Weefseltransplantaat-ontvangers*

Bij mensen die weefseltransplantaten ontvangen hebben die vóór 1992 uitgenomen zijn, geldt eenzelfde risico op infectie met HCV als bij mensen die incidenteel transfusies hebben gehad. Hoewel iemand niet vaak van meerdere donoren weefseltransplantaten zal ontvangen moet rekening gehouden worden met gelijktijdig toegediende bloedtransfusies. Daarom gelden voor hen dezelfde overwegingen als voor mensen met incidentele transfusies, zij het dat de identificatie veelal simpeler zal zijn.

8.2.5 *Mensen die intraveneus drugs gebruiken*

Opsporing van HCV-geïnfecteerden onder drugsgebruikers is gezien de hoge prevalentie (zie 4.7.1), aangewezen. Veelal, maar niet steeds, zijn deze gebruikers in verband met de regulering van hun verslaving (methadon-substitutie) al onder medische behandeling bij huisarts of GGD. Van een belangrijk deel van deze groep is al bepaald wie HCV-positief is. De commissie is van mening dat in deze groep HCV-infecties opgespoord moeten worden.

Deze groep vraagt voor de therapie een bijzondere benadering. Bij HCV-seropositive drugsgebruikers moet beoordeeld worden of de betrokkene de behandeling, die langdurig is en zorgvuldig moet worden gecontinueerd, kan volbrengen. Dit temeer in het licht van de bij interferonbehandeling horende controles en onaangename bijwerkingen, zoals depressie. Discipline, een zekere regelmaat in het dagelijks leven ('bed, bad en brood') en het vertrouwen van de verslaafde in zijn medische behandelaars zijn daarbij van groot belang. Waarschijnlijk komen voor behandeling alleen de gebruikers in aanmerking die in een methadonregime goed gesocialiseerd zijn en niet meer spuiten. Onderzoek naar de mate van therapietrouw ('compliance') in deze groep is wenselijk (Bie97, Sch83).

Niet alleen de therapietrouw met betrekking tot de behandeling is van groot belang, maar het is ook essentieel dat de gebruiker afziet van verder intraveneus gebruik ofwel uiterst zorgvuldig de steriliteit van zijn hulpmiddelen bewaakt om herinfectie te voorkomen. Wanneer aan deze voorwaarde niet voldaan wordt, is behandeling volgens de commissie zinloos.

Hoewel therapietrouw een grote zorg is, kan twijfel daaraan op zichzelf geen uitsluitingsgrond zijn voor behandeling. Drugsgebruikers vallen in het algemeen in een jonge categorie patiënten die nog maar kort geïnfecteerd zijn. Er zijn aanwijzingen dat de kans op genezing daarom wat groter is. Voorlopige resultaten uit nog lopend onderzoek naar behandeling van drugsverslaafden in ons land lijken aan te geven dat deze behandeling zinvol is.

Blijkens de adviesaanvraag van de minister zijn drugsgebruikers als regel op de hoogte van de gevaren van een HCV infectie. Voorlichting over die gevaren wordt al enkele jaren gegeven via het magazine Mainline en deze zal ongetwijfeld voortgaan. Gebruikers vragen nu al bij hun behandelaars om uitsluitel over therapie voor hun infectie.

8.2.6 *Ex-drugsgebruikers*

Afhankelijk van de duur van het voormalige intraveneuze gebruik en de risico's die in het verleden bij het spuiten zijn gelopen, varieert de kans op HCV-seropositiviteit van enkele tot vele tientallen procenten (zie 4.7.1). De speciale therapietrouw-problematiek van de actieve drugsgebruiker is hier niet in het spel. Evenmin is er een grote kans op herinfectie. De commissie meent dat deze groep voor opsporing en consultatie bij de huisarts in aanmerking komt.

Voor deze groep geldt, zoals van de incidenteel getransfundeerden, het grote probleem dat zij niet bekend is. Bovendien zijn veel van deze mensen zich, in tegenstelling tot actieve drugsgebruikers, niet bewust van hun HCV-risico.

Voor deze risicogroep gelden bij de voorbereiding van de opsporing dezelfde overwegingen als bij de incidenteel getransfundeerden (8.2.3).

