

Blaasjes in de mond bij jonge kinderen: afwachten of behandelen met aciclovir?

G.A. VAN ESSEN
M.F. KOOT

Van Essen GA, Koot MF. Blaasjes in de mond bij jonge kinderen: afwachten of behandelen met aciclovir? Huisarts Wet 1999;42(7):315-7.

Bij kinderen kunnen blaasjes in de mond de eerste manifestatie van stomatitis herpetica zijn. Soms kan dit tot ernstige ziekte leiden met uitdroging door slikbezwaren. In 1995 werden 130 kinderen met dit ziektebeeld in een ziekenhuis opgenomen; zo ook in de beschreven casus. De diagnose kan snel worden gesteld met behulp van een viruskweek, maar soms wordt eerst aan andere oorzaken gedacht en blijft herpesdiagnostiek achterwege. In de literatuur is gezocht naar bewijzen voor de werking van antivirale therapie met aciclovir. Er werden slechts twee beschrijvingen van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken gevonden en één artikel over een retrospectief onderzoek. Indien binnen 72 uur na het begin van de blaasjes wordt begonnen met de behandeling met aciclovir, zou de ziekteduur kunnen worden beperkt en kan ziekenhuisopname worden voorkomen. Meestal is alleen de huisarts in de gelegenheid om tijdig met oraal aciclovir te starten.

Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 80045, 3500 TA Utrecht.
dr. G.A. van Essen, huisarts; mw. M.F. Koot, huisarts (destijds huisarts in opleiding).
Correspondentie: dr. G.A. van Essen;
e-mail: GAVEssen@knmg.nl

Inleiding

Patiënt A is net 2 jaar. Zij heeft koorts, is hangerig en wil niet eten. Op de derde dag gaan de ouders met haar naar de huisarts, omdat zij blaasjes in de mond krijgt. De koorts is dan 40 graden Celsius. Zij heeft pijn bij slikken. De huisarts ziet vesikels in de mond en op de onderlip. Submandibulair zijn vergrote klieren voelbaar; de tonsillen zijn rustig. De huisarts stelt de diagnose herpetische gingivostomatitis en geeft een recept voor lidocaine visceus en paracetamol.

Vier dagen later is de temperatuur gedaald, maar het patiëntje drinkt weinig, plast nauwelijks en is 's nachts onrustig. De huisarts ziet dat de mond nog vol blaasjes zit en verwijst het kind naar de kinderarts wegens dreigende dehydratie. Het meisje wordt opgenomen en krijgt een infuus. Met een kweek wordt de diagnose herpetische gingivostomatitis bevestigd. Omdat de blaasjes langer dan 72 uur geleden zijn verschenen, is behandeling met aciclovir niet geïndiceerd. Patiënt gaat weer drinken en wordt drie dagen later ontslagen.

Huisartsen schrijven weinig antivirale medicatie voor. Het 'self-limiting' aspect van veel virale infecties rechtvaardigt dit ook, maar soms is er wel degelijk een indicatie.¹⁻³

In het ziekenhuis wordt antivirale therapie gegeven bij ernstige infecties. Bij een ziektebeeld als gingivostomatitis zal het daarvoor echter meestal te laat zijn, zoals ook het geval was in de beschreven casus. Hier komt dus de huisarts in beeld.

Het probleem voor de huisarts is vervolgens dat bij het begin van de ziekte nog geen duidelijkheid bestaat over de ernst van de infectie. Afwachten kan betekenen dat het te laat is om nog met aciclovir te beginnen. Anderzijds is niet duidelijk of een ernstig verloop acute gingivostomatitis bij immunocompetente kinderen gunstig kan worden beïnvloed door tijdig te beginnen met orale aciclovir.

In deze bijdrage bespreken wij het klinische beeld van herpetische gingivostomatitis en de mogelijk werking van antivirale therapie met aciclovir.

Herpetische gingivostomatitis

In Nederland worden per jaar ongeveer 130 kinderen in de leeftijd van 1 tot 4 jaar opgenomen met de diagnose 'herpetische gingivostomatitis'.⁴ Het is waarschijnlijk dat kinderen met dit ziektebeeld ook onder de diagnose 'dehydratie' in het ziekenhuis belanden. Dat betekent dat een huisarts hiervoor gemiddeld eenmaal in zijn werkzame leven een kind zal laten opnemen. De incidentie van infecties met het herpes-simplexvirus is volgens de Nijmeegse Continue Morbiditeits Registratie 9 per 1000 patiëntjaren bij de 0-4-jarigen.⁵ De Nationale Studie meldt een incidentie van 'herpes simplex type 1 (lip)' van 1 per 1000 patiëntjaren in de leeftijdsgroep 0-4 jaar.⁶ Uitgaande van ongeveer 300 kinderen per huisartspraktijk betekent dit dat een huisarts dit ziektebeeld ongeveer een keer per jaar ziet.

Herpes-simplexvirus

Het herpes-simplexvirus is een DNA-virus waarmee alleen de mens geïnfecteerd kan worden. Men onderscheidt twee typen, die onderling verschillen voor wat betreft antigene structuur, vorm, groei-eigenschappen (op kweekmedia) en epidemiologie.⁷ De verschillende antigene eigenschappen zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor de lokalisatievoorkeur. Type 1 is geassocieerd met alle niet-genitale infecties, maar kan soms ook een herpes genitalis veroorzaken; type 2 manifesteert zich bij voorkeur aan de genitaliën, maar in een kwart van de gevallen ook aan de lippen. Besmetting vindt plaats door contact met geïnfecteerde laesies of met secretieproducten, zoals bij oraal contact, bijvoorbeeld zoenen of knuffelen. Het virus wordt echter ook uitgescheiden door mensen zonder verschijnselen, met name in het prodromale stadium. Het virus kan enkele uren overleven op kleding of plastic.⁸

De diagnose kan worden bevestigd met behulp van een viruskweek. Bij duidelijke gevallen kan de uitslag binnen 24 uur bekend zijn. Sommige laboratoria verrichten ook een snelle test, de Tzanck-test. Dit is een cytologisch onderzoek van een

schraapsel uit enkele laesies. Er wordt gezocht naar meerkernige reuzencellen. De uitslag kan binnen tien minuten bekend zijn. De sensitiviteit en de specificiteit zijn echter niet groot (respectievelijk 60 en 87 procent).⁹ Een viervoudige stijging van de antilichaamtiter in het serum kan de diagnose achteraf bevestigen.

In Nederland is 50 tot 70 procent van de populatie drager van het HSV type 1. De meeste mensen maken een primaire infectie door op vroege kinderleeftijd, tussen het eerste en vijfde levensjaar. Hoe vaak de primaire infectie een subklinisch verloop heeft, is onduidelijk; de percentages die in de literatuur worden genoemd, variëren van 40 tot 99 procent.¹⁰

Herpesvirussen blijven na de primaire infectie 'sluimeren' in hun verblijfplaats in het zenuwstelsel, de ganglia, en kunnen recidiefinfecties geven in het bij het ganglion behorende dermatoom.¹¹ Recidiefinfecties kunnen herhaaldelijk optreden in koortsp perioden of bij menstruatie. Ook wordt het optreden van de recidiefklachten vaak geassocieerd met trauma, vermoeidheid, emoties, bovenste-luchtweg-infecties, medicamenten en blootstelling aan zonlicht. Een kwart van de Nederlandse bevolking lijdt aan recidief-infecties van HSV-1; deze manifesteren zich als kleine, gegroepde blaasjes aan de lip, beginnend met een branderig, jeukend of pijnlijk gevoel.

Gingivostomatitis

De meest frequente vorm van de primaire HSV-1-infectie is de acute herpetische gingivostomatitis. Andere vormen van een primo-infectie met HSV-1 zijn: paronychia herpeticum, keratoconjunctivitis en meningo-encefalitis. De gingivostomatitis komt meestal niet onder de aandacht van de huisarts vanwege het 'self-limiting' karakter van de aandoening en de afwezigheid van algemene ziekteverschijnselen. Men kan dit ziektebeeld herkennen door de kleine ulcera (resten van blaasjes) aan de rand van grote confluerende zweeren op tong, tandvlees of mondslijmvlies. Soms echter kan een kind door de gingivostomatitis ernstig ziek worden. De ziekte begint dan met koorts, die hoog kan op-

lopen, algemene malaiseklachten en speekselvloed. Eten en drinken zijn meestal erg pijnlijk. Vaak is er foetor ex ore en de regionale lymfeklieren kunnen vergroot en gevoelig zijn.^{12,13} De koorts zakt na drie tot vijf dagen en binnen twee weken is er sprake van volledig herstel. Bij een ernstig verloop kan door een gebrekkige vocht- en voedselopname uitdroging optreden, vooral bij kleine kinderen.

Differentiële diagnostiek

Bij de primaire herpetische gingivostomatitis moet differentieel-diagnostisch worden gedacht aan stomatitis aphthosa, de ziekte van Behçet, hand-voet-mondziekte, spruw, syndroom van Stevens-Johnson, streptokokkeninfecties, de ziekte van Kawasaki en het krijgen van tanden.¹⁴ De volgende casus beschrijft de problemen die kunnen ontstaan als de diagnose vanaf het begin niet duidelijk is.

