

Preventie van hepatitis B-infectie na perinatale besmetting^{1,2}

Hepatitis B-infecties manifesteren zich meestal bij volwassenen als acute hepatitis, of als chronische hepatitis, cirrose of levercelcarcinoom. Hoewel een klinisch manifeste hepatitis B-infectie bij kinderen weinig voorkomt, is perinatale besmetting van babies door een hepatitis B-positieve moeder de belangrijkste weg van hepatitis B-virustransmissie. Kinderen van HB_eAg-positieve moeders, die tevens HB_eAg in het bloed hebben, zijn drie maanden na de geboorte in 90 procent van de gevallen chronische HB_eAg-drager geworden, terwijl kinderen van HB_eAg-positieve moeders met anti-HB_e-antistoffen in het bloed in ongeveer 10 procent van de gevallen een hepatitis B-infectie doormaken.

In Nederland, met 180.000 bevallingen per jaar, worden jaarlijks 2.200 kinderen geboren uit HB_eAg-positieve moeders; naar schatting worden hiervan ongeveer 500 chronisch HB_eAg-drager. Kinderen van buitenlandse moeders (Middellandse Zee-gebied, Oost-Azië) lopen vooral een hoog risico. Ter vergelijking dient het gegeven dat er jaarlijks ongeveer 800 gevallen met acute hepatitis B worden gemeld, waaruit naar schatting 80 chronische dragers ontstaan. Ook voor Nederland is het aannemelijk dat perinatale besmetting een belangrijke route is waarlangs het hepatitis B-virus zich in onze gemeenschap verspreidt.

Gezien het feit dat er geen effectieve therapie voor een chronische hepatitis B-infectie is, zijn preventieve maatregelen van groot belang. De ontwikkeling van anti-HB_e-hyperimmuunglobuline en recent het hepatitis B-vaccin, lijken effectieve preventie mogelijk te maken. Door toediening van anti-HB_e-hyperimmuunglobuline direct na de geboorte, gevolgd door vaccinatie met geïnactiveerd hepatitis B-antigeen, kunnen naar alle waarschijnlijkheid de gevolgen van de perinatale besmetting praktisch volledig voorkomen worden.

Dankzij een subsidie van het Praeven-

tiefonds is recent in de regio's Twente-Gelderse Achterhoek, Utrecht en Rotterdam een project van start gegaan ter identificatie van HB_eAg-positieve zwangeren en ter bestudering van de effectiviteit en praktische toepasbaarheid van twee schema's van passieve en actieve vaccinatie. Opsporing van HB_eAg-positieve zwangeren geschiedt voor Rotterdam in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt en in de Verloskundige Kliniek (Van Damziekenhuis). Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, wordt bij de routine-bloedafname voor luesreacties, bloedgroep, etcetera, tevens een screeningsonderzoek op HB_eAg aangevraagd. Indien de HB_e-AG-test positief is, vindt herhaling van de bepaling plaats omstreeks de achtentwintigste week van de zwangerschap. Indien de test bij herhaling positief is, wordt de zwangere als hepatitis B-draagster beschouwd.

Het tweede moment waarop HB_eAg-positieve zwangeren kunnen worden opgespoord, is ten tijde van de partus. Bij iedere vrouw die gaat bevallen, wordt nagekeken of screening op HB_eAg heeft plaatsgevonden. Is de uitslag negatief, dan volgt geen verdere actie; is de uitslag positief, dan komt de baby in aanmerking voor vaccinatie. Is geen screening verricht, dan wordt alsnog bloed afgenomen en *cito* onderzocht op HB_eAg.

Passieve vaccinatie vindt plaats bij neonaten van HB_eAg-positieve moeders door middel van intramusculaire toediening van anti-HB_e-hyperimmuunglobuline 0.5 ml/kg lichaamsgewicht binnen twee uur na de partus door degene die de partus leidde. Dezelfde dag nog volgt verwijzing naar de kinderarts, die de toediening van vaccin en de controle van de effectiviteit zal verzorgen.

Actieve vaccinatie vindt plaats (na overleg met de moeders) met het zojuist in Nederland geregistreerde hepatitis B-vaccin van MSD. Intramusculair toegediend wordt 10 µg = 0.5 ml binnen twee dagen na de geboorte, na een maand, na twee maanden, en na elf maanden. Een ander schema dat getoetst wordt, betreft vaccinatie op de maanden 3, 4, 5 en 11, tegelijkertijd met de DKTP-vaccinatie; in dit schema wordt bij de eerste vaccinatie op tijdstip 3 maanden, ook nog 1 ampul à 1 ml anti-HB_e-hyperimmuunglobuline toegediend.

