

# Virale hepatitis: revolutie in vaccinatie en behandeling

---

*Valérie Kokoszka*

---



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Hepatitis of leverontsteking wordt veroorzaakt door een virus of door toxische stoffen. De gevolgen voor het organisme kunnen bijzonder zwaar zijn en in sommige gevallen zelfs leiden tot kanker.

De geneeskunde heeft lange tijd machteloos gestaan tegenover hepatitis, maar de laatste dertig jaar onderging de hepatologie een ware revolutie. Er bestaan vaccins voor zowel hepatitis A en B en hepatitis C-patiënten kunnen nu met succes behandeld worden. 90 à 95% van deze patiënten kunnen dankzij de nieuwe generatie antivirale geneesmiddelen op amper 12 weken tijd genezen worden. Chronische hepatitis C genezen is dus niet langer een droom, maar een medische realiteit.

---

De lever is meer dan de 'galfabriek' (de omzetting en het stockeren van gal gebeurt in de blaas), zoals vandaag wel vaker voorgesteld. De lever is de grootste klier van ons organisme die anderhalve liter bloed 'verwerkt' per minuut, de rode bloedcellen vernietigt, het fibrinogeen produceert, de koolhydraten, vetten en eiwitten metaboliseert, bepaalde toxines vernietigt, het ijzer en de vitamines stockeert, enz. Al deze verschillende functies stellen de levercellen, de hepatocyten, bloot aan verschillende gevaren. Toxische stoffen, genetische afwijkingen, kanker of, in de meeste gevallen, virale infecties kunnen hepatitis veroorzaken. Met uitzondering van geelzucht – de gele verkleuring van het oogvlies, de huid of andere weefsels, zijn de symptomen van hepatitis niet erg typisch en gaan ze vaak onopgemerkt voorbij: malaise, vermoeidheid, verminderde eetlust, maagpijn, donkergekleurde urine. Afhankelijk van de oorsprong geneest de aandoening spontaan (hepatitis A), verdwijnt ze zonder sporen na te laten na de acute fase of evolueert ze tot chronische hepatitis wanneer ze gedurende meer dan 6 maanden aanhoudt.

Kortom, hepatitis is het gevaarlijkst als ze langzaam en quasi onopgemerkt de lever aantast. Na een proces dat decennialang kan duren, kan hepatitis B of C leiden tot fibrose, vervolgens tot cirrose en uiteindelijk tot leverkanker. In sommige gevallen, ondanks het opmerkelijke herstellende vermogen van het orgaan, is een levertransplantatie uiteindelijk het laatste redmiddel. In de geneeskunde staan we dus voor de immense uitdaging om de meest gevreesde varianten van hepatitis, namelijk hepatitis B en C, tijdig op te sporen.

## Hepatitis A: een goedaardige vorm

Van alle virale vormen van hepatitis, is hepatitis A de minst ernstige. Meestal bestrijdt het lichaam het virus in enkele weken tijd en wordt het er immuun tegen. Het virus is aanwezig in de stoelgang van besmette personen en wordt overgedragen langs oraal-fecale weg. Dat kan van persoon tot persoon als de besmette persoon bijvoorbeeld is vergeten om zijn handen te wassen, of via besmette voeding of drinkwater. De sterk verbeterde hygiëne in onze regio's heeft aanzienlijk bijgedragen tot de daling van het aantal nieuwe gevallen van hepatitis A. In 1992 werd een efficiënt vaccin tegen het virus ontwikkeld. De toediening daarvan aan kinderen in endemische gebieden, heeft het aantal besmette personen aanzienlijk doen dalen en voedt de hoop dat het virus uiteindelijk zal kunnen worden uitgeroeid.

## Hepatitis B: van gevreesde SOA tot een gentechnologisch vaccin

Veel gevaarlijker dan hepatitis A, is het hepatitis B-virus. Volgens de cijfers van de WHO is 1 persoon op 3 (meer dan twee miljard mensen wereldwijd) al in contact gekomen met het virus, dat overgedragen wordt via de lichaamsvochten (bloed, urine, tranen, zweet, speeksel) en via seksueel contact (sperma). Hepatitis B wordt beschouwd als de eerste seksueel overdraagbare aandoening (SOA) en de tweede oorzaak van kanker. Hepatitis B is dus een kille doder, vooral vanwege het aantal besmette personen en, omdat velen van hen (meer dan 1 op 2) niet weten dat ze drager zijn van het virus (**zie kader**). Hoewel hepatitis B in 90% van de gevallen volledig geneest, evolueert

## Enkele cijfers over hepatitis B

Wereldwijd:

- **1 persoon op 3 komt in contact met het virus**
- **350 à 400 miljoen chronisch zieken**
- **2 miljoen doden per jaar**
- **1<sup>e</sup> seksueel overdraagbare ziekte**
- **2<sup>e</sup> oorzaak van kanker**

In België is naar schatting tussen 0,3% en 0,7% van de bevolking, met name 70.000 personen, chronisch drager van het hepatitis B-virus en ongeveer 7% van de bevolking zou al met het virus in contact zijn gekomen.