Patiënt B is anderhalf jaar oud. Zij is geboren na een sectio en kreeg fotherapie; overigens is zij tot dan toe gezond geweest. Zij krijgt koorts en na enkele dagen gaan de ouders naar de huisarts. Deze kan geen afwijkingen vinden en adviseert om af te wachten.

Twee dagen later is er nog steeds koorts en het kind spuugt veel. Bij onderzoek zijn keel en trommelvliezen wat rood; het kind lijkt niet gedehydrateerd. De huisarts denkt aan een viraal infect en adviseert goed op het drinken te letten.

Vijf dagen later is er nog steeds koorts. Nu zijn er ook blaren op de tong. Moeder is bang voor een ernstige ziekte en wil graag het bloed laten onderzoeken. De bezinking blijkt 42 mm per uur, het aantal leukocyten is niet verhoogd ($9,5 \times 10^9/l$). De huisarts legt uit dat de oorzaak van de ziekte een virus is, hetzelfde virus als bij een koortslip.

Twee dagen later wordt het meisje tijdens het weekeinde opgenomen. De kinderarts vindt een koortsig kind, dat naast de afteuze laesies rondom de mond, ook vervelling op de handen en voeten heeft. Hij constateert een otitis media beiderzijds en een rubella-achtige uitslag, voornamelijk op de romp. Er wordt uitgebreide

diagnostiek verricht, waarbij met name gedacht wordt aan de ziekte van Kawasaki. Een herpeskweek of herpesserologie wordt niet verricht. Het meisje krijgt ascal voor de pijn en wordt intraveneus gevoed, later met een sonde. Na tien dagen wordt zij klachtenvrij ontslagen.

Een half jaar later krijgt het meisje opnieuw koorts en blaren in de mond. Op verzoek wordt zij snel verwezen naar de kinderarts. Nu wordt wel herpesserologie gedaan. Deze blijkt positief (IgG 160; IgA en IgM < 10). Dit wijst op een eerder door-gemaakte infectie. Deze ziekteperiode gaat voorbij zonder verdere behandeling.

Behandeling

De behandeling van de gingivostomatitis is bij voorkeur symptomatisch. De pijn kan worden bestreden door het aanbrengen van een visceuze oplossing van lidocaïne, paracetamol en het vermijden van prikkelende, zure dranken. Daarnaast moet gelet worden op voldoende vochtinname. Antivirale behandeling met aciclovir zou voorbehouden moeten worden aan immuungecompromitteerde patiëntjes en aan ernstige vormen van gingivostomatitis bij immunocompetente kinderen, zoals bij hoge koorts en tekenen van uitdroging.

Aciclovir is specifiek werkzaam tegen sommige vertegenwoordigers van de herpesfamilie. Het kan oraal worden gegeven in een dosering van vijf maal daags 200 mg (onder de 2 jaar vijf maal 100 mg) gedurende vijf dagen.¹⁵ Naast gastro-intestinale bijwerkingen kunnen hoofdpijn en huiduitslag optreden. De antivirale middelen famciclovir en valaciclovir hebben een vergelijkbare werking als aciclovir, maar de doseringsfrequentie per dag is lager. Deze modernere middelen zijn duurder en er zijn geen gegevens bekend over het gebruik bij kinderen.

Huisartsen schrijven zelden aciclovir voor aan kinderen. Zo blijkt uit het Amersfoortse FTO-databestand dat de orale suspensie in de afgelopen drie jaar slechts één maal aan een kind is afgeleverd [schriftelijke mededeling J.F.E. van Kessel, apotheker]. Het probleem voor de huisarts is

dat bij het begin van de ziekte nog geen duidelijkheid bestaat over de ernst van de infectie. Afwachten kan betekenen dat het te laat is om met aciclovir te beginnen. Ook is niet duidelijk of een ernstig verlopende acute gingivostomatitis bij immuuncompetente kinderen gunstig kan worden beïnvloed door tijdig te beginnen met orale aciclovir.

Een klein literatuuronderzoek

Om antwoord op de laatste vraag te krijgen, hebben wij een search uitgevoerd in Medline (Pubmed) met de volgende MESH-trefwoorden: 'infant' of 'child', 'stomatitis, herpetic' en 'antiviral agents'. Dit leverde in eerste aanleg 52 artikelen op, maar hiervan hadden er slechts drie betrekking op de behandeling van verder gezonde kinderen met oraal aciclovir: één open studie en twee placebogecontroleerde onderzoeken.

Cataldo et al. verrichtten een retrospectief onderzoek naar het beloop van herpetische gingivostomatitis bij 162 immuuncompetente patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 10 jaar.¹⁶ Bij de kinderen die met aciclovir werden behandeld, bleken vooral de koorts en de duur van de ziekenhuisopname gunstig te zijn beïnvloed.

Ducoulombier et al. onderzochten aciclovir in een dubbelblinde placebogecontroleerde klinische trial bij de behandeling van acute herpetische gingivostomatitis bij twintig in het ziekenhuis opgenomen immuuncompetente kinderen van 1 tot 6 jaar.¹⁷ De pijn en speekselvloed verdwenen eerder bij de patiënten die aciclovir gebruikten. Het beloop van de andere symptomen toonde geen significant verschil.

De meest overtuigende studie is verricht

door *Amir et al.*¹⁸ Dit was een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 61 naar de kinderarts verwezen kinderen van 1 tot 6 jaar met bewezen herpetische gingivostomatitis. De duur van de mondlaesies, de koorts, het kwijlen en de eet- en drinkproblemen werden meer dan gehalveerd bij het gebruik van aciclovir. De setting in dit onderzoek kwam nog het meeste overeen met de situatie in de huisartspraktijk: er werden maar drie kinderen opgenomen in het ziekenhuis (alle drie in de placebogroep). Het zou zinvol zijn dit onderzoek te herhalen, maar door de lage incidentie lijkt dat niet eenvoudig.

Conclusie

Herpetische gingivostomatitis kan bij jonge kinderen leiden tot ernstige klachten en uitdroging; ziekenhuisopname kan dan nodig zijn. Er zijn aanwijzingen dat de orale behandeling met aciclovir ernstige complicaties kan voorkomen. Met een dergelijke behandeling moet echter binnen 72 uur na het begin van de blaasjes worden begonnen. De beslissing daarvoor zal dan ook meestal bij de huisarts liggen. Indien het klinisch beeld ernstig lijkt, zou de huisarts kunnen beginnen met oraal aciclovir. Bij bevestiging van de diagnose met een viruskweek kan nadere diagnostiek achterwege blijven.

Literatuur

- 1 Van Essen GA. Oproepen voor de influenzavaccinatie. Een regionale enquête. *Huisarts Wet* 1991;34:416-8.
- 2 Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Br J Gen Practice* 1995;45:39-45.
- 3 Boeke APJ, Van Griethuysen JJI, Versteeg JW, et al. NHG-Standaard Herpes genitalis. *Huisarts*

Wet 1995;38:576-80.

- 4 Landelijke Medische Registratie. Basisdiskette. Utrecht: SIG Zorginformatie, 1995.
- 5 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Tweede druk. Utrecht: Bunge, 1994.
- 6 Van der Velden J, De Bakker DH, Claessen AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: Nivel, 1991.
- 7 Van Everdingen JJE, Sillevius Smit JH. *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995.
- 8 Scott DA, Coulter WA, Lamey PJ. Oral shedding of herpes simplex virus type 1: a review. *J Oral Pathol Med* 1997;26:441-7.
- 9 Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, et al. Comparison of Tzack smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. *JAMA* 1992;268:2541-4.
- 10 Van Vloten WA, redactie. *Dermatologie en venereologie*. Utrecht: Bunge, 1992.
- 11 Treatment of herpes simplex labialis. *Lancet* 1990;335:1501-2.
- 12 Rook AJ, Wilkinson DS, Ebbing FJG, et al. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell, 1992.
- 13 Behrman RE, Vaughan VL, Nelson WE, Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 1992.
- 14 King DL, Steinhauer W, Garcia-Godoy F, Elkins CJ. Herpetic gingivostomatitis and teething difficulty in infants. *Pediatric Dentistry* 1992;14:82-5.
- 15 Van de Kuy A, redactie. *Farmacotherapeutisch Kompas* 1998. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1998.
- 16 Cataldo F, Violante M, Maltese I, et al. Herpetic gingivo-stomatitis in children: epidemiological and clinical aspects and observations on treatment with Aciclovir in 162 patients. *Pediatr Med Chir* 1993;15:193-5.
- 17 Ducoulombier H, Cousin J, Dewilde A, et al. A controlled clinical trial versus placebo of acyclovir in the treatment of herpetic gingivostomatitis in children. *Ann Pediatr* 1988;35:212-6.
- 18 Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997;314:1800-3.