

Gezinsbesmetting met hepatitis infectiosa; frequentie en preventie*

DOOR DR F. J. A. HUYGEN, HUISARTS TE LENT EN E. v. d. VEN. PRAKTIJKASSISTENTE**

Inleiding. In het jaar 1960 hadden wij in de door ons verzorgde huisartspraktijk te kampen met een epidemie van hepatitis infectiosa, die een onderdeel vormde van een landelijke epidemische verheffing. Het eerste geval in deze praktijk openbaarde zich in juni 1959, het laatste in mei 1961.

Figuur 1 geeft een overzicht van het beloop van de epidemie. In deze periode van twee jaar kwamen in totaal 130 ziektegevallen onder onze behandeling. Dit betekent dat ongeveer 3 procent van de personen, die tot deze praktijk behoren, klinisch manifest door deze ziekte werd aangetast. Dit percentage mag om verschillende redenen echter niet worden gezien als een maat voor de vatbaarheid van het door ons verzorgde bevolkingsdeel. In de eerste plaats bepalen wij ons in deze publikatie tot de klinisch manifeste besmettingen waarvoor onze hulp werd ingeroepen, terwijl er aanwijzingen zijn dat subklinische infecties vaker voorkomen (Krugman 1960). In de tweede plaats beperkte de waargenomen epidemie zich hoofdzakelijk tot bepaalde buurten van een der door ons verzorgde dorpen. In de derde plaats werd door ons — met duidelijk effect — ingegrepen in het natuurlijke beloop van de epidemie door de toediening van gammaglobuline aan bedreigde personen.

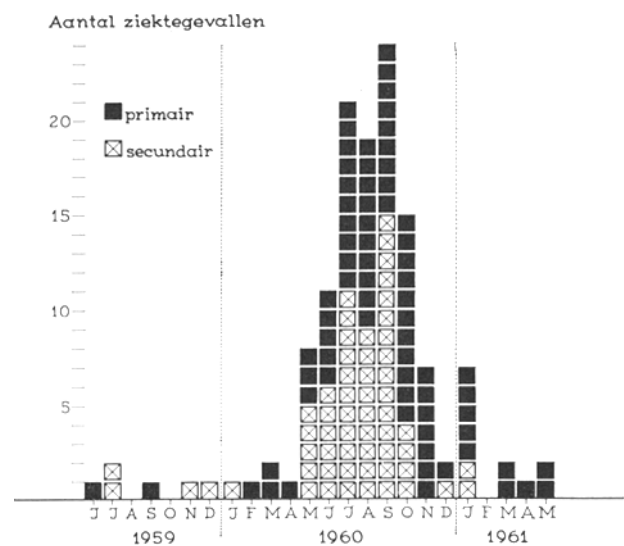
Klinische gegevens. De diagnose werd gesteld op grond van het klinische beeld (buikpijn, misselijkheid, braken, donkere urine, ontkleurde ontlasting, icterus, vergrote lever), gecombineerd met laboratoriumonderzoek (versterkte urobilinurie, bilirubinurie, verhoogde serum-transaminase waarden, gestoorde leverfunctieproeven). Voor het stellen van de diagnose werd een bevestiging van het klinische vermoeden door het positief uitvallen van tenminste een der biochemische symptomen noodzakelijk geacht.

De *behandeling* bestond uit volledige bedrust (tot alle klinische verschijnselen en tenminste de versterkte urobilinurie waren verdwenen), gecombineerd met eiwitrijk-vetarm dieet. Medicamenteus werd als regel volstaan met een julapium. Bij zeer hardnekkige of recidiverende gevallen, die overigens praktisch alleen bij volwassenen voorkwamen, werd

soms prednison toegediend. Slechts één patiënt, een man van 35 jaar, werd na een tweede rechute in het ziekenhuis opgenomen. Alle andere patiënten werden thuis behandeld; allen herstelden volledig.

De *ziekteduur* bleek, in tegenstelling tot de bevindingen van Hartog, voor volwassenen (20 jaar en ouder) groter dan voor kinderen (jonger dan 20 jaar). Dit wordt geïllustreerd door *figuur 2*, waarin, aangezien de verdelingen tamelijk scheef waren, de mediale in plaats van de gemiddelde ziekteduur is opgegeven. Het cijfer boven iedere kolom geeft het aantal ziektegevallen aan in de desbetreffende leeftijdsgroep. Bij toetsing volgens Wilcoxon blijkt het

Figuur 1



verschil in ziekteduur tussen kinderen en volwassenen zeer significant te zijn ($P < 0,001$).