8.2.7 *Tatoeages en andere huid-penetrerende ingrepen*

De prevalentie van HCV-infectie onder de groep van mensen die tatoeages en andere, in het verleden niet altijd steriel uitgevoerde, versierende ingrepen hebben ondergaan is onbekend. Uit het buitenland wordt gemeld dat die prevalentie aanzienlijk kan zijn (Poe97). Verder onderzoek naar de prevalentie onder de grote groep getatoeëerden in Nederland is van belang. Op grond van de fors verhoogde prevalentiegegevens uit het buitenland acht de commissie opsporing ook bij deze groep zinvol.

Ook hier kan de bloedtest via de huisarts of GGD plaatsvinden. Met het oog op publieksvoorlichting wijst de commissie naast de algemene informatie op het bestaan van speciale bladen voor deze groep.

8.2.8 *Verticale overdracht*

Kinderen van HCV-positieve en virusdragende moeders hebben een verhoogde kans op infectie. Op dit moment is er nog geen ervaring met behandeling van pasgeborenen of kinderen. De commissie raadt aan uitsluitend in het kader van geformaliseerde onderzoeksprotocollen tot opsporing en behandeling over te gaan.

8.2.9 *Allochtonen van de eerste generatie*

Het is waarschijnlijk (zie 4.8) dat in deze grote en heterogene groep de prevalentie van HCV-infectie veel hoger is dan in de algemene bevolking. De commissie vindt het daarom van belang dat ook hier een opsporingsinspanning wordt verricht.

De problematiek in deze groep is echter verschillend van die in de andere groepen. In het verleden is gebleken dat de medische benadering van allochtone groepen moeilijk is en aparte technieken vereist. Waarschijnlijk moet hier, voor een goede kans op succes, elke etnische deelgroep gericht worden benaderd.

Wanneer vaststaat dat behandeld moet worden, is gerichte begeleiding nodig voor het volbrengen van de lange interferonkuur.

De adequate uitvoering van de opsporing en behandeling in deze groep is van groot belang en de ervaring hiermee klein. Daarom adviseert de commissie hieraan speciale aandacht te geven, in eerste instantie bijvoorbeeld door de opzet van een aantal proefprojecten voor allochtone groepen met verschillende etnische achtergrond.

8.3 **Publieksvoorlichting, sensibilisatie en bewustwording**

Hoewel hepatitis C een belangrijk volksgezondheidsprobleem is lijkt een luidruchtige algemene publiekscampagne, ook gezien de prevalentie en de behandelopties, niet wenselijk. Ongerustheid of angst (“wéér een nieuwe gevaarlijke ziekte”) moet worden voorkomen. Preventie, behandeling en ziekteaard kunnen bij hepatitis niet in ‘one-liners’ worden uitgelegd. Daarom is een meestal relatief kortdurende, reclame-georiënteerde actie in spotjes niet aangewezen.

Wél is het wenselijk gedurende een langere periode, goed gepland en gecoördineerd informatie te geven, aanvankelijk algemeen, later speciaal gericht op programma’s en media voor de verschillende doel-(risico)groepen. Deze informatie, die bestaat uit goed onderbouwde, actuele medisch-wetenschappelijke voorlichtingsitems, zou moeten verschijnen in tv- en radioprogramma’s, (vrouwen)bladen, kranten en op de doelgroepen gerichte bladen. De voorlichting moet meer bieden dan alleen adviezen, dus uitleg geven

over de wijze van overdracht en de risico's die sommige geïnfecteerden lopen. Daarnaast moet ook informatie worden gegeven over de fractie van de patiënten die voor behandeling in aanmerking komt en de resultaten daarvan. Hiervoor zijn in elke risicogroep aan niveau en interesse aangepaste benaderingen nodig waarbij ook over een langere periode (één tot twee jaar) met een zekere regelmaat op het onderwerp moet worden teruggekomen.

Schriftelijke informatieverstrekking in huisartsenpraktijken, poliklinieken, apotheken en consultatiebureaus kan nuttig zijn omdat op deze plaatsen direct aanvullende informatie verkrijgbaar is.

Voor een aantal doelgroepen, zoals drugsgebruikers, mensen met prikverwondingen en allochtonen kan een deel van de informatie worden opgenomen in de al gangbare algemene gezondheidsvoorlichting. Voor allochtonen blijkt er in deze voorlichting vaak nog veel verbeterd te moeten worden voordat het beoogde effect bereikt wordt. Niet alleen moet een dergelijke benadering in de eigen taal maar ook aan de eigen cultuur aangepast worden uitgevoerd. Vaak zijn er specifieke media en zenders, soms zijn allochtonen via hun verenigingen bereikbaar. Soms moeten voor hen intermediairen worden getraind. Naast de inpassing in algemene gezondheidsvoorlichting voor buitenlanders is ook het verstrekken van gerichtere informatie over HCV, met een aanduiding van de mogelijkheden tot opsporing en behandeling, te overwegen.