In het jaar 1982-1983 zullen naar schatting in de regio's Twente-Gelderse Achterhoek, Utrecht en Rotterdam honderd babies op deze manier behandeld worden. Het is de bedoeling een voorlopig rapport over de resultaten bekend te maken nadat dertig kinderen een follow-up van zes maanden hebben voltooid.

Herpes genitalis¹

*There was a young rounder named Fisk,
Whose method of screwing was brisk.
And his reason was: „If
this bitch had the syph
this way I am reducing the risk”.*

Uit: G. Legman. The limerick. (1927).

De laatste tijd signaleren wij veel onrust en opwinding (in week- en dagbladen) over de genitale „herpes-epidemie” in de Verenigde Staten. Dit leidde tot een aantal telefonische verzoeken om inlichtingen van het publiek. De meest onthutsende vraag was of „men nog wel zonder gevaar naar Amerika kon reizen of dat men de reis moest afzeggen...”. Wellicht bereiken ook u vragen over dit toch wel gecompliceerde onderwerp; vandaar deze *update*.

De incubatietijd van primaire infectie met herpes simplexvirus varieert van twee tot twaalf dagen. De mens is het enige reservoir van dit virus. Men onderscheidt de virustypen 1 en 2 (HSV1 en HSV2). Over het algemeen wordt het HSV1 boven de navel aangetroffen en het HSV2 er onder. Toch is deze vuistregel te absoluut: circa 15 procent van de genitale laesies wordt door HSV1 veroorzaakt. Dit aandeel stijgt tot 30 procent in de leeftijdsgroep van 15-24 jaar. De hoge frequentie in deze leeftijdsgroep is waarschijnlijk toe te schrijven aan de toename van de oraal-genitale seksuele activiteit. Herpesvirus-infecties – in het algemeen – komen veel voor („koortsuitslag”).

Serologisch onderzoek van verschillende leeftijdsgroepen leert dat in de leeftijdsgroep van 10-14 jaar al 70 procent van de kinderen over antistoffen tegen HSV1 beschikt; omstreeks de leeftijd van 30 jaar is dit gestegen tot ruim 90 procent.

Personen zonder antistoffen zijn gevoelig voor een primaire herpesvirus-infectie. Deze primaire infectie kan asymptomatisch verlopen onder de vorming van neutraliserende antistoffen. De aanwezigheid van antistoffen voorkomt het recidief niet (zoals velen van ons helaas uit eigen ervaring met koortsuitslag op de lippen weten!). Toch verlopen

¹ Ontleend aan (1982) *Epidemiologisch Bulletin* 17, nummer 2, samengesteld door Prof. Dr. J. Huisman, hoofd afdeling Infectieziekten en Tropische Hygiëne, GG en GD Rotterdam.

² Door Dr. S. W. Schalm, afdeling Interne Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

opeenvolgende laesies over het algemeen wat milder dan een primaire infectie (in de mond en op de lippen). Vaak manifesteert de primaire infectie zich als een herpetische stomato-gingivitis. Antistoffen ten opzichte van HSV1 („koortsuitslagvirus“) verlenen een zekere mate van kruisbescherming tegen infectie met HSV2, zodat personen die later door HSV2 worden getroffen, een wat mildere initiële laesie tonen dan personen die niet over deze antistoffen beschikken.

Van HSV is bekend dat het latent voorkomt in de ganglia van het centrale en autonome zenuwstelsel en wel in de corresponderende ganglia van het gebied waar de recidiverende infecties optreden. Tijdens deze latente periode treedt in de ganglia een min of meer uitgesproken virusrepliatie op. Nadat hierin een zeker verzadigingspunt is bereikt, veroorzaakt het HSV opnieuw klinische verschijnselen. Recidivering kan optreden door een veranderde immunologische afweer bij de patiënt, door koude, stress, expositie aan zonlicht, verminderde cellulair immuniteit en iatrogene of door bepaalde ziekten veroorzaakte immunosuppressie.

