

Diagnostiek

Microbiologische diagnostiek naar HCV gebeurt in verschillende stappen en bestaat uit een combinatie van serologische en moleculaire testen. Het te kiezen testalgoritme is afhankelijk van het mogelijke/vermoedelijke moment van blootstelling. De ontwikkeling van detecteerbare HCV-antistoffen duurt gemiddeld 65 dagen, >90% van de HCV-geïnfecteerden ontwikkelt detecteerbare HCV-antistoffen binnen 3 maanden na blootstelling aan het virus [1]. De ontwikkeling van HCV-antistoffen in patiënten met een verminderde afweer (bv. HIV-patiënten) kan vertraagd verlopen (tot 12 maanden) of helemaal niet plaatsvinden [2,3]. Indien er geen aanleiding is om aan te nemen dat iemand in de laatste 3 maanden aan HCV is blootgesteld, start microbiologische diagnostiek met een anti-HCV test (zie microbiologische diagnostiek algoritme A), meestal een ELISA. Wanneer HCV- blootstelling mogelijk korter dan 3 maanden geleden heeft plaatsgevonden, of wanneer de patiënt een (sterk) verminderde afweer heeft, start microbiologische diagnostiek met een HCV RNA (zie microbiologische diagnostiek algoritme B). Doorverwijzing naar een behandelend specialist dient plaats te vinden na een positieve HCV RNA test, of indien geen HCV RNA test wordt uitgevoerd na een bevestigd positieve anti-HCV test.

Microbiologische diagnostiek

Directe en indirecte diagnostiek

Algoritme A: Vermoedelijke blootstelling >3 maanden geleden

Bij verdenking op een langer bestaande chronische HCV-infectie geschiedt microbiologische diagnostiek in 2 of 3 stappen, te beginnen met een HCV-antistoftest. Een negatieve HCV-antistoftest sluit een HCV-infectie langer dan 3 maanden geleden uit. Een positieve antistoftest dient te allen tijde geconfirmeerd te worden. Dit kan gedaan worden met een HCV-immunoblot (i) of door middel van een HCV RNA bepaling (ii). Aangezien de aanwezigheid van HCV RNA uiteindelijk bepaalt of iemand doorverwezen dient te worden naar een behandelend specialist, wordt in de praktijk de HCV-immunoblot veelal overgeslagen en gekozen voor de HCV RNA bepaling.

- (i) Indien als tweede stap voor de HCV-immunoblot is gekozen en deze is negatief, dan was er sprake van een foutpositieve anti-HCV test en hoeft er geen verdere HCV diagnostiek te worden ingezet. Bij een positieve HCV-immunoblot is er wel sprake geweest van HCV blootstelling en dient alsnog een HCV RNA bepaling uitgevoerd te worden om het onderscheid te maken tussen een actieve en geklaarde HCV-infectie.
- (ii) Indien als tweede stap voor de HCV RNA bepaling is gekozen en deze is positief, dan is er sprake van een bewezen actieve HCV-infectie en dient de patiënt doorverwezen te worden naar een behandelend specialist. Indien er geen HCV RNA kan worden aangetoond, kan gekozen worden voor een aanvullende HCV immunoblot om onderscheid te maken tussen een geklaarde HCV-infectie en een initieel foutpositieve anti-HCV test.

Algoritme B: Vermoedelijke blootstelling <3 maanden geleden, en bij patiënten met een verminderde afweer.

Bij verdenking op een mogelijk recente HCV-infectie start microbiologische diagnostiek met een HCV RNA bepaling. Starten met een anti-HCV test zou tot een foutnegatief resultaat kunnen leiden, aangezien de ontwikkeling van detecteerbare HCV-antistoffen veelal 60-70 dagen duurt (zogenaamde vensterperiode). De gouden standaard voor een

actieve HCV-infectie is de aanwezigheid van HCV RNA. HCV RNA is middels PCR al na 7-10 dagen aantoonbaar in bloed [1]. Om een actieve HCV-infectie vast te stellen kan eventueel ook gekozen worden voor een HCV core antigeen (Ag) test. Echter, HCV core Ag testen zijn over het algemeen 100x minder gevoelig dan de HCV RNA testen (detectielimiet HCV antigeen test is 100-1100 IU/ml), wat op basis van de geschatte HCV verdubbelingstijd zou leiden tot een verlenging van de HCV vensterperiode van 3 tot 4 dagen [4-6]. De HCV IgM respons als maat voor een recente infectie is voor HCV niet bruikbaar.

Tabel 1: Interpretatie van HCV testresultaten bij patiënten met een normale afweer

Anti-HCV	HCV-immunoblot	HCV RNA HCV Ag	Interpretatie testresultaten
NEG	NEG	NEG	HCV negatief
POS	NEG	NEG	HCV negatief (foutpositieve anti-HCV test)
POS	POS	NEG	Geklaarde HCV infectie
POS	NEG	POS	Recente HCV infectie
NEG	NEG	POS	Acute HCV infectie

Aanvullende microbiologische diagnostiek: HCV virale load, HCV genotypering en HCV resistentie bepaling.

De ontwikkeling van DAAs (NS3-4A remmers, NS5A remmers en NS5B remmers) heeft de kans op succesvolle HCV-behandeling sterk verhoogd. De keuze van antivirale middelen wordt onder andere gebaseerd op het HCV genotype, hoogte van de HCV virale load, de mate van leverfibrose/cirrose en het succes van een eventueel eerdere HCV-behandeling. Indien HCV behandeling met een DAA-regime faalt, kan met een zogenaamde HCV RAS bepaling (resistentie geassocieerde substituties) de aan- of afwezigheid van resistentiemutaties tegen één of meerdere van de antivirale middelen worden vastgesteld [7,8].



Microbiologische diagnostiek bij dieren

De mens is de enige gastheer van hepatitis C virus afgezien van chimpansees die in een laboratoriumsituatie bewust met het virus worden geïnfecteerd.

Typering voor bron- en contactonderzoek

HCV genotypering kan een suggestie geven over de mogelijk bron van infectie. In Nederland komen met name HCV subtypes 1a/b, 2a/b, 3a en 4d voor, andere HCV subtypes zijn vaak geassocieerd met specifieke geografische locaties buiten Nederland [9]. Binnen Nederland zijn HCV stammen bekend (met name van subtypes 1a en 4d) die specifiek geassocieerd zijn met seksuele overdracht bij MSM [10]. Daarnaast wordt HCV genotypering met aanvullende fylogenetische analyse incidenteel ingezet om HCV herinfectie na eerdere HCV blootstelling te bevestigen [11].

Niet-microbiologische diagnostiek

In de klinische praktijk worden verhoogde ALT spiegels vaak gebruikt als marker voor het wel of niet aanvragen van HCV-diagnostiek. Echter, in een groot deel van de HCV-geïnfecteerden blijven ALT spiegels normaal (tot 71%), zelfs gedurende de acute fase van infectie. Dit benadrukt dat niet de verhoging van leverenzymen maar de aanwezigheid van HCV risicofactoren leidend dient te zijn bij het aanvragen van HCV-diagnostiek [2,6,12]. Andersom geldt wél dat wanneer er afwijkende leverfuncties (bv verhoogde ALT spiegels) worden waargenomen onderzoek naar HCV en andere hepatitisvirussen geïndiceerd is.

Voorafgaand aan HCV-behandeling dient de ernst van leverschade en de eventuele aanwezigheid van comorbiditeiten te worden vastgesteld [7]. Ernst van leverschade wordt bij voorkeur vastgesteld met een non-invasieve methode. Patiënten dienen eveneens getest worden op eerdere blootstelling aan andere bloed overdraagbare infecties, met name HIV, HBV, HAV en HEV. Vaccinatie tegen HBV en HAV wordt aangeraden indien de patiënt daar niet eerder aan blootgesteld is geweest.

- [1] Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion* 2005; 45: 994-1002.
- [2] Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23: 89-93.
- [3] Vanhommerig JW, Thomas XV, van der Meer JT, et al. Hepatitis C virus antibody dynamics.
- [4] Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, et al. Hepatitis core antigen testing: a reliable, quick and potentially cost-effective alternative to HCV polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2015; 213: 147-150.
- [5] Medici MC, Furlini G, Rodella A, et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a qualitative automated immunoassay. *J Clin Virol* 2011; 51: 264-269.
- [6] Vanhommerig JW, van de Laar TJ, Koot M, et al. Evaluation of hepatitis C virus antigen assay for routine HCV screening among MSM infected with HIV. *J Virol Meth* 2015; 213: 147-150.
- [7] EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 (in press).
- [8] Richtsnoer behandeling Hepatitis C infectie (april 2017). <http://www.hcvrichtsnoer.nl/>
- [9] Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis virus infection. *J. Hepatology* 2014; 61: S45-S57.
- [10] van de Laar TJ, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009; 136: 1609-1617.
- [11] Lambers, FA, Brinkman K, Schinkel J, et al. Alarming incidence of HCV reinfection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS* 2011; 25: F21-F27.
- [12] Matthews GV, Hellard M, Haber P, et al. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 650-658.