Centrale coördinatie en planning is essentieel voor een dergelijke actie, omdat anders de goede wil en de interesse van publiek en media versnipperen en verloren gaan. Een instituut als het NIGZ zou met zijn eerdere ervaringen op dit gebied deze coördinerende rol kunnen spelen. Sommige GGD-en hebben al ervaring met de benadering van specifieke doelgroepen opgedaan.

8.4 Preventie

Virusoverdracht via bloed, ook bij minimale hoeveelheden, is de belangrijkste oorzaak van de ernstige chronische ziekte hepatitis C. Daarom is het van groot belang alle mogelijkheden van die verspreiding zoveel mogelijk te elimineren. De maatregelen hiertoe komen voor een belangrijk deel overeen met die waarop het optreden van andere virusziekten zoals aids en hepatitis B wordt tegengegaan (GR86, GR96b).

In de normaal huishouden spelen badkamervoorwerpen zoals tandenborstels, pedicure-instrumenten en scheermessen een belangrijke rol in de overdracht van HCV. Het is van belang dat hierop de aandacht wordt gevestigd en dat deze instrumenten zo weinig mogelijk gemeenschappelijk worden gebruikt.

In ziekenhuizen en artspraktijken (tandartsen!) dient de nadruk gelegd te worden op het steeds grotere belang van consequente en goede sterilisatie van alle gebruikte in-

strumenten en materialen. Elk contact met bloed van andere patiënten dient voorkomen te worden. De zorg voor de eigen bescherming van behandelaars en hulppersoneel moet daarbij ook aandacht krijgen. In opleiding en nascholing van artsen en verpleegkundigen hoort dit aspect in de eindtermen opgenomen te zijn. Het gebruik van goed steriliseerbare instrumenten óf het gebruik van wegwerpinstrumenten moet verplicht zijn.

Voor pedi- en manicures, visagisten en kappers wordt, in samenwerking met vertegenwoordigers van deze beroepsgroepen, al gewerkt aan een beroepscode ter verbetering van de hygiënische werkwijze.

Tatoeëerders, piercers (ook voor één gaatje per oorlelletje) en mensen die op andere wijze penetrerende verwondingen voor versiering of andere doeleinden in het menselijk lichaam aanbrengen (acupuncturisten) kunnen evenzeer bijdragen aan het overbrengen van ernstige virusinfecties. De GG&GD in Amsterdam heeft hiervoor preventierichtlijnen opgesteld die landelijk worden gebruikt. Het is nodig deze feiten bij alle betrokkenen opnieuw onder de aandacht te brengen en te bevorderen dat hygiënisch gewerkt wordt.

Wet Bevolkingsonderzoek (WBO)

De Wet op het bevolkingsonderzoek (in werking sinds 1 juli 1996) is bedoeld om de bevolking te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de lichamelijke of geestelijke gezondheid. Zij maakt bevolkingsonderzoeken vergunningplichtig wanneer deze nader vastgestelde karakteristieken hebben.

Inmiddels heeft de Commissie WBO van de Gezondheidsraad zich in een aantal voorbeelden erover uitgesproken wanneer onderzoek moet worden gezien als bevolkingsonderzoek en wanneer dat onderzoek ook vergunningplichtig is (GR96a).

Bij de voorstellen die in het voorliggende advies zijn gedaan inzake de opsporing en de behandeling van mensen met hepatitis C is niet zonder meer duidelijk of er sprake is van een bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO en, zo ja, of het onderzoek vergunningplichtig is.

9.1 Bevolkingsonderzoek

Een cruciale term in de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek is ‘aanbod’. De commissie stelt in dit advies voor om over de nieuw ontdekte ziekte hepatitis C goed gecoördineerd en gepland informatie aan de bevolking te geven. Deze informatie dient op alle lagen van de bevolking gericht te worden. Doel hiervan is dat het publiek zich bewust wordt van het bestaan van de ziekte. Tevens dient men alert te worden op het voorkómen van riskant gedrag of riskante gebeurtenissen. De te geven informatie is wezenlijk voor elk individu om op die wijze de eigen verantwoordelijkheid voor de gezondheid, ook op langere termijn, te kunnen waarmaken. Omdat de infectie in een aan-

tal risicogroepen een relatief hoge prevalentie heeft en na verloop van tijd ernstige consequenties kan hebben, is kennis als resultaat van de informatie van belang om tijdig te kunnen besluiten tot eventueel onderzoek en behandeling.