Bij deze berekening zijn de ziekteduren van kinderen en volwassenen vergeleken, ongeacht het gezin waartoe zij behoren. De mogelijkheid zou kunnen bestaan dat volwassenen alleen worden besmet in gezinnen, waarin de kinderen bijzonder ernstig ziek zijn. In dat geval zou vergelijking tussen de ziekteduur van volwassenen en kinderen in die gezinnen, waarin zowel volwassenen als kinderen zijn besmet, een ander beeld kunnen geven. Dit blijkt niet het geval te zijn. Toepassing van de symmetrie-toets van Wilcoxon op het verschil tussen de ziekteduur van de volwassene en de mediane ziekteduur van de kinderen per gezin leidt tot de conclusie, dat de ziekteduur van de volwassenen in deze gezinnen

* Voordracht, gehouden op de Utrechtse artsencursus „Bijdragen tot de ontwikkeling der huisartsgeneeskunde”, mei 1963.

** Met statistische medewerking van Drs. Ph. van Elteren (Instituut voor Wiskundige Dienstverlening van de Katholieke Universiteit te Nijmegen).

significant groter was dan die van de kinderen ($0,01 < P < 0,05$).

Gezinsbesmettingen. Reeds in het begin van de epidemie werd het duidelijk dat de mede-gezinsleden van lijdens aan hepatitis infectiosa grote kans liepen dezelfde ziekte te krijgen. In het gezin van het eerste patiëntje werden de beide andere kinderen ziek. In het gezin van het buurmeisje, dat daarop volgde, werden, telkens met een maand tussenruimte, niet alleen twee andere kinderen, maar ook de moeder ziek. In het verdere beloop van de epidemie zagen wij herhaaldelijk dat meer dan de helft van de gezinsleden door de ziekte werd aangetast.

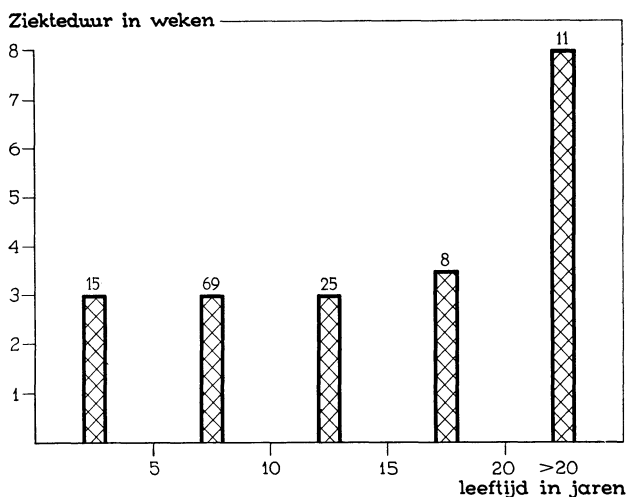
Dit artikel is gebaseerd op de waarnemingen die wij hebben verricht in de gezinnen, waarin zich hepatitis infectiosa openbaarde.

Incubatietijd. Het is bekend dat de incubatietijd van hepatitis infectiosa lang is. Gewoonlijk wordt aangenomen dat deze zich beweegt tussen twee en vijf weken. Krugman (1962) vond bij zijn experimentele besmetting van kinderen een variatiebreedte van 39 tot 71 dagen. Hij stelde echter eveneens vast dat de aanstaande lijdens reeds enkele weken voor het uitbreken van de ziekte het virus in de faeces uitscheiden en dus besmettelijk waren.

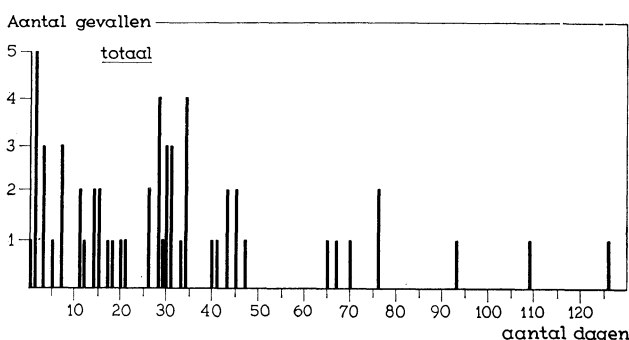
Bij een observatie van een epidemie zijn incubatietijden moeilijk te berekenen, omdat men zelden — en praktisch nooit binnen het gezin — nauwkeurig kan aangeven, wanneer de besmetting optreedt. Wij kunnen wel nauwkeurig aangeven hoe lang het interval was tussen het eerste en de daarop volgende gevallen in hetzelfde gezin. *Figuur 3* geeft hiervan een grafische voorstelling. De in deze figuur geregistreerde intervallen zijn strikt genomen niet geheel vergelijkbaar, daar zij betrekking kunnen hebben op tweede, derde en vierde ziektegevallen in eenzelfde gezin. Een verdere splitsing van het materiaal was echter bezwaarlijk wegens de geringe aantallen.

In deze figuur is een top te herkennen rond dertig dagen. Er zijn echter vele kortere en langere intervallen waargenomen. De langere zouden door summatie van incubatietijden kunnen worden verklaard. Deze zagen wij namelijk, op één uitzondering na, alleen in gezinnen waar zich in de tussentijd secundaire gevallen hadden voorgedaan. In sommige gezinnen openbaarden zich met tussenpo-

Figuur 2



Figuur 3



zen van meerdere weken telkens nieuwe ziektegevallen, die op secundaire, tertiaire en quaternaire besmettingen kunnen hebben berust. De korte intervallen zullen gedeeltelijk moeten worden toegeschreven aan besmettingen, die buiten het gezin worden opgelopen, zoals het ene geval dat zich op dezelfde dag openbaarde als het eerste ziektegeval en de vijf die zich op de tweede dag openbaarden.

Wij kregen de indruk dat deze epidemie zich — afgezien van besmettingen binnen het gezin — verbreidde door buurt- en schoolcontacten.

Bij de bestudering van deze epidemie hebben wij de wijze van verbreiding in de gemeenschap buiten beschouwing gelaten. Uitgaande van het gezichtspunt van de huisarts als gezinsarts hebben wij ons beperkt tot de verbreiding van de ziekte binnen de gezinnen. Bij dit epidemiologisch gezinsonderzoek is van een aantal factoren, te weten leeftijd, ge-

Tabel 1

leeftijd in jaren	0 t/m 4		5 t/m 9		10 t/m 14		15 t/m 19		20 en ouder		totaal	
	m	v	m	v	m	v	m	v	m	v	m	v
primaire ziektegevallen	2	7	22	20	10	4	2	1	3	1	39	33
blootgestelden	23	18	19	26	19	11	6	7	48	36	115	98
secundaire gevallen ..	5	3	8	17	5	6	1	4	4	3	23	33
											=	=
											20 pct	34 pct

slacht, hygiëne, gezinsgrootte en constitutie, getracht na te gaan of deze van invloed zijn op de besmettingskans. Bij het statistisch onderzoek moesten deze factoren afzonderlijk worden beschouwd, hoewel zij in feite niet geheel onafhankelijk optreden. Wij hebben ons in onze berekeningen beperkt tot de blootgestelde medegezinsleden. Hieronder werden verstaan de leden van de besmette gezinnen, met uitzondering van het gezinslid bij wie de hepatitis het eerst manifest werd. Verder hebben wij ons beperkt tot die gezinnen, waarin — afgezien van hygiënische voorschriften teneinde het faecale contact te beperken — geen bijzondere maatregelen werden genomen om het uitbreken van de ziekte te voorkomen.

Leeftijd. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal personen in de gezinnen van lijders aan hepatitis infectiosa, dat niet werd ingespoten met gamma-globuline, verdeeld naar leeftijdsgroepen, en van de aantallen secundaire ziektegevallen die zich in deze groepen openbaarden.

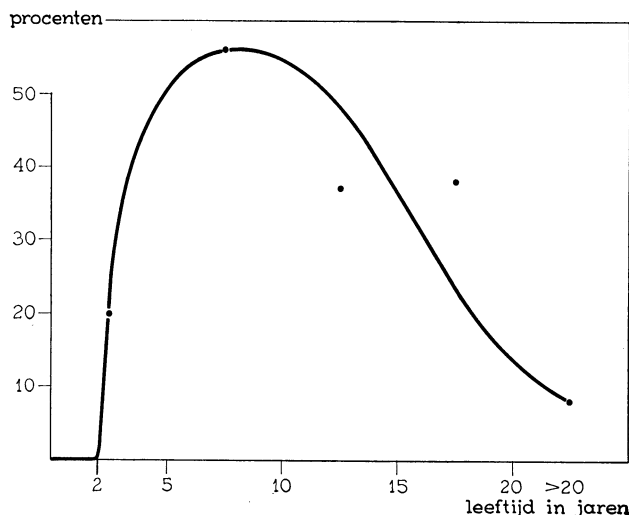
Bij toetsing met de chi-kwadraat toets van de hypothese, dat de kans om ziek te worden voor de beschouwde leeftijdsgroepen even groot is, vindt men een overschrijdingskans die kleiner is dan 1 procent. Deze hypothese moet dus met grote stelligheid worden verworpen. Bij deze toetsing zijn de leeftijdsgroepen van 10 tot en met 14 en 15 tot en met 19 jaar samengenomen om aan de voorwaarden voor toepassing van de chi-kwadraat methode te voldoen.

Bij nadere beschouwing van de tabel blijkt dat de ziektefrequentie relatief het grootst was in de groep van 5 tot en met 9 jaar. Naar weerszijden hiervan, dus zowel met het stijgen als met het dalen van de leeftijd, nam deze frequentie af. Hierbij valt op te merken dat wij beneden de leeftijd van 2 jaar geen enkel ziektegeval waarnamen. *Figuur 4* geeft een grafische voorstelling van het verband tussen de leeftijd en de vatbaarheid.

Wilterdink komt tot een overeenkomstige conclusie als wij. *Bos* (1960) vond in zijn materiaal, dat de kans voor gezinscontacten om met hepatitis te worden besmet beneden 20 jaar ongeveer 1 op 2 was en daarboven ongeveer 1 op 40. *De Groot* vond in zijn grote onderzoek naar de hepatitis-morbiditeit in Nederland een regelmatige afnemende frequentie met het stijgen van de leeftijd.

Geslacht. De meeste auteurs geven aan, dat zij geen verschil in vatbaarheid tussen de geslachten waarnamen. Sommige epidemieën werden echter gekenmerkt door een overwogen van het vrouwelijk geslacht onder de patiënten. *De Groot* vond dat vrouwen vaker dan mannen wegens hepatitis infectiosa het werk verzuimden. Van onze patiënten behoorden er ongeveer evenveel tot het mannelijk (63) als tot het vrouwelijk (67) geslacht. Dit mag echter niet tot de conclusie leiden dat de vatbaarheid van beide geslachten gelijk was. Deze getallen geven na-

Figuur 4



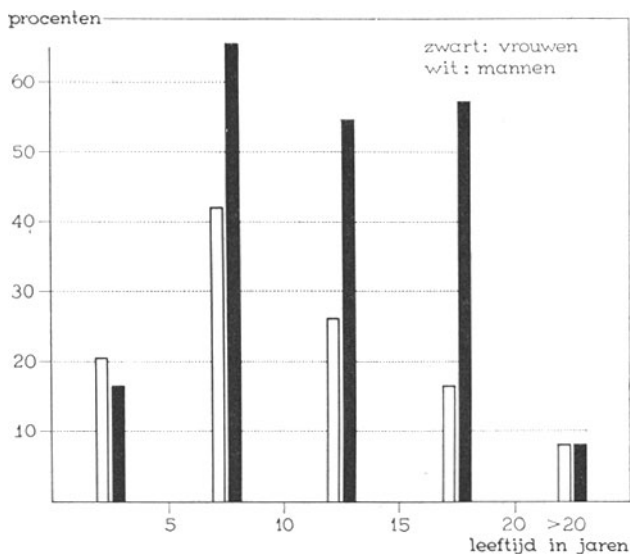
melijk slechts een zeer oppervlakkige indruk, omdat niet bekend is welk gedeelte van de bevolking aan besmetting blootstond.

Uit tabel 1 blijkt dat de ziektefrequentie van de medegezinsleden voor volwassen mannen relatief even groot was als voor vrouwen. Bij de leeftijdsgroepen 5 tot en met 9, 10 tot en met 14, en 15 tot en met 19 jaar zijn van de blootgestelde jongens relatief minder personen ziek geworden dan van de blootgestelde meisjes, terwijl in de leeftijdsgroep 0 tot en met 4 jaar op dit punt praktisch geen verschil werd gevonden. Bij toepassing van de gecombineerde toets voor de desbetreffende 2 x 2 tabellen vindt men dat van blootgestelde personen onder de 20 jaar significant meer meisjes dan jongens ziek worden; de overschrijdingskans is juist iets kleiner dan 5 procent. De invloed van het geslacht om ziek te worden is dus niet zo duidelijk als die van de leeftijd.

Het is onwaarschijnlijk dat het gevonden verschil tussen de geslachten kan worden verklaard door aan te nemen dat meisjes vaker aan besmetting buiten het gezin blootstonden dan jongens, omdat bij de primaire ziektegevallen juist de jongens overwogen. *Figuur 5* geeft een grafische voorstelling van de percentages blootgestelden die ziek werden.

Hygiëne. *Wilterdink* vond een significante correlatie tussen de hygiënische omstandigheden en de besmettingskansen in het gezin. *Bos* meende verband te kunnen leggen tussen welstand en morbiditeit; hepatitis kwam onder zijn ziekenfondspatiënten namelijk twee en een half maal zo vaak voor als bij zijn particuliere patiënten. Teneinde een indruk te krijgen omtrent een verband tussen gezinshygiëne en de kans op ziekte hebben wij de wijkzuster gevraagd de geëxponeerde gezinnen in twee groepen te delen, namelijk een categorie, waarvan zij de hygiëne zeer goed en een categorie, waarvan zij de hygiëne minder goed achtte. Het leek ons beter deze indeling niet zelf te maken, maar aan de wijkverpleegster over te laten, daar subjectieve factoren bij

Figuur 5



een dergelijke beoordeling moeilijk zijn uit te sluiten. Hierbij valt op te merken dat de wijkverpleegster al deze gezinnen goed kende en niet wist waarom haar dit werd gevraagd.

Tabel 2 geeft een overzicht van de aantallen niet ingespoten blootgestelde personen in de gezinnen waarin zich gevallen van geelzucht voordeden, ingedeeld naar leeftijd en gezinshygiëne.

Bij statistische toetsing blijkt dat uit deze gegevens geen invloed van de gezinshygiëne op de besmettingskans kan worden aangetoond.

Gezinsgrootte. Bij een epidemiologisch onderzoek in dezelfde praktijk over lobaire pneumonie (Huygen 1948) werd een significante correlatie gevonden tussen de gezinsgrootte en de besmettingskans. Teneinde een indruk te krijgen omtrent een eventueel verband tussen gezinsgrootte en de kans op besmetting met hepatitis, hebben wij de blootgestelde personen ingedeeld in twee groepen, naar gelang zij behoorden tot kleine of grote gezinnen. Wij hebben hierbij het aantal kinderen als maatstaf genomen. Gezinnen met drie of minder kinderen rekenden wij tot „kleine” gezinnen, met meer dan drie kinderen tot „grote” gezinnen. Zo ontstond tabel 3.

Wanneer men in deze tabel naar het totaal aantal personen kijkt, is er geen verschil in besmettingskans tussen grote en kleine gezinnen. Toch blijken in de kleine gezinnen zowel van de blootgestelde kinderen als van de volwassenen relatief meer personen ziek te zijn geworden dan in de grote gezinnen. Van de personen, behorend tot de kleine gezinnen, blijkt echter de meerderheid volwassen te zijn, terwijl in de categorie grote gezinnen de kinderen sterk in aantal overwegen. Uit tabel 1 is gebleken dat kinderen een grotere kans hadden om ziek te worden dan

volwassenen, zodat het nodig is hiermede rekening te houden. Bij statistische toetsing kan echter noch voor kinderen, noch voor volwassenen worden aangetoond, dat de besmettingskans in kleine gezinnen afwijkt van de besmettingskans in grote gezinnen.

Constitutie. In het beloop van deze epidemie hebben wij ons herhaaldelijk afgevraagd waarom in sommige gezinnen na het eerste ziektegeval geen secundaire ziektegevallen volgden, terwijl in andere gezinnen een groot gedeelte van de leden ziek werd. De graad van hygiëne en de gezinsgrootte leken dit niet te kunnen verklaren, daar wij in grote en kleine, in slordige en zeer zindelijke gezinnen zowel veel als weinig secundaire gevallen zagen. Men zou zich kunnen voorstellen dat constitutionele, eventueel erfelijke eigenschappen hierbij van invloed zijn.

Marshall c.s. vond bij een tweelingenonderzoek statistisch significante aanwijzingen voor erfelijke invloeden op de vatbaarheid voor hepatitis infectiosa. Wij hebben getracht een indruk te krijgen over het bestaan van een dergelijke invloed, door een ver-

Tabel 2

leeftijd in jaren	0 t/m 19	20 en ouder	totaal
gezinshygiëne zeer goed	50	35	85
hiervan werden ziek . . .	15	1	16 = ± 19%
gezinshygiëne minder goed	79	49	128
hiervan werden ziek . . .	34	6	40 = 31%

Tabel 3

leeftijd in jaren	0 t/m 19	20 en ouder	totaal
aantal blootgestelden uit „kleine” gezinnen	29	38	67
hiervan werden ziek . . .	13	5	18 = ± 27%
aantal blootgestelden uit „grote” gezinnen	100	46	146
hiervan werden ziek . . .	36	2	38 = 26%

Tabel 4

	een der ouders hepatitis	geen der ouders hepatitis
aantal blootgestelde kinderen . . .	14	89
hiervan werden ziek	11	22

gelijking te maken tussen de kinderen van wie een der ouders ziek werd en die, van wie geen der ouders ziek werd. Daar wij ons voor een zuivere vergelijking moeten beperken tot die gezinnen, waarvan noch de kinderen noch een der ouders zijn ingespoten, worden de getallen klein.

Tabel 4 laat zien dat de kinderen, van wie een der ouders geelzucht kreeg, vaker ziek werden dan kinderen, van wie geen der ouders ziek werd. Dit verschil blijkt statistisch zeer significant te zijn. Men zou echter tegen deze tabel het bezwaar kunnen aanvoeren, dat verschillende ziektegevallen in één gezin hierbij als onafhankelijk worden beschouwd. Ook wanneer ons materiaal echter op een andere wijze wordt gegroepeerd, namelijk door uit te gaan van de gezinnen als eenheden en deze in groepen te verdelen naar gelang het aantal blootgestelde kinderen, blijkt bij toepassing van de toets van Wilcoxon een significant verschil te bestaan in ziektefrequentie tussen gezinnen, waarvan een der ouders ziek werd, en gezinnen, waarvan geen der ouders ziek werd (overschrijdingskans circa 2 procent).

Er zijn in ons materiaal dus aanwijzingen, die kunnen worden geduid als een erfelijke invloed op de vatbaarheid. De gevonden verschillen zouden ook kunnen worden verklaard door aan te nemen, dat de ouders in die gezinnen ziek werden, waar het contact tussen de gezinsleden het grootst was. Men zou dan echter verwachten dat gezinsgrootte en gezinshygiëne invloed hadden, terwijl dit niet het geval bleek te zijn. Door vroegere infecties verworven immuniteit zou de waargenomen verschillen ook kunnen verklaren. In de gezinnen, waarop dit onderzoek betrekking heeft, is echter tevoren geen hepatitis signaleerd.

Preventie. Door het artikel van Bos (1960) werden wij opmerkzaam op de mogelijkheid hepatitis te voorkomen door het gebruik van gamma-globuline. In een gedeelte van de gezinnen pasten wij deze preventieve maatregel toe na het uitbreken van het eerste ziektegeval. Aanvankelijk gebruikten wij hiervoor de door de Wereld Gezondheids Organisatie aanbevolen dosis van 0,02 ml/kg lichaamsgewicht. Dit bleek zo goed te voldoen dat wij na enige tijd — evenals Bos — met de helft van deze dosis volstonden*.

Tabel 5

	niet ingespoten	wel ingespoten	
		0,02 ml/kg	0,01 ml/kg
aantal blootgestelde personen	213	90	77
hiervan werden ziek	56	1	1

* Het gammaglobuline werd betrokken van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam.

Tabel 5 geeft een overzicht van onze resultaten. Uit deze tabel blijkt dat van de ingespoten gezinscontacten slechts twee personen ziek werden. Dit waren kinderen van respectievelijk 5 en 9 jaar. Bij de een openbaarde de geelzucht zich 3 dagen na de injectie, bij de ander 5 dagen. Beiden werden blijkbaar pas aan het eind van het incubatietijdperk ingespoten. Op dat tijdstip kon de dosis gamma-globuline het uitbreken van de ziekte niet meer voorkomen. Bij de 165 andere gezinscontacten bleek de injectie met gamma-globuline afdoende. De verschillen tussen de behandelde en onbehandelde groepen zijn statistisch zeer significant. Mogelijk geeft deze tabel echter een te geflatteerd beeld van de resultaten. Er zijn namelijk tegen deze wijze van vergelijking van behandelde en niet behandelde personen drie bedenkingen aan te voeren. In de eerste plaats hebben wij het gamma-globuline niet zuiver „om en om” toegediend. In het begin spoten wij alleen leden van die gezinnen in, die uitdrukkelijk vroegen om preventieve maatregelen. Het lag toen in onze bedoeling de gezinnen, die hierom niet vroegen, als controlegroep te beschouwen. Het effect van gamma-globuline was echter vrij spoedig voor iedereen zo duidelijk, dat na verloop van tijd praktisch alle gezinnen om deze preventie vroegen. Wij meenden dit niet te mogen weigeren, mede gezien de ernst van het risico.

In grote lijnen komt het er dus op neer dat wij in het begin van de epidemische verheffing slechts nu en dan, maar aan het einde vrijwel systematisch aan de medegezinsleden gamma-globuline toedienden. De verhouding van primaire en secundaire gevallen in figuur 1 wijst hier reeds op. Men zou ons nu kunnen tegenwerpen dat wij deze preventieve maatregel vooral toepasten in een tijd, dat de epidemie misschien reeds spontaan zou zijn teruggelopen. Het lijkt daarom beter bij de vergelijking van de behandelde en onbehandelde groep de laatste zes maanden van de epidemie buiten beschouwing te laten.

In de tweede plaats werden wel verreweg de meeste, maar niet alle personen ingespoten binnen enkele dagen na het stellen van de diagnose van het eerste ziektegeval in het gezin. Van degenen, die de injectie pas na meer dan twee weken ontvingen, zou men kunnen zeggen dat zij een geselecteerde groep vormden, omdat zij de ziekte reeds vóór het tijdstip van de injectie zouden hebben ontwikkeld indien zij hiervoor vatbaar waren geweest. Het lijkt dus beter deze personen van onze berekening uit te sluiten.

In de derde plaats is het voor een zuivere vergelijking beter in de controlegroep af te zien van de ziektegevallen, die optraden binnen veertien dagen na het eerste ziektegeval in het gezin. Dit kan men namelijk ook beschouwen als een geselecteerde groep die buiten het gezin is besmet, zodat preventie bij de betrokkenen toch niet mogelijk zou zijn geweest.

Wanneer wij ons materiaal op deze drie punten zuiveren komen wij tot *tabel 6*.

Het verschil tussen behandelde en onbehandelde groep blijft statistisch zeer significant. Wij menen

Tabel 6

	niet ingespoten	ingespoten binnen 14 dagen
aantal blootgestelde personen, niet ziek geworden binnen 14 da- gen na het eerste ziektegeval . .	203	96
hiervan ziek geworden na 14 da- gen	41	0

dan ook te mogen concluderen dat tijdige toediening van gamma-globuline aan medegezinsleden van lijdens aan hepatitis infectiosa praktisch afdoende was om het uitbreken van deze ziekte te voorkomen. Het komt ons voor dat het toepassen van deze maatregel door de huisarts zinvol en aanbevelenswaardig is.

De dosis van 0,01 ml/kg lichaamsgewicht bleek even werkzaam als de officieel aanbevolen dubbele dosis. Krugman beveelt veel hogere doses aan, namelijk 0,13 ml/kg lichaamsgewicht. Zijn gegevens zijn echter gebaseerd op proeven in een gesloten gemeenschap van geestelijk gestoorde kinderen in een internaat, waar de ziekte gedurende jaren endemisch was en ieder nieuw opgenomen kind vroeger of later aantastte. Terecht wijst *Talma* erop, dat de besmettingskansen in een gezin anders zijn dan in een inrichting.

Men zou zich met Bos (1961) kunnen afvragen of het mogelijk is de verspreiding van hepatitis infectiosa niet alleen binnen het gezin, maar in de gehele gemeenschap in te dammen door middel van systematische behandeling van alle contactpersonen met gamma-globuline. Wij zouden in dit verband willen wijzen op een waarneming, welke wij tijdens deze epidemie deden. De praktijk, waarin deze epidemie zich voordeed, omvat twee dorpen, Lent en Oosterhout, waarvan praktisch alle inwoners tot deze huisartspraktijk behoren. De epidemie begon in Lent. Aanvankelijk werden de gezinscontacten niet ingespoten en verbreidde de epidemie zich over dit dorp. Daarna deden zich de eerste gevallen in het naburige Oosterhout voor. In dit dorp werden van het begin af aan alle gezinscontacten systematisch ingespoten. Het aantal ziektegevallen bleef in Oosterhout — post aut propter? — tot drie beperkt, terwijl zich in Lent (met ongeveer tweemaal zoveel inwoners als Oosterhout) 122 gevallen voordeden. Mogelijk heeft hier een causaal verband bestaan, dat wil zeggen heeft de systematische toepassing van gamma-globuline de verbreiding van de epidemie in Oosterhout belemmerd. De juistheid van een dergelijke vooronderstelling valt echter moeilijk te bewijzen. De onderzoekingen van Krugman c.s. (1960) wijzen erop, dat gamma-globuline wel het uitbreken van klinisch manifeste hepatitis kan voorkomen, maar dat subklinische infecties bij de beschermde

personen even vaak voorkomen als bij degenen, die niet worden beschermd. Dit maakt het twijfelachtig of het mogelijk is de verspreiding van het virus te voorkomen door systematische toediening van het gamma-globuline, hoewel bij subklinische infecties misschien minder virus wordt uitgescheiden. Het optreden van subklinische infecties kan de passieve immuniteit in een actieve doen overgaan. Dit kan een verklaring geven voor de lange duur van de bescherming door de geringe dosis gamma-globuline, welke het eerst door *Stokes* en zijn medewerkers (1951) werd waargenomen.

Het verdient aanbeveling ook bij personen, die vroeger hepatitis hebben doorgemaakt, gamma-globuline-profylaxe toe te passen. Wij zagen namelijk in het verleden, evenals Bos, bij opeenvolgende epidemieën soms dezelfde personen opnieuw ziek worden. De vooronderstelling van Bos dat dit zou kunnen worden verklaard door het bestaan van verschillende stammen van het virus, is inmiddels juist gebleken. De verschillende stammen blijken antigeen niet identiek te zijn en geen gekruiste immuniteit te geven (*Redactioneel artikel Brit. med. J.*; *Stokes* 1962; *Petite*).

Samenvatting. Tijdens een epidemie van hepatitis infectiosa bleek ongeveer 25 procent van de medegezinsleden ook ziek te worden. De ziektefrequentie was voor jeugdige personen groter dan voor volwassenen, voor meisjes onder 20 jaar groter dan voor jongens, terwijl niet kon worden aangetoond dat gezinshygiëne of de grootte van het gezin invloed had. Mogelijk speelden erfelijke eigenschappen een rol. Toediening van gamma-globuline in zeer kleine doses bleek praktisch afdoende om het uitbreken van de ziekte te voorkomen. Deze maatregel wordt aanbevolen.

Summary. During an epidemic of infectious hepatitis approximately 25 percent of the rest of the family of the patients became ill too. The frequency of the illness appeared greater for youthful persons than for adults, for girls under 20 years greater than for boys, whereas it could not be proved that family hygiene or the size of the family were of influence. Possibly hereditary characteristics played a part. Administering gamma-globulin in very small doses proved almost efficacious in preventing the outbreak of the illness. This measure is recommended.

- Bos, G. J. (1960) *Ned. T. Geneesk.* 104, 1278.
 Idem (1961) Symposium over physiologie en pathologie van de lever in de kinderleeftijd onder leiding van Dr. L. Schalm.
 Groot, M. J. W. de (1962) *T. Soc. Geneesk.* 40, 703.
 Hartog, J. (1962) *huisarts en wetenschap* 5, 91.
 Huygen, F. J. A. (1948) *Lobaire pneumonie als besmettelijke ziekte.* Academisch proefschrift, Utrecht.
 Krugman, S., R. Ward, J. P. Giles en A. Milton Jacobs (1960) *J. Amer. med. Ass.* 174, 823.
 Krugman, S., R. Ward en J. P. Giles (1962) *Amer. J. Med.* 32, 657.
 Marshall, A. G., E. D. Hutchinson en J. Honisett (1962) *Brit. med. J.* I, 1.
 Petite, J. P. (1963) *Presse méd.* 71, 67.
 Redactioneel artikel (1962) *Brit. med. J.* I, 534.
 Stokes Jr., J., J. A. Farquhar, M. E. Drake, R. B. Capps, Ch. S. Ward Jr., O. Mills en A. B. Kitts (1951) *J. Amer. med. Ass.* 147, 714.
 Stokes Jr., J. (1962) *Amer. J. Med.* 32, 729.
 Talma, A. (1962) *Ned. T. Geneesk.* 106, 1735.
 Wilterdink, J. B. (1953) *Hepatitis infectiosa.* Academisch proefschrift, Leiden.