Herpes-laesies zijn over het algemeen pijnlijke, recidiverende blaasjes (en later) ulcera: meer blaasjes betekent over het algemeen meer pijn. Ook de lokalisatie bepaalt in sterke mate de ernst van de klachten; zo verlopen laesies aan de cervix uteri over het algemeen subklinisch, die aan de vulva en de vagina zijn vaak pijnlijk met inuinale lymfadenopathie en soms algemene verschijnselen. Blaasjes in de omgeving van de urethra en de introitus zijn vaak pijnlijker dan die op het perineum en de labia majora. Peri-anale, anale en vooral rectale herpes-erupties kunnen erg pijnlijk zijn met heftige pruritus ani. Anaalrectale herpes treedt vrijwel uitsluitend op na de anale coitus. Bij de man kunnen de laesies overal op de glans penis, het preputium of elders aan de penis optreden. Soms zijn de laesies multipel en gegroepeerd, waardoor de verdenking op syfilis kan ontstaan. Af en toe ziet men herpetische urethritis; het HSV is dan de verwekker van een niet-gonorroëische urethritis die niet op de gebruikelijke NGU-therapie reageert.

De individuele reactie van de patiënt op genitale herpes wordt in belangrijke mate bepaald door zijn karakter (al of niet stoïcijn) en vooral door de emotie een dergelijke „ongeneeslijke“ ziekte te hebben opgelopen. Merkwaaardigerwijs reageren patiënten op genitale herpes

vaak meer emotioneel dan op een „eenvoudige“ geslachtsziekte als gonorrhoe. In hoeverre de uitgebreide publikaties dit mede veroorzaken, is niet duidelijk.

• *Neonatale herpes.* De meest voorkomende oorzaak van neonatale HSV-infectie is de aanwezigheid van een pre-existerende HSV-laesie in het geboortekanaal. Bij de pasgeborene kan de ziekte zich verschillend voordoen en wel variërend van subklinisch tot een gedissimieerde, veelal dodelijk verloopende infectie. Indien de moeder ten tijde van de partus geïnfecteerd is, blijkt de kans op infectie van de pasgeborene omstreeks 50 procent te bedragen. Sectio caesarea wordt aanbevolen bij aangetoonde cervici-vaginale HSV-infectie. Zijn echter de vliezen langer dan zes uren gebroken, dan is het onwaarschijnlijk dat de ingreep de foetus tegen besmetting zal beschermen.

Zuigelingen met een gedissimieerde HSV-infectie zijn vaak suf, drinken slecht, hebben apnoe, acidose en hepatosplenomegalie, maar geen huid- en slijmvlieslaesies door HSV. De diagnose kan worden gesteld door viruskweek van keel en bloed en van de cervix van de moeder. Ook neonaten met herpes encephalitis hebben lang niet altijd huidlaesies.

De arts dient aan neonatale HSV-infectie te denken bij alle zuigelingen die symptomen van sepsis vertonen, of die convulsies ontwikkelen gedurende de eerste drie levensweken: kweek uit keel en bloed bevestigd de diagnose. Ook de moeder dient virologisch te worden onderzocht (kweek cervix).

• *Preventie en therapie*

*A president named Gambetta,
Once used an imperfect French Letter*,
This was not the worst
With disease he got cursed
And he took a long time to get better.*

Uit: G. Legman. The limerick. (1927).

Aangeraden wordt het directe contact met actieve genitale laesie te vermijden; het gebruik van condooms zal de kans op transmissie van HSV aanzienlijk beperken en wordt dan ook sterk aanbevolen. Voor extra bescherming kan de vrouw een diafragma dragen. Geslachtsgemeenschap in een periode waarin de laesies actief zijn, wordt ont-raden. Ook moet worden gepoogd auto-inoculatie te vermijden; zo moet een vrouw met HSV-laesies aan de lippen,

* = condoom.

grondig haar handen reinigen alvorens maandverband of een diafragma aan te brengen.

Er bestaan enkele verbindingen die een veelbelovende werking hebben op het HSV; van een praktische, algemene toepassing daarvan is in Nederland echter nog geen sprake.

Varicella en herpes zoster³

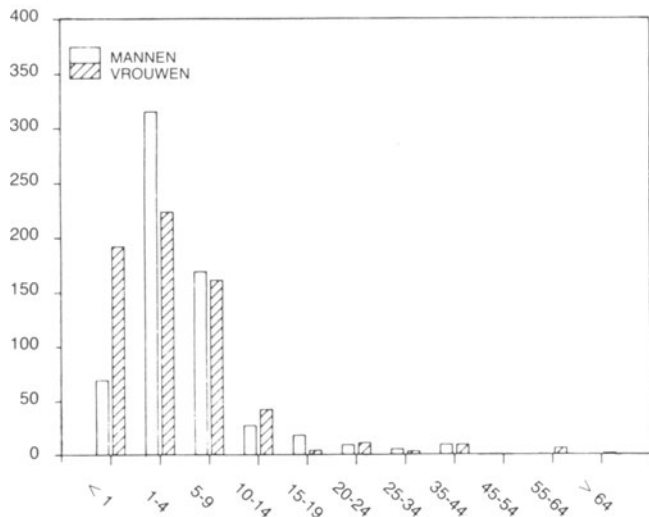
Varicella en herpes zoster zijn niet aangifteplichtig. Epidemiologische gegevens over het voorkomen van beide ziekten in Amsterdam zijn er derhalve niet. Vandaar dat besloten werd de peilstationartsen te vragen de frequentie van beide aandoeningen te registreren. Varicella wordt veroorzaakt door het varicella zoster-virus, een der herpesvirussen. Doorgaans is het een milde, zeer besmettelijke kinderziekte, die klinisch goed te herkennen is. Typisch zijn de blaasjes die in verschillende stadia tegelijk aanwezig zijn. Bij volwassenen kan de ziekte veel heftiger verlopen met hoge koorts en pneumonie. De incubatietijd van varicella is twee tot drie weken. Overdracht vindt vooral plaats door druppelinfectie (hoesten) en via direct contact. Een patiënt met varicella is besmettelijk van vijf dagen vóór tot zes dagen na het uitbreken van het exantheem.

Ook herpes zoster is klinisch goed herkenbaar. Het wordt veroorzaakt door hetzelfde virus en is een reactivatie van latent in het lichaam achtergebleven virus, na het doormaken van varicella. De herpes zoster-blaasjes bevinden zich in een huidgebied dat voorzien wordt door een of meer sensorische zenuwen. Berucht is de post-herpetische neuralgie, die vooral bij oudere patiënten kan volgen op het doormaken van een herpes zoster.

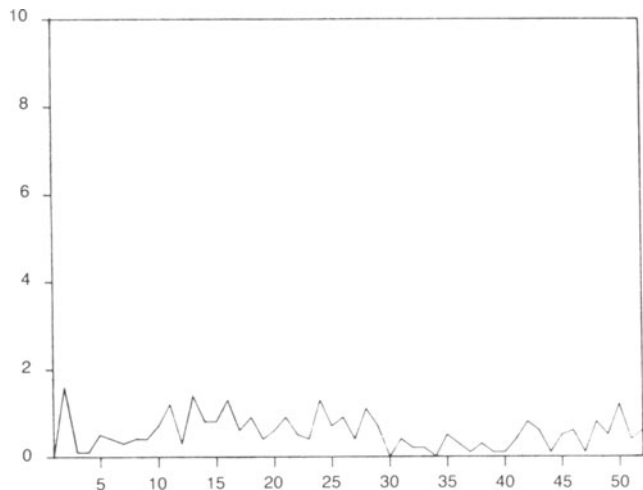
Een specifieke therapie voor varicella en herpes zoster is er niet. Na expositie kan varicella voorkomen of gemitigeerd worden door specifieke immuno-globuline te geven. Dit wordt toegepast bij kinderen met een gestoorde afweer. Indien deze kinderen varicella krijgen, verloopt de ziekte zeer ernstig en vaak fataal. Door specifiek varicella zoster-immunoglobuline te geven binnen drie dagen na het contact, kan de ziekte gemitigeerd worden. Ook pasgeborenen van moeders die varicella doormaken tijdens de bevalling, lopen gevaar op

³ Ontleend aan: Jaarverslag 1981 Amsterdams Peilstation Projekt. Amsterdam, 1982; zie ook (1981) *Huisarts en Wetenschap* 24, 487. Rapporteur: R. A. Coutinho. GG en GD.

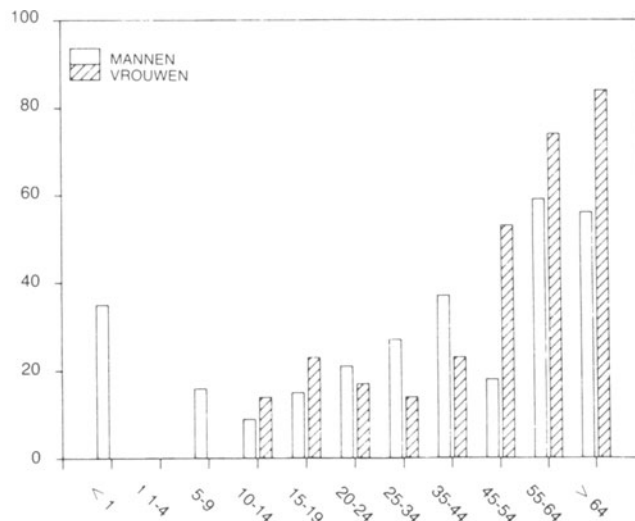
Figuur 1. Varicella in Amsterdam in 1981: incidentie per 10.000, naar leeftijdsgroep en geslacht.