Anderzijds kunnen echter het resultaat van de huidige behandeling en de vaak vele jaren lange ‘stille periode’ voordat de ziekte mogelijke complicaties geeft, er juist toe leiden dat de patiënt besluit zich niet te laten testen.

Wanneer iemand weet dat in het verleden riskante gebeurtenissen hebben plaatsgevonden, of onderkent dat hij wellicht geïnfecteerd is, kan de persoon in kwestie op basis van de gegeven voorlichting besluiten zich tot de huisarts of GGD te wenden voor verder advies en, zo nodig, een antilichaamtest. Dan heeft het onderzoek niet plaats op initiatief van een arts of medische instantie. Het kan echter wel het gevolg zijn van de gegeven publieksvoorlichting.

Afhankelijk van de manier waarop de publieksvoorlichting over hepatitis C plaatsvindt, zal duidelijk moeten worden in hoeverre gesproken kan worden van het bieden van een optie tot consultatie en een eventueel daaruitvolgend onderzoek naar een mogelijke infectie, óf om een aanbod tot onderzoek in de zin van de WBO.

Voor genetische screening heeft een andere commissie van de Gezondheidsraad de verstrekking van informatie over de mogelijkheid tot onderzoek en de daarmee op te sporen afwijkingen in ruime zin als aanbod gekwalificeerd, “als de publieksvoorlichting ertoe leidt dat vrijwel alle leden van de doelgroep om (vroeg) opsporing zullen vragen, ...” (GR94).

In het vergelijkbare geval van onderzoek naar een HIV-infectie is steeds het belang van duidelijke informatie aan de bevolking en een zelfstandige keuze voor opsporing van de infectie bij mensen binnen risicogroepen aan de orde geweest. De informatie is steeds op voorlichting gericht geweest: eigen verantwoordelijkheid én de optie van een opsporingstest waarbij de betrokkene zich ook bewust is van de mogelijke nadelige gevolgen van de verworven kennis, zijn hier nog steeds sleutelbegrippen.

Om intentioneel testen door aanmelding als donor op de bloedbank tegen te gaan wordt aan het testen op antilichamen tegen HIV bij huisarts of GGD de voorkeur gegeven. Eenzelfde voorkeur geldt met een analoge argumentatie voor hepatitis C.

9.2 Vergunningplicht

Bij HCV-infectie gaat het om de mogelijkheid van een chronische ziekte die op termijn ernstige gezondheidsrisico's met zich kan brengen voor de geïnfecteerde (levercirrose met daaraan volgend vaak leverfalen en leverkanker).

Men zou kunnen stellen dat hepatitis C dus gezien kan worden als een risicofactor voor leverkanker. In die redenering zou er, wanneer de voorlichting over hepatitis C en

de daarbij geboden keuzemogelijkheid zich te laten onderzoeken gezien worden als bevolkingsonderzoek, een vergunningplicht bestaan.

Men kan echter, anderzijds, de primaire bedoeling van opsporing van hepatitis C benadrukken. Daarbij is de bestrijding van de oorzaak van een infectieziekte met geneesmiddelen het doel. In eerste instantie gaat het dan dus om de bestrijding van de infectie en pas daarna om ook eventuele kanker te voorkomen. Ook hier kan een analogie met HIV/aids gezien worden, waar immers ook de infectie niet in eerste instantie beschouwd wordt als een risicofactor voor kanker (zoals het Kaposi-sarcoom).

De commissie meent dat er afhankelijk van de manier waarop de voorlichting aan het publiek wordt georganiseerd sprake kan zijn van een bevolkingsonderzoek. Overwegingen over de aard van de ziekte kunnen daarna leiden tot een besluit over een al dan niet noodzakelijke vergunning.

9.3 Toepasselijkheid van de Wet Bevolkingsonderzoek

Zoals in hoofdstuk 8 gemeld, is in een aantal risicogroepen de kennis over hepatitis C en de risico's daarvan zo groot dat de patiënten zelf bij hun arts vragen om advies en behandeling. Ook in de adviesaanvraag wordt dit reeds aangegeven. Dit zijn de groepen waarin de prevalentie hoog of zeer hoog is. De patiënten in deze groepen zijn vrijwel steeds bij een arts onder controle en een test op HCV-antilichamen hoort op medische indicatie bij de reguliere zorgverlening. Hier is de WBO niet van toepassing.