(Bron: hepafocus, [www.hepafocus.be](http://www.hepafocus.be))

het in 5 tot 10% van de gevallen helaas naar chronische hepatitis die de lever kan aantasten tot cirrose of zelfs tot kanker. Wereldwijd zouden tussen 350 en 400 miljoen mensen lijden aan chronische hepatitis B, en elk jaar zouden er zo'n 2 miljoen mensen aan sterven. Dat cijfer zegt alles over de enorme impact van deze aandoening op de volksgezondheid.

Over welke middelen beschikken de artsen om deze chronisch geworden aandoening te bestrijden? Bij acute hepatitis volstaan rust en een specifiek dieet om het orgaan te doen herstellen. Chronische hepatitis daarentegen vraagt een behandeling met geneesmiddelen die de activiteit van het virus blokkeren en voorkomen dat het zich verder verspreidt. De specialisten gebruiken daarvoor interferon alfa, een stof die ons immuunsysteem ook zelf vervaardigt om virale infecties te bestrijden. Interferon alfa wordt soms chemisch gewijzigd - gepegyleerd - om het zo lang mogelijk efficiënt te houden in het organisme. De patiënten moeten daardoor minder injecties ondergaan en genieten dus van een kwaliteitsvoller leven. Ook andere geneesmiddelen, zoals nucleoside- en nucleotideremmers, worden gebruikt om de vermenigvuldiging van het virus af te remmen. Als de lever ondanks alles toch te sterk is aangetast, gaan de specialisten over tot een levertransplantatie.

De grootste doorbraak in het domein van hepatitis B is te vinden in de preventie. In de strijd tegen deze geruisloze, langzame leveraandoening zonder symptomen - die soms pas opgemerkt wordt als de patiënt cirrose ontwikkelt - heeft

de wetenschap een doeltreffend wapen ontwikkeld: een vaccin. In de nasleep van het onderzoek van Baruch Bloemberg in 1976, testte professor Philippe Maupas het eerste vaccin tegen hepatitis B op de mens. Het eerste vaccin dat kanker en SOA's kon voorkomen, betekende een ware revolutie. Later werd nog een tweede, gentechnologisch vaccin ontwikkeld. Het verschil met het eerste vaccin is het principe: het gaat ditmaal niet om antigenen uit het plasma van gezonde dragers, maar om een recombinant eiwit dat is verkregen door het gen van het hepatitis B-virus dat codeert voor het eiwit, te injecteren in het virale omhulsel van de gistcellen.

Het vaccin tegen hepatitis B is het eerste in de geschiedenis dat een virus (volgens de WHO één van de tien grootste doders) zo efficiënt bestrijdt.

## Hepatitis C: revolutie in de genezing

Het hepatitis C-virus heeft een ander profiel dan de twee eerste. Het is gevaarlijker dan hepatitis A en stiller en virulenter dan hepatitis B. 3% van de wereldbevolking wordt er door getroffen, waarvan er 170 miljoen chronische dragers zijn. Overgedragen via het bloed, langs parenterale weg (transfusie, vuile naalden, piercing, tatoeage) en in mindere mate langs perinatale en seksuele weg, evolueert het in bijna 80% van de gevallen tot chronische hepatitis, meestal in een asymptomatische vorm.

*“De grootste uitdaging bestaat erin om de patiënten te screenen en te identificeren. In meer dan de*

*helft van de gevallen weten ze immers niet dat ze drager zijn van het virus”, zegt prof. Peter Stärkel (Gastro-enteroloog, Cliniques Universitaires Saint Luc). In België schommelt het aantal patiënten tussen 65.000 en 90.000 personen en 30.000 van hen worden niet behandeld. Hepatitis C is immers een ziekte die geruisloos evolueert. Ze wordt meestal toevallig ontdekt bij een bloedtest of, helaas, als er complicaties ontstaan als gevolg van cirrose, het laatste stadium van de chronische ziekte”. Deze onwetendheid van de patiënten is jammer, zeker omdat in de behandeling van hepatitis C al verschillende grote doorbraken werden gerealiseerd. Er zijn geneesmiddelen ontwikkeld waarmee bijna 95% van de patiënten kunnen worden genezen.*

*“De eerste belangrijke stap in de behandeling van hepatitis C, was de ontdekking van het virus in 1989. Korte tijd later, begin jaren 90, werden betrouwbare screeningtests ontwikkeld: bloed en bloedproducten werden getest, waardoor de besmettingsrisico's via transfusie tot quasi nul herleid werden”.*

*“Op het vlak van behandeling”, zegt prof. Stärkel, “werden de laatste 25 jaar opmerkelijke successen geboekt. De eerste behandeling tegen hepatitis C was het klassieke interferon. Hoewel de virale lading bij sommige patiënten afnam of zelfs helemaal verdween, bedroeg de succesgraad slechts 10%. Enkele jaren later werd interferon daarom gecombineerd met een krachtig antiviraal middel, ribavirine, om de effecten te versterken. Deze bi-therapie bracht de genezingsgraad op om en bij*

de 30%. Een derde stap was de verbetering van het interferon zelf: dankzij chemische modificatie werd het middel efficiënter. Het aantal injecties kon worden verminderd en de genezingsgraad nam toe tot 40-45%.

De eerste antivirale middelen met directe werking gaven het onderzoek een nieuwe wending. In combinatie met interferon en ribavirine, deden deze nieuwe moleculen de genezingsgraad stijgen tot 60 à 65%, soms met belangrijke bijwerkingen voor bepaalde patiënten.

2014 was het jaar van de grote doorbraak in de behandeling. Een nieuwe generatie antivirale

middelen met directe werking werd ontwikkeld waarmee het virus kon aangevallen worden op verschillende momenten van zijn levenscyclus. Met deze nieuwe behandelingen, die geen interferon meer bevatten en, afhankelijk van het profiel van de patiënten, soms ook geen ribavirine, geneest vandaag 90 à 95% van de patiënten in slechts 12 weken tijd. Ter vergelijking: vroeger nam de genezing 6 à 12 maanden in beslag. We kunnen dus spreken van een ware revolutie in de behandeling, en dit omwille van de volgende redenen: een drastische verbetering van de efficiëntie met een genezingsgraad van 90 à 95%, en een drastische vermindering van de behandelingsduur en bijwerkingen”.

## Enkele cijfers over hepatitis C

- **3%** van de wereldbevolking wordt erdoor getroffen
- **Er zijn wereldwijd 170 miljoen** chronische dragers

(Bron: hepafocus, [www.hepafocus.be](http://www.hepafocus.be))

In België zijn naar schatting tussen 65.000 en 90.000 personen besmet met het hepatitis C-virus.

Dankzij deze innoverende geneesmiddelen is het theoretisch mogelijk om alle patiënten met hepatitis C te behandelen en te genezen. “Maar”, zegt prof. Stärkel, “deze moleculen zijn zo duur dat de terugbetaling wordt beperkt tot de patiënten die ze het hardst nodig hebben, d.w.z. die in stadia III en IV van de ziekte verkeren”. En dat is een harde dobber voor de andere patiënten die, volgens prof. Stefan Bourgeois (gastro-enteroloog, ZNA) tijdens de *Belgian Gastroenterology Week* (2015), perfect weten dat deze nieuwe behandelingen bestaan en hen zouden kunnen genezen (1).

Om hepatitis C in ons land beter te behandelen of zelfs uit te roeien, zal de toegang tot deze behandelingen verbeterd worden. Dat is het doel van het ‘*Toekomstpact voor de patiënt met de farmaceutische industrie*’ dat in juli 2015 werd gesloten en stelt dat “er een structureel systeem voor de terugbetaling van hepatitis C-geneesmiddelen zal worden uitgewerkt. Een nationaal register, patiënt support-programma’s, een uitbreiding naar fibro-estadium 2 waarvoor hogere medische nood

bestaat en een uitbreiding naar bepaalde perifere centra zullen hier deel van uitmaken” (2).

Daarnaast is het belangrijk om te blijven investeren in innovatie of de verbetering van bestaande geneesmiddelen om, wie weet, 100% genezingsgraad te bereiken.

\* Dank aan prof. Peter Stärkel, gastro-enteroloog en professor in de hepatologie (Cliniques Universitaires Saint Luc) voor zijn bereidwillige medewerking.

Nota’s

1. Interview met Stefan Bourgeois, Belgian Gastroenterology Week 2015, <https://www.youtube.com/watch?v=3eUmy-mYJjo>
2. Zie ‘Toekomstpact voor de patiënt met de farmaceutische industrie’, p. 29