

Opmerkingen over profylaxe, diagnostiek en therapie van hepatitis infectiosa*

DOOR PROF. DR L. A. HULST TE UTRECHT

Daar mijn voordracht na die van Dr F. J. A. Huygen komt, wil ik daarop aansluiten, en als docerend clinicus enkele opmerkingen maken.

Profylaxe. Huygen's onderzoek toont wederom het belang van vroegtijdige profylactische toediening van gamma-globuline aan personen, die recent contact hadden met lijdens aan hepatitis infectiosa. Er is geen gevaar dat met gamma-globuline hepatitis virus wordt overgebracht, gezien de bereidingsmethode van het preparaat. Natuurlijk moet met gesteriliseerde spuit en naald worden gewerkt, hieronder te verstaan uitkoken gedurende tien minuten bij 100° C. Zou men op grote schaal gamma-globuline-profylaxe willen toepassen, dan verdient het aanbeveling gamma-globuline in „disposabel” spuiten in de handel te brengen. Misschien spreekt men liever van „wegwerp”-spuiten, om het Engels-Amerikaanse woord te vermijden.

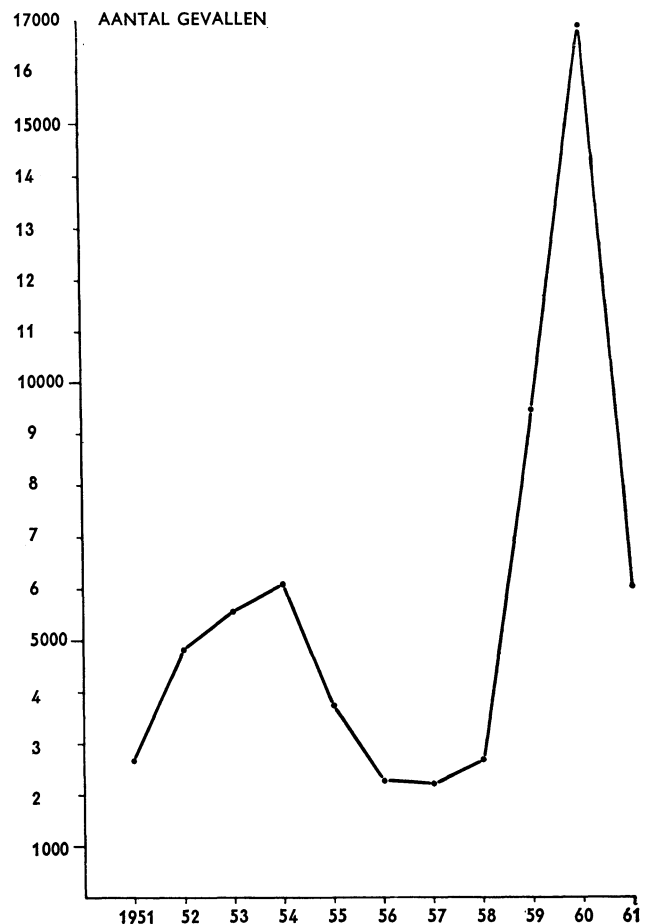
Morbiditeit. Wijdte men aandacht aan de hepatitis infectiosa, dan dringt zich vanzelf de vraag op hoe velen jaarlijks daaraan lijden. *Grafiek 1* toont een curve, ontleend aan de morbiditeitscijfers van de Geneeskundige Hoofdinspectie, waarbij in 1960 een sterke toename van het aantal aangegeven gevallen van hepatitis infectiosa wordt gezien. Daarbij zullen zeker onjuiste aangiften zijn, er zullen er ook ontbreken, en aan te nemen is dat geen, of vrijwel geen, anicterische gevallen zijn aangegeven. De gevallen der Hoofdinspectie kunnen dus slechts een reflectie der werkelijkheid zijn. Het golvend beloop der curve is niet typisch voor hepatitis epidemica. Het is bekend bij welhaast alle epidemieën.

Mortaliteit. Hoeveel mensen sterven in Nederland jaarlijks aan hepatitis infectiosa? Enig inzicht verschaft ons een studie van Polak.** *Grafiek 2* toont ons uit diens onderzoek naar de sterfte aan vermoedelijk door virus veroorzaakte hepatitis in de jaren 1936-1951 twee lijnen. De getrokken lijn omvat de 0-19-jarigen, de gebroken lijn de volwassenen. Er is een principieel verschil in beide curven, en dit wijst op een verschil in oorzaak. Bij de jeugdigen is de curve een afspiegeling van het epidemisch verloop der hepatitis infectiosa, terwijl bij de ouderen zich in toenemende mate de gevolgen deden gelden van een bijkomende oorzaak. Hier ligt het voor de hand

* Naar een voordracht, gehouden op de Utrechtse Artsencursus, georganiseerd door de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit te Utrecht, in samenwerking met het Nederlands Huisartsen Genootschap, mei 1963.

** Polak, M. F. (1953) Ned. T. Geneesk. 97, 1373.

Grafiek 1. „Virushepatitis” in Nederland aangegeven.



een groot, althans groter aantal gevallen van serumhepatitis aan te nemen, veroorzaakt door toediening van menselijk bloed of bloedderivaten.

Serumhepatitis. De bestrijding hiervan ligt in het vlak van gedisciplineerde indicatie tot transfusie, verder van juiste bereiding en juiste toediening der preparaten. Bovenal in een strenge keuze van donors, waarbij men kennis maakt met de spanning tussen vraag en aanbod, alsmede met het feit, dat wegens gebrekkige kennis geen „waterdichte” keuringseisen thans kunnen bestaan.

Als illustratie van wat één mens als donor onbewust kwaad kan doen, trof een publikatie van Creutzfeldt en medewerkers.* In 1943 kreeg een 27-jarige Duitse soldaat hepatitis. Gedurende de jaren 1949-1959 was hij donor, en gaf aan 95 (!) pa-

* Creutzfeldt e.a. (1962) Deutsch. med. Wschr. 87, 1801.

tiënten bloed. Van deze 95 patiënten konden er 53 worden opgespoord. Van hen hebben er negen geelzucht gehad. De incubatietijd bedroeg 24-64 dagen (voor hepatitis infectiosa neemt men 14-40 dagen aan, voor serumhepatitis 30-160 dagen). Men mag dus aannemen, dat deze donor in elk geval tien jaar voortdurend of intermitterend viremie heeft gehad.

In Kopenhagen is een onderzoek gedaan over transfusie-hepatitis in de jaren 1955-1959. Men vond aanwijzingen voor een frekwentie van een geval van hepatitis op drieduizend transfusies. Als dat percentage ook zou gelden voor Nederland met ongeveer tweehonderdduizend transfusies per jaar, komt men op ongeveer 66 gevallen per jaar. In Nederland wordt door Schalm in het kader van de Roode Kruis Bloedtransfusiedienst een onderzoek verricht. Met belangstelling zien wij de resultaten tegemoet, en wij hopen dat deze gunstig zijn.

Er zijn tal van argumenten, die aantonen dat serumhepatitis een ernstige betekenis heeft. Wat overtrokken is wellicht de zinsnede, voorkomende in de New England Journal of Medicine van 24 januari 1963: „that most, if not all deaths attributable to hepatitis must result from serum hepatitis, and that infectious hepatitis is rarely, if ever, fatal.”

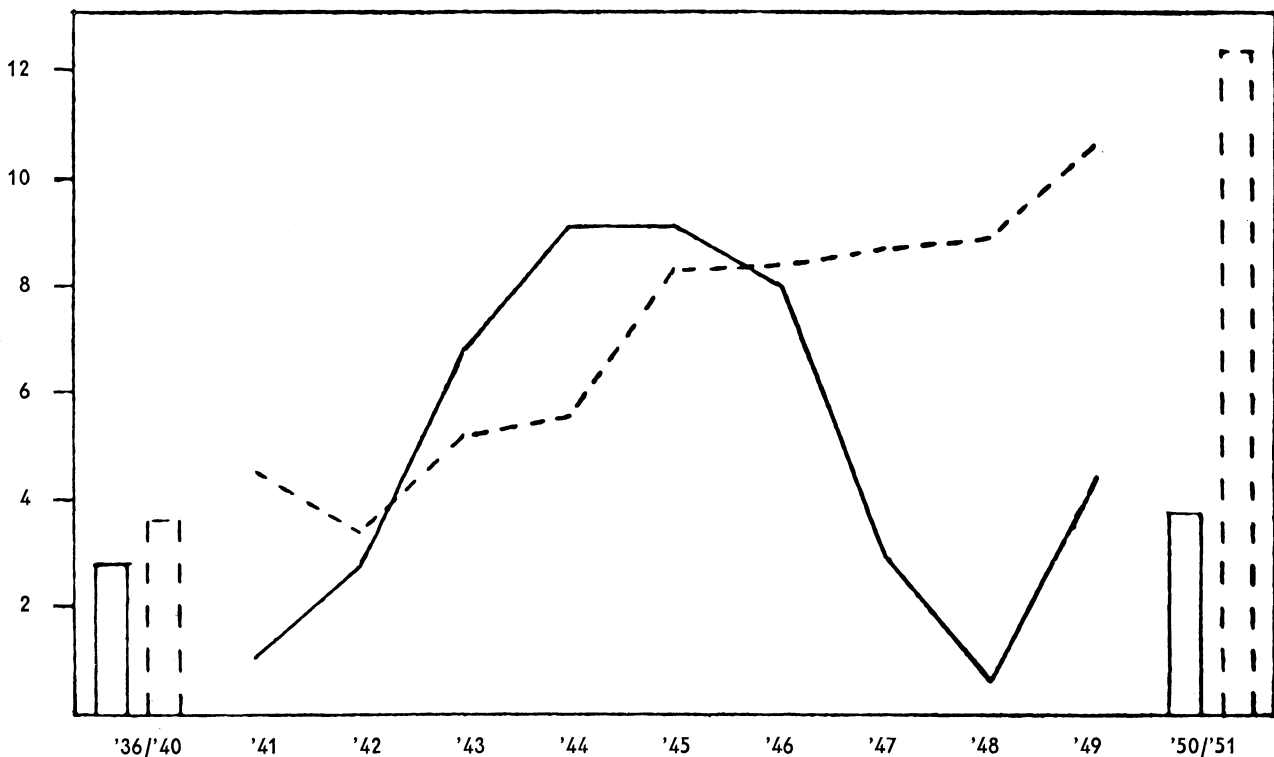
Gamma-globuline is van geen waarde bij eenmaal uitgebroken ziekte. Een aanwijzing voor deze uit spraak is reeds te vinden in het feit, dat gamma-globuline, zeer laat in de incubatieperiode gegeven, niet effectief blijkt te zijn. Of gamma-globuline protectie geeft tegen serumhepatitis schijnt mij een

open vraag. Uit een studie van Mirick en medewerkers — (1962) Vox Sanguinis 7, 125 — zou blijken, dat tweemaal 10 ml gamma-globuline, ingespoten één maand na de transfusie, het aantal serumhepatitisgevallen met icterus zou verminderen. Afwachten! Waar halen wij al dat gamma-globuline vandaan? Voor Nederland zou dat betekenen 200.000 maal 20 ml is 4000 liter.

Hepatitis infectiosa versus serumhepatitis. Schools gezegd: hepatitis infectiosa wordt veroorzaakt door virus A, serumhepatitis door serum B. Hoe virus A zich verhoudt tot virus B is niet bekend, noch weten wij of er niet moet worden gesproken van een A-groep, respectievelijk een B-groep. Zo lang ons geen laboratoriummethode ten dienste staat om het specifieke virus aan te tonen blijft de hepatitis-diagnostiek een gissen.

Het is op het ogenblik niet mogelijk om met menselijk hepatitis-virus een hepatitis op te wekken bij proefdieren anders dan de mens. Wél zijn er verschillende claims van onderzoekers, die met materiaal van menselijke herkomst pathologische veranderingen hebben gekregen in weefselcultures. Met belangstelling zullen wij de ontwikkeling volgen.

Diagnostiek der hepatitisiden. In epidemiologisch verband is over het algemeen de diagnostiek der hepatitis infectiosa niet moeilijk. In grafiek 3 is het klinisch verloop van een typisch geval van hepatitis infectiosa schematisch weergegeven. Geïsoleerde



Grafiek 2. Nederland behalve de drie noordelijke provincies. Sterfte per miljoen inwoners per jaar aan „acute gele leveratrofie” en „icterus catarrhalis” tezamen, bij 0-19-jarigen (—) en volwassenen (- - - -); 1936/1940 gemiddeld, 1941/1949; 1950/1951 gemiddeld.

gevallen zijn als zodanig niet te diagnostiseren, slechts te vermoeden. Nog meer geldt dit voor de anicterische vormen, die in een epidemie soms 80 procent van de getroffen en vormen, waarbij men voor de diagnostiek als parameter neemt de serumtransaminasewaarden, voornamelijk de S.G.P.T. Moge een voorbeeld van anicterische hepatitis volgen:

Mejuffrouw B, oud 15 jaar, ging voor een recidiverende keelontsteking naar de huisarts. Er bleef evenwel algehele moeheid; bij onderzoek werd een vergrote lever gevonden. Collega Lichtenbelt stelde de waarschijnlijkheidsdiagnose op hepatitis zonder icterus. Hij vond ook een vergrote lever, een urobilinurie, normale bezinkingsnelheid van de rode bloedlichaampjes, hemoglobinegehalte en bloedcelverdeling. Duidelijke leverfunctiestoornissen bleken, te weten: een hoge thymoltroebelingstest, namelijk 7 E., te hoge transaminasewaarden: S.G.O.T. 182 E., S.G.P.T. 440 E., een zinktroebelingstest van 5,7 E en een broomsulfaleïneretentie van 23 procent. Voor het verkrijgen van meer zekerheid werd een leverpunctie verzocht. De klinische diagnose kon worden bevestigd. Prof. De Minjer berichtte: „het is het beeld van een hepatitis”. Doch hiermede is de virus-etologie onbewezen. Ontwikkelt zich bij dit meisje nu een cirrose, dan mogen wij wel spreken van een posthepatitische cirrose, doch daarmede is niet bewezen, dat hepatitis infectiosa tot cirrose heeft geleid. Kan dit beeld niet het gewone begin zijn van een cryptogene cirrose? Zo rijst dan de volgende vraag: Kan door middel van een leverbiopt de patholoog-anatoom hulp bieden bij de diagnostiek der virus hepatitis?

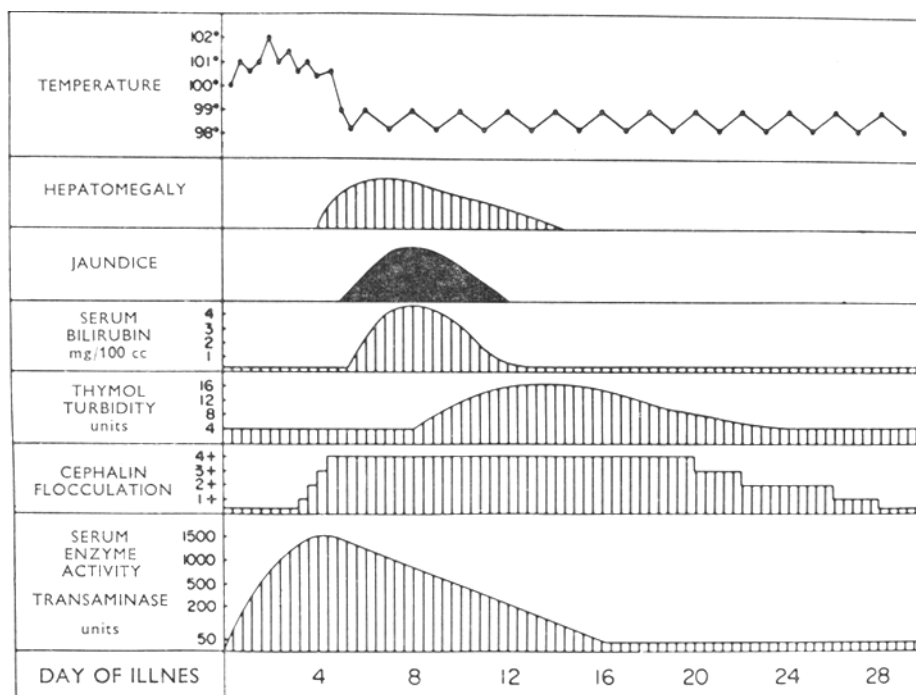
Patholoog-anatomisch is een virus-hepatitis gekenmerkt door necrose en degeneratie van levercellen, waarbij zich, als er maar tijd is, secundaire

ontsteking van het bindweefsel voegt. Ook andere noxen — chemische, bacteriële, toxische, waaronder medicamenteuze — kunnen necrose en degeneratie van levercellen veroorzaken. Toch is er vaak onderscheiding mogelijk. Bij virus-hepatitis ziet men — schematisch gesteld — de necrose en degeneratie centro-lobulair, bij fosfor meer perifeer, bij gele koorts „midzonaal”. Zeer grote moeilijkheden ontstaan bij meer chronisch verloopende hepatitisen, en ook bij de recidiverende vormen. Daar gaan necrose en degeneratie hand in hand met de bindweefselontsteking. Dit kunnen wij ook zien bij Largactil-icterus, eveneens bij extra-hepatische galgangafsluiting — steen, tumor. Niet zelden zal onderscheiding mogelijk zijn, doch het aantal uitzonderingen is verre van te verwaarlozen, met alle consequenties van dien. Zie bijvoorbeeld mijn klinische les over „Cholestatische hepatitis” — (1962) Ned. T. Geneesk. 106, 1577.

Posthepatitische cirrose. Hierna, bij de bespreking der therapie, zal ook weer de vraag der posthepatitische cirrose aan de orde komen. Kan men door één of andere vorm van therapie het optreden ervan voorkomen? Dan vragen wij ons eerst af, wat wij onder cirrose verstaan. Kort gezegd: een levercirrose is een voortschrijdende diffuse leveraandoening, gekenmerkt door ondergang van levercellen, regeneratie van levercellen en bindweefselwoeking. Zeker hebben ook wij in serie-biopsieën hepatitisen over zien gaan in cirrosen, doch nimmer heeft men het bewijs kunnen leveren, dat zulks een virus-hepatitis is.

De ervaringen, opgedaan in Korea, komen hierop neer, dat in de grote groep militairen, die bij duizenden virus-hepatitis hebben gehad, niet meer cir-

Grafiek 3. Diagram van het klinisch verloop van een typisch geval van hepatitis infectiosa; correlatie van leverfunctieproeven met klinische verschijnselen. Icterus treedt pas op wanneer de serumtransaminasewaarden maximaal hoog zijn. (Uit Krugman, S. en R. Ward. *Infectious diseases of children.* 1960, C. V. Mosby Co., St. Louis.)



rose werd gevonden dan bij een vergelijkbare groep, die geen virus-hepatitis heeft gehad — Chalmers (1961) A. M. J. Digest. Diseases 6, 189. Wel ziet men bij uitgebreide necrose ten gevolge van virus-hepatitis verlittekening — „scaring” — der lever, doch dat is geen cirrose in klinische zin.

Soortgelijke onderzoeken met gelijk resultaat zijn in Engeland gedaan door King.

Therapie. Temidden van alle onzekerheid moeten wij ons therapeutisch beleid bepalen tegen de achtergrond der prognose. Op jeugdige leeftijd is die goed, later moet men voorzichtiger zijn. Summerskill heeft, tezamen met Baggenstoss, vijftig letale gevallen van acute virus-hepatitis geanalyseerd (hierbij kan dus ook serum-hepatitis zitten). Hierbij bleek, dat boven de 50 jaar de prognose minder gunstig is, evenals bij zwangeren. Hogere letaliteit blijkt ook uit Nederlandse cijfers tussen de jaren 1952-1960: beneden de 20 jaar: 0,3 procent letaliteit; boven de 20 jaar: 4,3 procent letaliteit.

Met onze therapie beogen wij genezing te brengen. Doch wanneer is de hepatitis-lijder genezen? Chalmers neemt als richtsnoer klinische genezing. Kalk eist anatomische normalisatie, dus soms een serie leverpuncties; weer anderen eisen normalisatie in biochemische zin.

Het is over een drietal vormen van therapie, waarover een enkele opmerking zal worden gemaakt: rust, corticosteroiden en dieet.

Rust. Bij jonge mensen in het algemeen niet langer dan ze zich ziek gevoelen. Chalmers drukte het op het internationale congres voor gastroënterologie te Noordwijk in 1960 aardig uit: „I am sorry if I see them a whole year long at cocktailparties, with a glass of cocacola in their left hand, and feeling for their liver with their right”. Ze zijn in de regel behandeld door artsen, die het zogenaamde „post-hepatitis-syndroom” vrezen; hieronder te verstaan moeheid na een hepatitis zonder objectieve bevindingen. Velen erkennen het beeld niet en naar mijn mening terecht.

Moeilijker wordt het wanneer er stoornissen in het biochemisch patroon resten. Dan hangt het er wel van af welke resten dat zijn. Verhogingen van bilirubine- en transaminasewaarden hebben meer betekenis dan veranderingen der uitvlokingsreacties. Deze laatste blijven soms een jaar of langer verhoogd en moeten zeker geen reden zijn de patiënt abnormale beperkingen op te leggen. Is het bilirubinegehalte nog boven de 1½ mg procent, en zijn de transaminasewaarden nog verhoogd, dan doorgaan met rusten. Is alleen het bilirubinegehalte verhoogd, dan dient er rekening mede te worden gehouden, dat het reeds vóór de hepatitis te hoog was.

Medicamenten. Is er behoudens van rust nog iets te verwachten van toediening van medicamenten? Korthedshalve zeg ik: met uitzondering van een corticosteroid en ACTH: neen. Lipotrope factoren bevattende industriële produkten — ik spreek niet

van geneesmiddelen — hebben ons ook bereikt. Het begon met proeven op ratten en honden. Cholinevrij gevoed, kregen ze onder meer een vetlever, die verdween na toedienen van kleine hoeveelheden choline of stoffen, waaruit choline kan worden gemaakt — lecithine, methionine. Deze en andere in dezelfde richting wijzende waarnemingen zijn, wat erg ongedisciplineerd gedacht, naar de menselijke pathologie overgebracht. Bovendien, een blik op een goede voedingstabel toont, dat een beker melk flinke hoeveelheden lecithine bevat.

Het is zeker niet mijn gewoonte alle hepatitispatiënten met corticosteroiden, respectievelijk ACTH, te behandelen. Summerskill zegt het kort: „a patient, who is a poor risk because of age or associated disease, is also a candidate for ACTH or steroid therapy”. Ik zou er nog aan willen toevoegen: geef het klinisch ook, indien het serum-bilirubinegehalte twee tot drie weken op een belangrijk verhoogd niveau blijft hangen. Met deze medicatie is het soms mogelijk cholestatische hepatitis te onderscheiden van de extrahepatische galstuwung. De laatste neemt niet, of minder, of minder snel af na corticosteroid (prednison) toediening. Met symptomatische middelen moet men ook voorzichtig zijn. Zelfs en zeker met sedativa en laxantia. Een patiënt met hepatargie kan door verschillende oorzaken in een hepatisch coma komen: opereren, zeer eiwitrijke voeding, bloeding, doch ook door sederen en rigoreus laxeren.

Dieet. Anorexie en tegenzin in roken is haast een obligaatsymptoom van een beginnende virus-hepatitis. Een patiënt met een anorexie van stonde af aan een eiwitrijk dieet opdringen, is niet wijs. Na het verdwijnen der anorexie kunnen we er over gaan praten. Doch dan loopt het in de regel wel. Als Huygen in zijn voordracht spreekt over het nuttigen van een eiwitrijk dieet, zou ik willen zeggen, dat voor volwassenen 100 gram wel de bovengrens is. Er is een onderzoek van Murray, waarbij 67 mensen met serumhepatitis in twee groepen werden verdeeld: de ene groep kreeg 3800 calorieën met 215 gram eiwit, de andere 2600 calorieën en 94 gram eiwit. Het serumbilirubine in de eerste groep bleef 23 dagen langer hoog dan van de tweede groep. Deze waarneming is niet onbestreden gebleven. Enige restrictie in het gebruik van vet is wellicht aangewezen. Een verbod van vet, zoals men van tijd tot tijd wel ziet, is eer schadelijk dan goed, omdat het bij kan dragen tot ondervoeding. Het is ondervoeding die zeker schadelijk is ook, of juist, voor de lever. Zo wordt de schadelijke werking van alcohol op de lever wel toegeschreven aan de slechte voeding van de dronkaard.

En hiermede besluit ik deze opmerkingen. De meest dringende, om oplossing vragende problemen, zijn tot nu toe onopgelost gebleven, te weten: het aantonen van het virus, anders dan door mensen te infecteren; het ontbreken van een serologische reactie ter identificatie.