In andere risicogroepen is de kennis omtrent de ziekte gering of afwezig. Om in die lacune te voorzien en om mensen in staat te stellen zelf te bepalen of men wellicht tot een risicogroep behoort, is het volgens de commissie noodzakelijk weloverwogen publieksvoorlichting te geven over de ziekte en de besmettingsrisico's. Deze voorlichting dient zo ingericht te worden dat de informatie over hepatitis C leidt tot de optie van consultatie bij huisarts of GGD die, op haar beurt, kan uitmonden in een besluit een HCV test te doen. Op basis van de eigen verantwoordelijkheid voor de gezondheid moet dit besluit door de betrokkene zelf genomen kunnen worden.

De vorm waarin de voorlichting zal worden gegeven is op dit moment nog niet uitgewerkt. Ook de wijze van benadering van de risicogroepen met een matig verhoogde prevalentie moet in de uitvoeringsfase besloten worden. Afhankelijk van de wijze van aanpak kan het oordeel over de toepasselijkheid van de WBO verschillen.

De commissie adviseert te zijner tijd de uitgewerkte plannen aan de bovenstaande argumenten te toetsen.

Rijswijk, 5 november 1997,
voor de commissie

G Jambroes,
secretaris

dr J van der Noordaa,
voorzitter

Literatuur

-
- AND97 Conférence de consensus. Hépatite C: Dépistage et Traitement. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicinale, Paris, 1997: 1-32.
- Apr95 April K, Thévoz F. Le contrôle de l'entourage ('contact tracing') a été négligé dans le cas des infections par le VIH. Rev Méd Suisse Romande 1995; 115: 337-40.
- Beu95 Beutels M, van Damme P, Vranckx R. Prevalentie van hepatitis A, B en C in de Vlaamse bevolking. Wilrijk: Universitaire Instelling Antwerpen. Epidemiologie & Sociale Geneeskunde, 1995.
- Bie97 Bierman T. Onderzoek naar behandeling van chronische leverontsteking. Besmette junk blijkt trouwe patiënt. Uitbrijder 1997; 4 (9): 15-6.
- Bis95 Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, e.a. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1995; 123(12): 897-903.
- Bre93 Bresters D, Mauser-Bunschoten EP, Reesink HW, e.a. Sexual transmission of hepatitis C virus. Lancet 1993; 342: 210-1.
- Bru97 Bruno S, Silini E, Crosignani A, e.a. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. Hepatology 1997; 25(3): 754-8.
- Buc94 Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, e.a. Hepatitis C virus infection in sexually active homosexual men. J Infect 1994; 29: 263-9.
- Bus91 Busch MP. Let's look at human immunodeficiency virus look-back before leaping into hepatitis C virus look-back. Transfusion 1991; 31(7): 655-61.
- Cha91 Chan CY, Lee SD, Wu JC, e.a. Superinfection with hepatitis C virus in patients with symptomatic chronic hepatitis B. Scand J Infect Dis 1991; 23: 421-4.
-

- Cha97 Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, e.a. Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity - determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997; 25(3): 745-9.
- Cho89 Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, e.a. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 24: 359-62.
- Col91 College voor de bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Richtlijn inzake het opsporen en informeren van ontvangers van met HCV besmet bloed. Den Haag: Nederlandse Rode Kruis, 1991: 1-7.
- Daw91 Dawson GJ, Lesniewski RR, Stewart JL, e.a. Detection of antibody to hepatitis C virus in U.S. blood donors. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 551-6.
- Del96 DeLamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, e.a. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients *J Med Virol* 1996; 49: 296-302.
- Don88 Donegan E, Johnson D, Remedios V, e.a. Mass notification of transfusion recipients at risk for HIV infection. *JAMA* 1988; 260(7): 922-3.
- Doo96 van Doorn LJ, Schneeberger PN, Keur I, e.a. Hepatitis C virus infecties bij chronische dialysepatiënten in Nederland. Interim rapportage. Bussum: Nierstichting Nederland, 1996; (Project nummer C941416).
- Dub97 Dubois F, Desenclos J-C, Mariotte N, e.a. Hepatitis C in a French Population-Based Survey, 1994: Seroprevalence, Frequency of Viremia, Genotype Distribution, and Risk Factors. *Hepatology* 1997; 25: 1490-6.
- Dus95 Dussol B, Berthezene P, Brunet P, e.a. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the south of France: a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3): 399-404.
- Eno95 Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, e.a. Comparison of full-length sequences of Interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. *J Clin Invest* 1995; 96: 224-30.
- Eys93 Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JL, e.a. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(6): 602-10.
- Fat97 Fattovich G, Giustina G, Degos F, e.a. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 463-72.
- Faw91 Fawcett K. Let's look back for hepatitis C virus-infected patients *Transfusion* 1991; 31(1): 87.
- Fon91 Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, e.a. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14(1): 64-7.
- Ger95 Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med* 1995; 332: 444-51.
- Glu94 Glück D, Kubanek B, Elbert G. 'Look-back'-Studie der DRK-Blutspendedienste. *Deutsch Med Wochenschr* 1994;119(47): 1643.
- Gor93 Gordon SC, Elloway RS, Long JC, e.a. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs intravenous drug use. *Hepatology* 1993; 18(6): 1338-43.
- GR86 Gezondheidsraad. AIDS-problematiek in Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad, 1986; publikatie nr 1986/22.
-