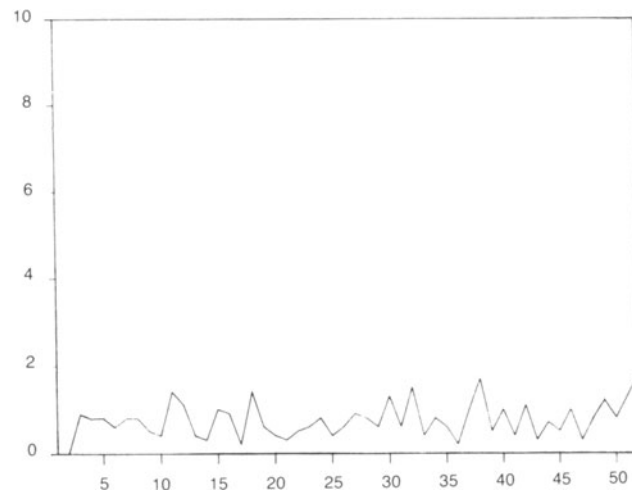
Figuur 3. Varicella in Amsterdam in 1981: incidentie per 10.000, naar leeftijdsgroep en geslacht.



Figuur 2. Herpes zoster in Amsterdam in 1981: incidentie per 10.000, per week.



Figuur 4. Herpes zoster in Amsterdam in 1981: incidentie per 10.000, per week.



een ernstige varicella, die eveneens dodelijk kan verlopen. Ook deze pasgeborenen komen voor toediening van het specifieke immunoglobuline in aanmerking. Dit specifieke immunoglobuline is schaars in Nederland.

Door de peilstationartsen werden in totaal 199 patiënten opgegeven met een varicella, 204 mannen en 95 vrouwen. De incidentie voor Amsterdam voor beide geslachten tezamen bedroeg 26 per 10.000 inwoners. Dit betekent dat alle Amsterdamse huisartsen tezamen ongeveer 1850 patiënten met waterpokken zagen in 1981. Dit cijfer is redelijk betrouwbaar, omdat de ziekte goed klinisch te herkennen is en patiënten met varicella vrijwel nooit naar een specialist verwezen zullen worden. Toch zal het werkelijke aantal varicella-gevallen

onder de Amsterdamse bevolking hoger zijn geweest in 1981, omdat slechts een deel van de patiënten zich tot de huisarts wendt.

De hoogste incidentie van varicella werd gezien bij kinderen onder de 10 jaar (*figuur 1*). De piek lag in de leeftijdsgroep van 1 tot 4-jarigen. Dit komt overeen met het gegeven dat varicella een zeer besmettelijke kinderziekte is. Varicella kwam het hele jaar door voor. Wel lijkt de incidentie in het voorjaar wat hoger te zijn dan in de andere jaargetijden (*figuur 3*). Dit seizoenverschil is ook door anderen waargenomen.

Het totaal aantal meldingen van herpes zoster bedroeg 274, 113 mannen en 161 vrouwen. Voor beide geslachten tezamen was de incidentie 35 per 10.000 inwoners, een cijfer dat goed overeenkomt met gegevens van anderen. Dit

betekent dat in 1981 door alle Amsterdamse huisartsen tezamen naar schatting ongeveer 2500 patiënten met herpes zoster gezien zijn. Ook redelijk betrouwbaar worden geacht. De meeste patiënten met herpes zoster zullen zich tot hun huisarts wenden; de diagnose is klinisch goed te herkennen.

De verdeling naar leeftijdsgroep en geslacht staat vermeld in *figuur 2*. De incidentie neemt toe met een stijgen van de leeftijd. Bij vrouwen lag de hoogste incidentie bij de leeftijdsgroep boven de 64 jaar, bij mannen tussen de 55 en 64 jaar. De hogere incidentie bij ouderen houdt waarschijnlijk verband met een verminderde afweer, waardoor het latent aanwezige virus zich kan manifesteren. Er waren geen opvallende verschillen per seizoen waarneembaar (*figuur 4*).