- GR89 Gezondheidsraad. Preventie van Non-A, Non-B posttransfusiehepatitis; toepassing van surrograattests. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publikatie nr 1989/15.
- GR90 Gezondheidsraad. Hepatitis C en bloedtransfusie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1990; publikatie nr 1990/06.
- GR94 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/22.
- GR96a Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunningaanvragen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publikatie nr 1996/09.
- GR96b Gezondheidsraad. Bescherming tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publikatie nr 1996/15.
- Gru97 Gruhier F. Hépatite C: l'endoscopie en accusation. *Le Nouvel Observateur* 1997; 9-15 januari: 62-3.
- Hat96 van Hattum J. Hepatitis C, een ontwakende reus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(3): 119-24.
- Hed97 Heddle N, Kelton JG, Smaill F, e.a. A Canadian hospital-based HIV/hepatitis C look-back notification program. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 149-54.
- Hoe90 van den Hoek JAR, van Haastrecht HJA, Goudsmit J, e.a. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990; 162: 823-6.
- Hoo89 Hoofnagle JH. Type D (Delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261(9): 1321-5.
- Hoo97 Hoofnagle JH, Di Biseglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336(5): 347-56.
- Iwa95 Iwarson S, Norkrans G, Wejstal R. Hepatitis C: Natural History of a Unique Infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1361-70.
- Jan92 Jansen PLM. Hepatitis E, een nieuwe letter in het hepatitis-alfabet. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136(44): 2156-8.
- Kuo89 Kuo G, Choo QL, Alter HJ, e.a. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 24: 362-4.
- LCI97 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding. Draaiboek prikaccidenten. Richtlijn mogelijke blootstelling aan HBV, HCV en HIV. Concept. LCI; Rijswijk, 1997: 1-16.
- Lee94 Leenen HJJ. Recht op informatie. In: Leenen HJJ, red. *Handboek gezondheidsrecht*. Alphen aan den Rijn: Samson HD Tjeenk Willink, 1994: 162-71.
- Lee95 Lee SR, Wood CL, Lane MJ, e.a. Increased detection of hepatitis C virus infection in commercial plasma donors by a third-generation screening assay. *Transfusion* 1995; 35: 845-9.
- Mak96 Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, e.a. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 94: 746-52.
- Man97 Manting D, Butzelaar E. Allochtonenprognose 1996-2015. *Mndst Bevolkingsstat CBS* 1997; 3: 30-46.
- Mar94 Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, e.a. Hepatitis C virus (HCV) viremia in Human Immunodeficiency Virus-Seronegative and -Seropositive Patients with Indeterminate HCV Recombinant Immunoblot Assay. *J Inf Dis* 1994; 170: 433-5.
- Mau95 Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AAJ, e.a. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virology* 1995; 45: 241-6.

- Mei95 Meisel H, Reip A, Faltus B, e.a. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995; 345: 1209-11.
- Nal96 Nalpas B, Delarocque-Astagneau E, Desenclos J-C. European survey on hepatitis C. Report to the European Commission. Paris: DGV, 1996.
- Nat95 De Nationale Ombudsman. Verzoekschrift van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten te Badhoevedorp met een klacht over een gedraging van het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (thans: Volksgezondheid, Welzijn en Sport). Openbaar rapport. Den Haag: Nationale Ombudsman, 1995; (rapportnr: 95/271).
- NIH97 National Institutes of Health. Management of Hepatitis C. Washington: NIH, 1997: 1-18.
- Nis91 Nishiguchi S, Kuroki T, Yabusako T, e.a. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1991; 14(6): 985-9.
- Poe94 van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994; 344: 1475-9.
- Poe97 van der Poel CL, Ebeling F. Hepatitis C virus. In: Reesink HW, red. *Hepatitis C virus*. Basel: Karger, 1997.
- Pon97 Ponchon T. Transmission of hepatitis C and prion diseases through digestive endoscopy: Evaluation of risk and recommended practices. *Endoscopy* 1997; 29: 199-202.
- Pow94 Power JP, Lawlor E, Davidson F, e.a. Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994; 344: 1166-7.
- Pow95 Power JP, Lawlor E, Davidson F, e.a. Molecular epidemiology of an outbreak of infection with hepatitis C virus in recipients of anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995; 345: 1211-3.
- Poy96 Poynard T, Leroy V, Cohard M, e.a. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24(4): 778-89.
- Poy97 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
- Ree88 Reesink HW, Leentvaar-Kuypers A, van der Poel CL, e.a. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis in open heart surgery patients in the Netherlands: preliminary results of a prospective study. In: Zuckerman AJ, red. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 558-60.
- Ros94 Roscam-Abbing HDC. Het recht op informatie en het toestemmingsvereiste. In: Legemaate J. *De WGBO: van tekst naar toepassing*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1994: 22-32.
- Rou97 Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotski J-M, e.a. Epidemiological Factors Affecting the Severity of Hepatitis C Virus-Related Liver Disease: A French Survey of 6,664 Patients. *Hepatology* 1997; 26: 458-90.
- Sam90 Samson S, Busch M, Ward J, e.a. Identification of HIV-infected transfusion recipients: the utility of crossreferencing previous donor records with AIDS case reports. *Transfusion* 1990; 30(3): 214-18.
- Sch83 Schalm SW, Heÿtink RA, Mannaerts H, e.a. Immune response to hepatitis B vaccine in drug addicts. *J Infect* 1983; 7(Suppl 1): 41-5.
- See92 Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, e.a. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327(27): 1906-11.
- She92 Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, e.a. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1992; 165: 831-4.
-

- Sim91 Simon ER. Identification of recipients with hepatitis C and other transfusion-transmitted infections: we can do better than look-back! *Transfusion* 1991; 31(1): 87.
- Smi97 Smith DM, Lipton KS. HCV Look-back. *AABB Assoc Bull* 1997; 96-7: 7-8.
- Tak93 Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, e.a. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(2): 240-3.
- Tak93 Takase S, Tsutsumi M, Kawahara H, e.a. The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1993; 17(1): 9-13.
- Vie97 Viergever B. Hepatitis C door coke-snuiven? *Mainline* 1997; (7) 1: 20-21.
- Vri95 Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, e.a. Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. *Lancet* 1995; 345: 95-6.
- Wal95 Wall M. Ireland launches HCV lookback. *Lancet* 1995; 346: 834.
- WHO97 World Health Organization. Hepatitis C. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 65-72.
- Yan96 Yano M, Kumada H, Kage M, e.a. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23(6): 1334-40.
- ZR94 Ziekenfondsraad. Infectieziekten. Antivirale middelen. In: *Pharmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: ZFR, 1997: 719-28.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport schreef op 1 november 1996 aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GMV/MHB 966094):

Naar aanleiding van uw advies 'Hepatitis C en bloedtransfusie' d.d. 26-04-90 wordt in Nederland sinds 1991 elke donatie getest op antistoffen tegen hepatitis C-virus (HCV). Rond die tijd is in andere Europese landen eveneens dezelfde maatregel getroffen.

Vervolgens is in Nederland het opsporen van patiënten verplicht gesteld die, voor de invoering van de test, bloed hadden ontvangen van donors die nadien HCV positief bleken. Een dergelijke manier van opsporing van mogelijk besmette ontvangers, 'targeted look-back' genoemd, blijkt inmiddels uit onderzoek slechts ten dele effectief. In Frankrijk besloot de overheid om alle patiënten, die voor invoering van de HCV-test bloed hadden ontvangen, in de gelegenheid te stellen zich op HCV te laten testen. Een dergelijk programma wordt generaal look-back genoemd. In verschillende landen werd geen HCV look-back verricht onder meer vanwege aanvankelijke onzekerheden omtrent het nut van antivirale therapie. Inmiddels lijkt 15-20% van de HCV-dragers die met antivirale middelen worden behandeld van de infectie te genezen.

In Ierland kwam door het invoeren van de HCV-test aan het licht dat Rhesus-negatieve vrouwen in het verleden besmet waren geraakt met HCV door een batch anti-D immunoglobuline. Teneinde alle potentieel door anti-D immunoglobuline besmette vrouwen op te sporen heeft de Ierse Blood Transfusion Service Board met ondersteuning van de Ierse overheid een generaal look-back uitgevoerd onder alle vrouwen die in de periode van 1970 tot 1994 anti-D immunoglobuline hebben ontvangen. Inmiddels zijn met behulp van dit programma 970 vrouwen bevestigd anti-HCV positief bevonden.

Tevens werd duidelijk dat bloeddonors die na de invoering van de HCV-test positief waren bevonden, voordien bloed hadden gedoneerd voor transfusie in de ziekenhuizen. Gezien de ervaringen rond het anti-D

immunoglobuline en de beperkingen van de targeted look-back, besloot de Ierse Overheid om over te gaan tot een generale look-back en alle ontvangers van bloedproducten in de periode van 1977 tot 1991 in de gelegenheid te stellen zich te laten testen.

Bovenstaande problematiek en het beschikbaar komen van meer gegevens omtrent de behandeloptie heeft voor het College voor de Bloedtransfusie van het Rode Kruis de volgende vraagstelling opgeleverd. Wat is de wenselijkheid, toelaatbaarheid en uitvoerbaarheid van een generale HCV look-back bij ontvangers van bloedproducten in Nederland?

Tegelijkertijd realiseerde het College voor de Bloedtransfusie zich dat de hepatitis C-problematiek zich niet alleen beperkt tot de ontvangers van bloedproducten. Namelijk andere risicogroepen zijn:

- (Ex)-intraveneuze druggebruikers. Met name ook zij die in het verleden slechts een enkele keer drugs hebben gespoten, zijn frequent besmet.
- Gezondheidsmedewerkers die prik of snij-accidenten hebben meegemaakt.
- Ontvangers van transplantaten anders dan cellulaire bloedproducten.

Bij GG en GD artsen melden zich personen uit de eerste twee groepen met het verzoek om advies. Het ligt niet in de taakopdracht van het College voor de Bloedtransfusie een integraal advies hierover op te stellen.

Teneinde vast te stellen of en in hoeverre in Nederland een generale HCV look-back bij ontvangers van bloedproducten en organen en het screenen van de overige risicogroepen noodzakelijk is stel ik het op prijs indien de Raad antwoord geeft op de volgende vragen:

- 1 Op welke wijze zou een generale HCV look-back, gelet op de verschillende risicogroepen, uitgevoerd moeten worden?
- 2 Welke gezondheidswinst wordt behaald met een generale HCV look-back tegen welke kosten?
- 3 Is een generale HCV look-back medisch-ethisch verantwoord met de huidige behandeloptie?
- 4 Is een generale HCV look-back in overeenstemming met de criteria voor vergunningverlening in het kader van de Wet Bevolkingsonderzoek?

Gezien uw volle werkprogramma 1995-1996 wordt er expertise aangeboden vanuit het College voor de Bloedtransfusie.

Ik verzoek u mij op een termijn van drie maanden hierover te adviseren.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

(w.g.) dr E. Borst-Eilers

De commissie

-
- dr J van der Noordaa, *voorzitter*
emeritus hoogleraar virologie; Weesp
 - dr M Bins
internist; medisch directeur bloedbank IJssellanden, Zwolle
 - dr GJ Bonsel
epidemioloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - GHA van Brussel
sociaal-geneeskundige; GG&GD, Amsterdam
 - dr HM Dupuis
hoogleraar medische ethiek; Rijksuniversiteit Leiden
 - mr dr J Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
 - drs J Hagendoorn
directeur Nederlands Instituut voor Gezondheidsbescherming en Ziektepreventie,
Woerden
 - dr CL van der Poel
epidemioloog; College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode
Kruis, Amsterdam
 - dr HW Reesink
internist; hoofd bloedbank Amsterdam en Omstreken, Amsterdam
 - dr SW Schalm
hoogleraar hepatologie; Erasmus Universiteit, Rotterdam
-

- J v Steenbergen
hoofd Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, Rijswijk
- drs JK van Wijngaarden, *adviseur*
inspecteur infectieziekten; Inspectie voor de Gezondheidszorg, Rijswijk
- G Jambroes, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk