



Een virus in je lever

Hepatitis

BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ
KWARTAAL 2 2010 € 6,-

Hepatitis

Het cahier is een uitgave van Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

BESTUUR

Prof. dr. E. Schrotten (voorzitter),
J.F.B.C.D. van Oranje M.Sc. MBA (vicevoorzitter),
dr. J.J.E. van Everdingen (penningmeester),
dr. A. van der Auweraert,
prof. dr. P.R. Bär,
prof. dr. J.M. van den Broek,
prof. dr. J.P.M. Geraedts,
prof. dr. J.A. Knottnerus,
prof. dr. N.M. van Straalen

REDACTIE

Dr. Greet Boland,
dr. Marijke Mostert,
prof. dr. Joost Drenth,
dr. Jannes van Everdingen,
Maarten Evenblij (eindredacteur)

BUREAU

drs. Saskia van Driel

BEELDREDACTIE

B en U
International
Picture Service,
Diemen
Jos van den Broek,
infographics

VORMGEVING

Studio Bassa,
Culemborg

DRUK

Groen Media Services,
Leiderdorp

INFORMATIE EN BESTELLINGEN LOSSE NUMMERS

Stichting Bio-
Wetenschappen
en Maatschappij
Postbus 93402
2509 AK Den Haag
telefoon: 070-34 40 781
e-mail: bwm@nwo.nl
www.biomaatschappij.nl

ABONNEMENTEN

Betapress
Abonnementen Services
Postbus 97
5126 ZH Gilze
telefoon: 0161 - 45 94 67
e-mail:
cahier@betapress.audax.nl

© Stichting BWM
ISBN/EAN 978-90-73196-58-2

Stichting BWM heeft zich ingespannen om alle rechthebbenden van de illustraties in deze uitgave te achterhalen. Mocht u desondanks menen rechten te kunnen laten gelden, dan verzoeken wij u vriendelijk om contact met ons op te nemen.

BWM cahiers
worden gedrukt op
FSC-gecertificeerd
papier.



Bio-Wetenschappen
en Maatschappij

Inhoud

Voorwoord 2

1 De vele gezichten van hepatitis
De lever als huisorgaan van hepatitisvirussen 5
Een handvol verschillende virussen 9

2 Besmetting langs diverse wegen
Van kont-tot-mond tot bloed-bloedcontact 21
Zeer ongelijke verdeling over de aarde 22

**3 Virussen als ontsnappings-
kunstenaars**
Virussen, zo oud als het leven 33
Verscheidenheid in gelijkenis 36
Op zoek naar de zwakke plek 39

4 Goed meten is beter weten
Speurtocht naar aanwijzingen voor hepatitis 47
Diagnostiek van virale hepatitis 51

**5 Het voorkómen van besmetting
met hepatitis**
Vaccinatie als belangrijkste strategie 59
Minder besmetting door beter gedrag 62
Geen zorgeloze seks bij hepatitis 65
Maatschappelijke en sociale aspecten van
beleid 66

**6 Extra aandacht voor specifieke
risicogroepen**

Migrantengroepen vaak de klos 73
Vol verwachting met hepatitis 76
Gevangen met hepatitis 77
Hepatitis op het werk 80

Begrippenlijst 84
Meer informatie 85
Auteurs 86
Illustratieverantwoording 87

Voorwoord

VIRALE HEPATITIS is een mondiaal gezondheidsprobleem. Wereldwijd hebben ongeveer 400 miljoen mensen een chronische ontsteking van de lever door het hepatitis-B virus en 170 miljoen door het hepatitis-C virus. Jaarlijks sterven ongeveer één miljoen mensen aan de gevolgen van chronische hepatitis. Hepatitis-B is de meest voorkomende leverziekte ter wereld. Hepatitis-B en hepatitis-C kunnen leiden tot levenslange infectie, levercirrose en leverkanker.

Ook in Nederland vormt hepatitis een belangrijk gezondheidsprobleem. In Nederland hebben naar schatting 15.000 tot 60.000 mensen chronische hepatitis-B en evenveel mensen chronische hepatitis-C. Veel van hen weten niet dat zij zijn besmet. Vroege opsporing van chronische hepatitis is dan ook essentieel om de overdracht van de ziekte te voorkomen en geïnfecteerde personen een adequate behandeling te kunnen geven, voordat hun lever ernstig is aangetast. De laatste tien jaar is met die behandeling van chronische hepatitis veel vooruitgang geboekt. Door een tijdige behandeling zijn de gevolgen van chronische hepatitis-B, zoals levercirrose en leverkanker, te voorkomen. Bij een deel van de patiënten kan de lever zich zelfs weer herstellen. Voor hepatitis-C is, afhankelijk van het virustype, genezing mogelijk bij meer dan de helft van de patiënten.

Om de overdracht van hepatitis onder de bevolking te voorkomen, is preventie belangrijk. Tegen hepatitis-B bestaat sinds 1982 een veilig en effectief vaccin, dat in 1986 is verbeterd. De Wereldgezondheidsorganisatie adviseert om alle

pasgeborenen te vaccineren tegen hepatitis-B, ook in landen waar relatief weinig hepatitis-B voorkomt. In Nederland is zo'n algemene hepatitis-B vaccinatie geen gebruik, maar richt de vaccinatie zich op specifieke doelgroepen, zoals mensen met veel wisselende (homo)seksuele contacten, intraveneuze drugsgebruikers, werkers in risicoberoepen en reizigers naar gebieden met veel hepatitis. Dat doelgroepenbeleid heeft onvoldoende succes, want hepatitis is hier de afgelopen jaren nauwelijks afgenomen. Daarom, en omdat er een effectief en veilig vaccin voorhanden is, heeft de Nederlandse Gezondheidsraad in 2009 de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport geadviseerd ook in Nederland over te gaan tot een algemene hepatitis-B vaccinatie van pasgeborenen. Daarover zal eind 2010 een besluit worden genomen.

Er zijn verschillende virussen bekend die hepatitis kunnen veroorzaken. De overeenkomst tussen deze virussen, hepatitis-A tot en met E gedoopt, is dat zij besmettelijk zijn en een leverontsteking kunnen veroorzaken. De besmettingsroute, de besmettelijkheid, de klachten en de ernst daarvan variëren per type virus.

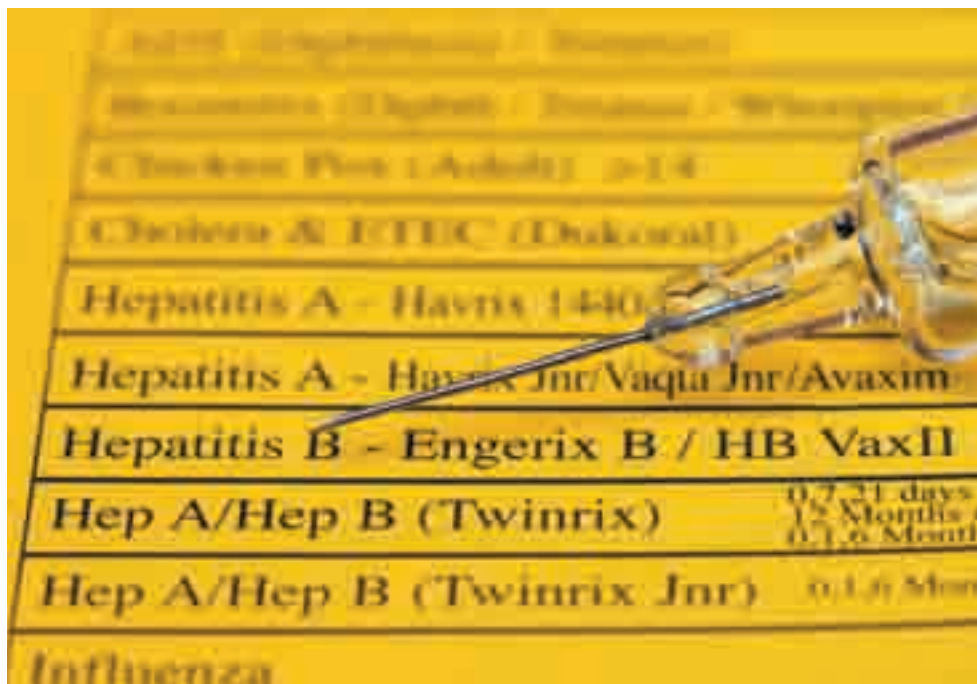
Bij het consequent inzetten van alle beschikbare middelen ter preventie en behandeling zal het aantal mensen met hepatitis kunnen verminderen, zowel in Nederland als wereldwijd. Helaas zijn er vooralsnog veel mensen die chronische drager zijn van de hepatitis-B en C virussen, waardoor het aantal patiënten met levercirrose en leverkanker de komende decennia zal toenemen. Actieve opsporing van deze dragers kan veel ellende voorkomen.

Nu de behandeling en de vaccinatie tegen de belangrijkste vormen van hepatitis mogelijk zijn, zijn de grote uitdagingen voor de komende jaren: het benaderen van alle risicogroepen om kennis over virale hepatitis onder hen te verspreiden; het opsporen van mensen met een infectie van hepatitis-B of C voordat zij klachten krijgen; en het vaccineren van alle pasgeboren kinderen tegen hepatitis-B.


De aanleiding voor dit cahier *Hepatitis* zijn de relatieve onbekendheid van virale hepatitis en de (mondiale) gezondheidsproblemen die door de hepatitisvirussen worden veroorzaakt. Bovendien kan met de bestaande middelen – voorlichting, vaccinatie en behandeling – hepatitis beter worden bestreden dan nu het geval is.

Dit cahier *Hepatitis* belicht de diverse aspecten – oorzaak, onderzoek, behandeling, maatschappelijke gevolgen en preventie – van virale hepatitis-A tot en met E. Daarbij ligt de nadruk op hepatitis-B en C, omdat deze virussen wereldwijd tot de meeste gezondheidsproblemen en maatschappelijke consequenties leiden.

Prof. dr. H.L.A. Janssen, hoogleraar Hepatologie,
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Drs. H. Logtenberg – van der Grient, hoofd
Nationaal Hepatitis Centrum



Voor reizigers kan het belangrijk zijn zich te laten vaccineren tegen hepatitis A en B.

A large, diverse group of people of various ethnicities and ages, including men and women, are shown from the chest up. They are arranged in a dense crowd, looking towards the camera with a mix of expressions, from smiling to neutral. The background is dark, making the people stand out. The text is overlaid on a semi-transparent white box in the center-left of the image.

Hepatitis is besmettelijk en een chronische infectie kan leiden tot het uitvallen van de lever en tot leverkanker, waarbij een levertransplantatie de enige optie is.

De vele gezichten van hepatitis

Prof. dr. Andy Hoepelman
Dr. Joep de Bruijne

HEPATITIS ZIT in de lever en de ziekte wordt veroorzaakt door een virus. Dat zijn de belangrijkste overeenkomsten tussen de verschillende vormen van virale hepatitis. De diverse soorten hepatitis zijn zelfs gerubriceerd met de letters A tot en met E en wellicht zijn er ook nog F en G. Hoe je hepatitis oploopt, verschilt ook per type. Soms door contact met bloed, maar ook via sperma of aanraking met ontlasting. Er zijn acute en chronische vormen van hepatitis en soms word je er direct flink ziek van, maar de meeste mensen die een infectie oplopen, merken daar niets van. Pas decennia later worden ze geconfronteerd met een verwoeste lever. Hepatitis kent dus vele gezichten.

De lever als huisorgaan van hepatitisvirussen

Hepatitis is een ontsteking van de lever. *Hepar* is Grieks voor *lever* en de uitgang *-itis* is potjes-Latijn voor *ontsteking*. De lever ligt rechtsboven in de buikholte, gedeeltelijk onder de ribben (zie pagina 18). Het is een zeer belangrijk orgaan, dat niet alleen een rol speelt bij de aanmaak van allerlei stoffen, maar ook bij de afbraak ervan.

De lever is een soort zuiveringsinstallatie die het lichaam ontgift door via het bloed aangevoerde afvalstoffen op te nemen, af te breken en uit te scheiden. Dat gebeurt ondermeer via de gal, een bittere vloeistof die vanuit de galblaas in de darmen stroomt. Bij een ontsteking van de lever raken deze functies gestoord. Een bekend verschijnsel bij een leverontsteking is geelzucht. De huid en het oogbindweefsel worden geel doordat de lever de kleurstoffen uit de rode bloedcellen niet meer goed kan afbreken, waardoor die zich ophopen op verschillende plekken in het lichaam.

Ontstekingen zijn reacties van het lichaam op binnendringende organismen, zoals virussen en bacteriën. Afweercellen proberen de binnendringers onschadelijk te maken en dikwijls gebruiken ze daarvoor agressieve stoffen die ook het omringende weefsel kunnen beschadigen. Lukt het niet om de binnendringers volledig op te ruimen, dan kan een chronische ontsteking ontstaan. Het immuunsysteem van het lichaam blijft dan ook in meer of mindere mate actief en ook de voortdurende reacties die daarmee samenhangen, kunnen plaatselijke schade aan het weefsel veroorzaken. Zo breidt de schade zich langzaam maar zeker uit en staat deze een goed functione-



Het eten van veel vet voedsel kan leiden tot beschadiging van de lever.

ren van het orgaan steeds meer in de weg. In het geval van hepatitis worden de levercellen in een relatief laag tempo besmet met de hepatitisvirussen, die zich daar vervolgens vermenigvuldigen en, afhankelijk van het type hepatitisvirus, uiteindelijk naar buiten komen, waarbij de cel vaak het loodje legt. Bij dit proces en de ermee gepaard gaande ontstekingsreactie kunnen beschadigde levercellen worden vervangen door bindweefselcellen (de verbindweefseling of *fibrose* en de ernstiger vorm *cirrose*, littekenvorming, van de lever). Ook kunnen de levercellen in tumoren veranderen. Dat gebeurt bijvoorbeeld als een virus het DNA in de cel beschadigt. Een leverontsteking kan ontstaan door een virale infectie, meestal door de hepatitis virussen A, B en C, maar ook bacteriën en parasieten kunnen hepatitis veroorzaken, hoewel dat zeldzaam is. Vaker ontstaat hepatitis door medicijnen, alcoholgebruik of het eten van teveel vet.

Hepatitis-A tot en met G

Als een leverontsteking ontstaat door een virusinfectie, heet deze een *virale* hepatitis. Zo'n virale hepatitis is besmettelijk. Daarom is het belangrijk om te weten waardoor de hepatitis is ontstaan en, als er een virus bij is betrokken, welk virus dat is. Want de aard van het virus bepaalt in belangrijke mate welke maatregelen moeten worden genomen om verdere besmetting te voorkomen.

Veel virusinfecties tasten ook de werking van de lever aan. Bekende voorbeelden daarvan zijn het Cytomegalovirus (CMV), het Herpes simplex virus of het Epstein-Barrvirus, dat de ziekte van Pfeiffer veroorzaakt (vanwege een veelvoorkomende besmettingsroute *kissing disease* genoemd in het Engels). Toch spreken we dan meestal niet van een hepatitis omdat deze virussen zich niet als eerste richten op de lever, maar op andere organen. Af en toe komen ze ook in de lever terecht en veroorzaken daar dan een ontsteking. Pas als de infectie van de lever wordt veroorzaakt door één van de zes nu bekende hepatitis-virussen, wordt de infectie hepatitis genoemd.

De zes verschillende hepatitis-virussen zijn: hepatitis-A, B, C, D, E en G. De eigenschappen van deze virussen verschillen sterk van elkaar, vaak zien ze er anders uit en hebben ze een andere manier om mensen te besmetten. Hun gemeenschappelijkheid is dat ze acute of chronische ontstekingen van de lever kunnen veroorzaken. Onderzoekers over de hele wereld proberen steeds meer te weten te komen over de verschillende vormen van virale hepatitis. Hepatitis-A en B zijn bekend sinds halverwege de jaren '60 van de vorige eeuw, de andere pas relatief kort. Hepatitis-G werd in 1995 aan het rijtje toegevoegd, maar er een paar jaar later weer vanaf gehaald, omdat niet kon worden aangetoond dat het virus een relatie heeft met hepatitis. Nu wordt aangenomen dat HGV meer een relatie heeft met aids dan met hepatitis is de naam gewijzigd in het GB virus C. Hepatitis-F

ontbreekt in het rijtje omdat het bestaan van dit virus niet zeker is. Voor de bevestiging ervan is meer wetenschappelijk onderzoek nodig. Aanvankelijk werden hepatitis-C, D, E, F en G samengevoegd onder de naam *non-A non-B hepatitis*, later kregen ze een eigen naam. Het hepatitis-D virus kan alleen gelijktijdig met een infectie van het hepatitis-B virus voorkomen.

Acute en chronische vormen

Virale hepatitis is wereldwijd de meest voorkomende leverziekte. De virussen die hepatitis veroorzaken, zijn uiterst kleine deeltjes van eiwitten en erfelijk materiaal, die zich nestelen in de levercellen. Voor hun voortplanting maken ze gebruik van de machinerie van de cellen waarin ze zijn geïnfecteerd. In tegenstelling tot bacteriën, zijn virussen ongevoelig voor antibiotica. Soms kan een virale hepatitis wel met andere medicijnen, zoals virusremmers, worden behandeld. Veel vormen van hepatitis kennen een acute en een chronische fase. De acute verschijnselen zijn gelijk voor alle soorten hepatitis veroorzakende virussen, hoewel de acute verschijnselen bij hepatitis-B en C vaker dan bij de andere typen hepatitis



Hepatitis gaat vaak gepaard met geelzucht, een verkleuring van de huid en het oogbindweefsel.

subklinisch verlopen. Dat betekent dat de patiënt in het begin meestal niet of nauwelijks iets merkt van de infectie.

De klinische verschijnselen van een zogeheten acute manifeste hepatitis kunnen beginnen met een voorloperstadium (het *prodromale stadium*) dat drie tot tien dagen duurt. Die fase begint wanneer het virus zich in de levercellen gaat vermenigvuldigen. De patiënt heeft dan last van algemeen ziek zijn, moeheid, verminderde eetlust en koorts. Ook kunnen in deze fase misselijkheid en braken optreden, evenals pijn rechts in de bovenbuik, huidafwijkingen en gewrichtsklachten. Na deze eerste fase volgt de *icterische fase*. Deze gaat gepaard met geelzucht (*icterus*), lichte temperatuursverhoging, de karakteristieke donkere urine en soms ontkleurde ontlasting. Ook jeuk ten gevolge van galstapeling in de lever komt vaak voor in deze fase.

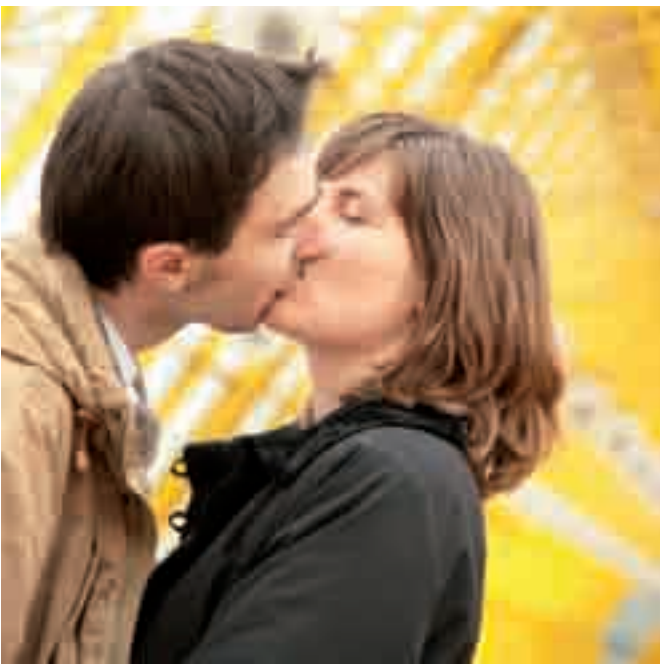
Geelzucht

De geelzucht, die vaak het duidelijkst is te zien aan een gele verkleuring van het oogbindweefsel, is een gevolg van de beschadiging van de lever door het virus en de bijbehorende ontstekingsreacties. Daardoor kan de lever niet alle aangeboden bilirubine omzetten en uitscheiden. Dat bilirubine is een product dat in de milt ontstaat bij de afbraak

VRAAG 1

Waarom ontstaat geelzucht?

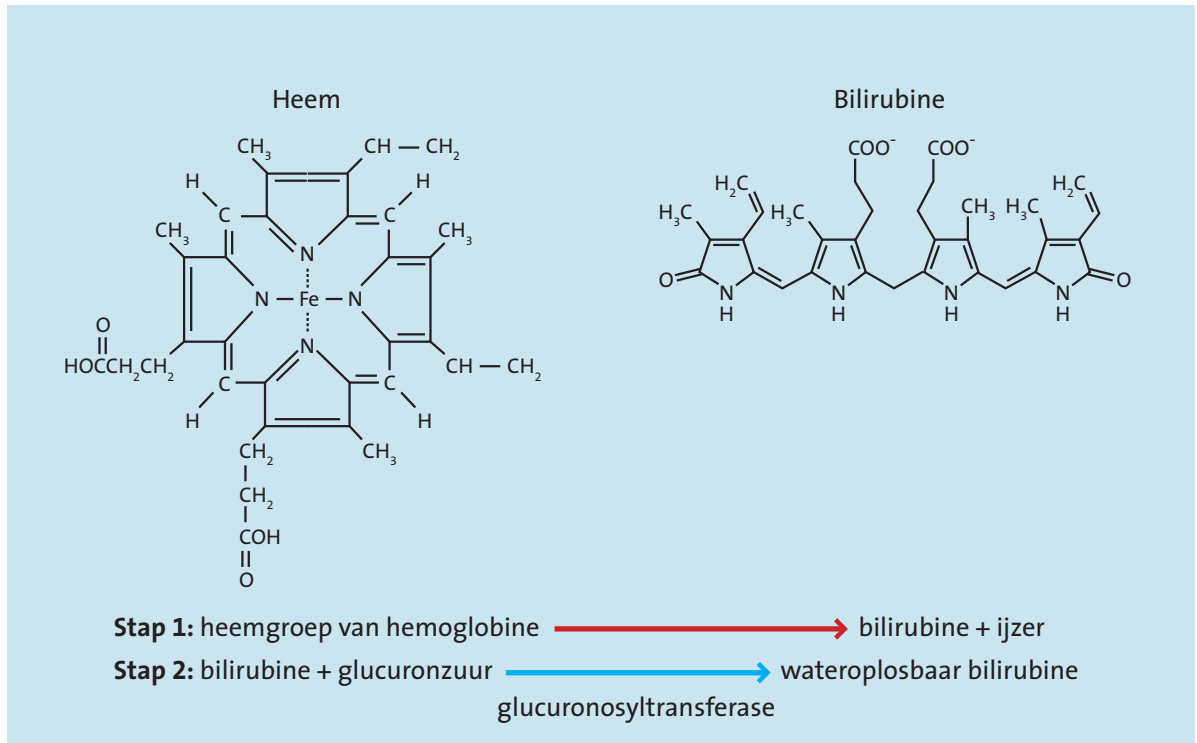
← Hepatitis wordt, in tegenstelling tot de ziekte van Pfeiffer, niet overgebracht door zoenen.



Hemoglobine is opgebouwd uit het eiwit globine en vier heemgroepen met elk een ijzermolecuul.

Stap 1: Bij afbraak van hemoglobine wordt het ijzer dat vrijkomt uit de heemgroep gekoppeld aan een eiwit (ferritine). Ferritine wordt opgeslagen in de lever. Bilirubine is het restproduct van deze afbraak.

Stap 2: Bilirubine wordt in de lever wateroplosbaar gemaakt door binding aan glucuronzuur, waardoor het uitgescheiden kan worden in de gal en de urine. Dit gebeurt met behulp van het enzym glucuronosyltransferase.



van hemoglobine uit oude rode bloedcellen. Normaal filtert de lever het bilirubine uit de bloedbaan en scheidt dit via de gal uit in de darmen. Daar kleurt het bilirubine de ontlasting bruin.

Mensen met hepatitis hebben dan niet alleen geelzucht door de stapeling van bilirubine in het lichaam, maar ook een zeer licht gekleurde ontlasting

doordat hierin bilirubine ontbreekt.

De acute fase duurt in de regel één tot drie weken. Maar vooral bij volwassenen kan de geelzucht soms enkele maanden aanhouden, evenals de malaise en moeheid. Vaak verdragen ze vet voedsel, alcohol en tabak dan slecht. Bij hepatitis-B en C verloopt de acute fase meestal zonder

symptomen en blijft de infectie onopgemerkt. In zeldzame gevallen echter, verloopt de acute fase zeer heftig en ontstaan er grootschalige beschadigingen aan de levercellen. Daardoor kan de lever ermee ophouden, het zogeheten *leverfalen*.

Chronische fase

Na de acute fase volgt meestal de herstelfase. Maar afhankelijk van het type virus kan de acute hepatitis overgaan in een chronische hepatitis. Artsen noemen een hepatitis chronisch wanneer er meer dan een half jaar na de besmetting nog steeds een actieve virale infectie kan worden aangetoond. Dat gebeurt nooit bij hepatitis-A en E. Bij hepatitis-B bepaalt vooral de leeftijd of de infectie chronisch wordt: bij pasgeborenen gebeurt dat in ongeveer 90 procent van de gevallen. Dat percentage daalt snel met de leeftijd tot ongeveer 5 procent op

Geelzucht is een gevolg van de beschadiging van de lever door het virus

volwassen leeftijd. Bij hepatitis-C ontstaat bij 60 tot 80 procent van de patiënten een chronische infectie, ook bij volwassenen. Zo'n chronische infectie kan variëren van een milde ontsteking tot ernstige ontstekingsactiviteit, waarbij in de lever bindweefsel of littekenweefsel wordt gevormd ten koste van de normale gespecialiseerde levercellen. Bij sommige vormen van hepatitis kan een chronische infectie tot leverkanker leiden. Patiënten met chronische hepatitis-B of C kunnen last hebben van moeheid. Meestal krijgen zij pas symptomen als er sprake is van een vergevorderde ziekte waarbij levercirrose of leverkanker is ontstaan. In de meeste gevallen hebben deze patiënten in de voorafgaande jaren geen symptomen gehad van acute hepatitis.

De incidentie van acute virushepatitis in Nederland is ongeveer 0,2 per 1.000 inwoners per jaar. De prevalentie van chronische hepatitis-B en C ligt voor elk type tussen de 2 en 3 per 1.000. Dat betekent dat in Nederland jaarlijks 3.000 mensen een acute vorm van hepatitis krijgen (waarvan zich ongeveer de helft bij de huisarts meldt) en dat ongeveer 100.000 mensen een chronische vorm van leverontsteking hebben. 95 procent van alle virale hepatitis wordt veroorzaakt door de virussen hepatitis-A, B, C en in mindere mate E.

Een handvol verschillende virussen

Hepatitis-A

Hepatitis-A leidt nooit tot een chronische infectie. De door het hepatitis-A virus (HAV) veroorzaakte leverontsteking wordt ook wel *infectieuze hepatitis* genoemd. HAV behoort tot de enkelstrengs RNA Picornavirussen. Met menselijke ontlasting besmet voedsel en water zijn de belangrijkste besmettingsbronnen. Wereldwijd lopen elk jaar naar schatting tien miljoen mensen een HAV-infectie op. De kans op besmetting neemt toe

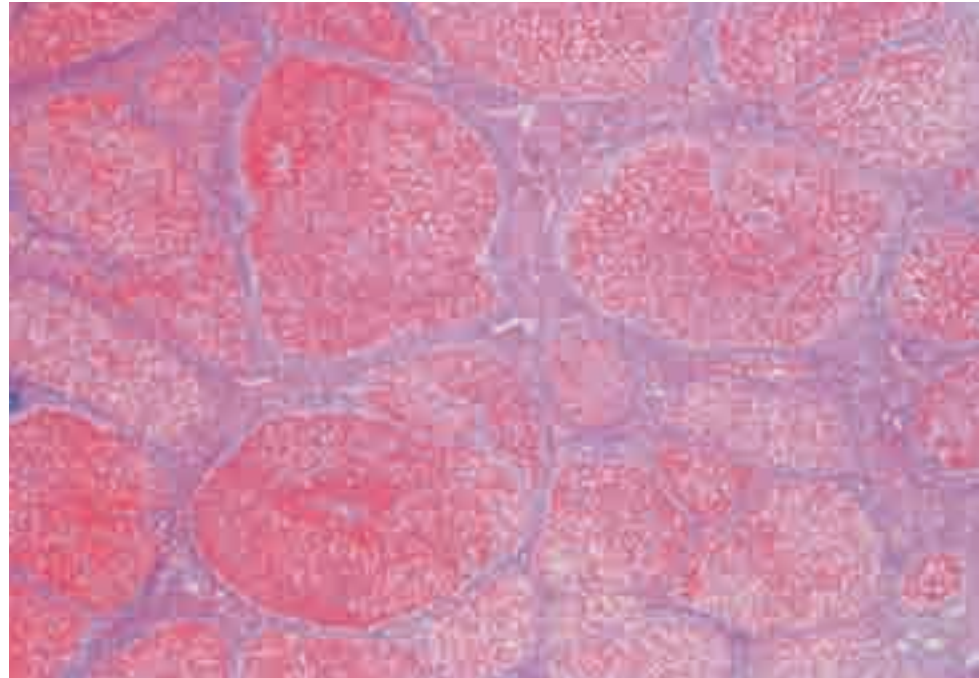
naarmate de omstandigheden minder hygiënisch zijn. Daarbij gaat het niet alleen om een slechte persoonlijke hygiëne – geen handen wassen na toiletbezoek en voor het eten –, maar ook om het ontbreken van goede sanitaire voorzieningen, zoals schoon drinkwater en riolering. Bij zuigelingen en kleuters verloopt de infectie meestal ongemerkt. Vanaf de leeftijd van vijf jaar krijgt meer dan de helft van de kinderen na een besmetting waarneembare symptomen, dit loopt op tot ongeveer 90 procent bij geïnfecteerde adolescenten en volwassenen. De tijd die ligt tussen de besmetting en de eerste verschijnselen (de incubatietijd) is gemiddeld iets minder dan een maand (van twee tot zes weken). De periode dat patiënten besmettelijk zijn voor anderen duurt een week of twee. Vanaf 3 à 10 dagen voor het ontstaan van de geelzucht tot een week na het ontstaan ervan.

De belangrijkste symptomen zijn koorts, misselijkheid, vermoeidheid en verlies van eetlust. Na

VRAAG 2

Wat is het verschil tussen een acute en een chronische hepatitis?

Levercellen, omringd door fibrose en littekenweefsel, en hier en daar infiltratie van leukocyten (ontsteking).



Hoe kun je hepatitis A, B en C krijgen?

	HAV	HBV	HCV
Besmet voedsel en drinkwater	ja	nee	nee
Ontlasting en urine	ja	nee	nee
Speeksel	nee	nee	nee
Ejaculaat en vaginaal vocht	nee	ja	nee
Bloed; alle lichaamsvloeistoffen met bloedbimenging	nee	ja	ja
Prik-, snij-, spat- en bijtaccidenten	nee	ja	ja
Niet steriel uitgevoerde tatoeage, piercing, acupunctuur	nee	ja	ja
Geboorte kind van een moeder die virusdrager is	nee	ja	ja ¹

¹ kans op transmissie van moeder op kind kleiner dan 5%

enkele dagen kan geelzucht, met donkere urine en ontkleurde ontlasting verschijnen. Het acute ziektebeeld duurt meestal twee tot drie weken, gevolgd door een herstelperiode van soms enkele maanden. In één procent van de gevallen is het verloop van de infectie zeer ernstig en kan deze de dood tot gevolg hebben. De kans daarop neemt toe met de leeftijd. Hepatitis-A geneest meestal volledig zonder medicatie, er bestaan ook geen medicijnen tegen. Wel zijn in Nederland sinds 1992 efficiënte

In veel Derde Wereldlanden heeft bijna elke volwassene een infectie met hepatitis-A doorgemaakt

en veilige hepatitis-A vaccins beschikbaar die hepatitis-A kunnen voorkomen. Als mensen bij controle van hun bloed HAV-antistoffen hebben, wijst dat erop dat ze eerder een HAV-infectie hebben doorgemaakt of tegen HAV zijn gevaccineerd. De antistoffen die zijn ontstaan bij een infectie van hepatitis-A bieden levenslang bescherming.

In veel Derde Wereldlanden is het heel gebruikelijk dat kinderen geïnfecteerd raken met hepatitis-A, vaak heeft bijna honderd procent

van de bevolking op volwassen leeftijd antistoffen tegen het virus. In Nederland komen acute hepatitis-A infecties vooral voor bij kinderen en bij volwassenen die hebben gereisd in gebieden waar HAV van nature veel voorkomt (*endemische gebieden*). Dit zijn vaak allochtone kinderen en volwassenen die in de zomer op vakantie gaan naar het land van herkomst, bijvoorbeeld Turkije. Na de zomervakantie worden dan ook geregeld hepatitis-A uitbraken gemeld op scholen. Besmetting vindt bijna altijd plaats door met virus besmette ontlasting. Wellicht dat andere gebruiken, zoals eten met de handen, ook een rol spelen. Er is in Nederland een goed vaccin en kinderen die op vakantie gaan naar bijvoorbeeld Marokko of Turkije worden daarom gestimuleerd zich te laten vaccineren.

Hepatitis-B

Hepatitis-B werd vroeger *serum hepatitis* genoemd en het hepatitis-B virus (HBV) behoort tot de groep van Hepadnavirussen met dubbelstrengs DNA. Hepatitis-B is wereldwijd de meest verspreide vorm van hepatitis en jaarlijks sterven wereldwijd ongeveer een miljoen mensen aan de gevolgen

van een HBV-infectie. Die sterfte is vooral toe te schrijven aan complicaties van de ziekte, in het bijzonder levercirrose en leverkanker. In Nederland is een acute HBV-infectie relatief zeldzaam, maar naar schatting dragen 60.000 mensen het virus bij zich. Dertig procent van hen komt in aanmerking voor behandeling omdat het virus actief is en complicaties dreigen.

Het aantal mensen dat in Nederland jaarlijks een acute hepatitis-B doormaakt, ligt tussen de 1,5 en 2,0 per 100.000 inwoners, in totaal zijn dat ongeveer 300 mensen per jaar. In Amsterdam en Rotterdam komt twee tot drie keer zoveel hepatitis-B voor dan gemiddeld in Nederland. Immigranten uit landen waar veel hepatitis-B voorkomt, hebben de infectie meestal bij de geboorte of op jonge leeftijd opgelopen. In de autochtoon-Nederlandse bevolking vindt besmetting vooral op volwassen leeftijd plaats. In sommige groepen, zoals (ex-)drugsgebruikers en homoseksuele mannen, komt een infectie met HBV nogal eens voor in combinatie met een infectie van hepatitis-C of HIV.

HBV wordt van mens op mens overgedragen door blootstelling aan geïnfecteerd bloed of lichaamsvloeistoffen. Mogelijke vormen van deze transmissie zijn bloedtransfusies, hergebruik van besmette naalden en onbeschermd (anaal) seksueel contact. Naar schatting loopt een kwart van de seksuele partners van patiënten met chronische hepatitis-B ook het virus op. HBV is dan ook een SOA, een seksueel overdraagbare aandoening. Daarnaast is er zogeheten *verticale transmissie* van moeder op kind. Zeer zelden geschiedt dat in de baarmoeder via de placenta, vooral tijdens de geboorte en soms door het geven van borstvoeding (niet via de moedermelk, maar via tepelkloofjes). De kans op overdracht van het virus tijdens de bevalling is afhankelijk van de hoeveelheid virus die de moeder bij zich draagt en loopt uiteen van 18 tot 80 procent.



Jongeren meer kans op chronische hepatitis

Een acute hepatitis-B infectie komt vooral voor bij volwassenen. De ziekte verloopt vaak zonder verschijnselen. Slechts 30 procent van de patiënten met acute hepatitis-B bijvoorbeeld, krijgt geelzucht. De tijd tussen de besmetting en het tevoorschijn komen van de eerste verschijnselen is twee tot drie maanden. De besmettelijkheid begint ongeveer zes weken voor het begin van de klachten en houdt aan tot het hepatitis-B oppervlakteantigeen (HBsAg), niet meer te meten is in het lichaam. Dat is meestal drie tot zes maanden na de besmetting. Voor een acute hepatitis-B is geen

Besmet drinkwater is in veel derdewereldlanden een belangrijke bron van hepatitis-A.

behandeling nodig. Het immuunsysteem van het overgrote deel (95 procent) van de mensen die op volwassen leeftijd worden geïnfecteerd ruimt het HBV op en biedt levenslange immuniteit. Ongeveer een half procent van de geïnfecteerden krijgt een zeer ernstige hepatitis (*fulminante hepatitis*). Voor hen is een levertransplantatie de enige oplossing.

Kinderen die voor hun eerste levensjaar geïnfecteerd raken met HBV, hebben een kans van 90 procent dat de ziekte chronisch wordt. Zijn ze ouder dan vijf jaar of volwassen, dan is dat risico nog maar minder dan 5 procent. Infectie vindt vaak in het huishouden plaats via huisgenoten, bijvoorbeeld door het delen van tandenborstels. Van alle nieuw ontdekte hepatitis-B infecties in Nederland betreft ongeveer 80 procent een chronische infectie.

Patiënten met een chronische HBV infectie hebben zelden klachten. Die treden pas op in een laat stadium – jaren tot decennia later – en hebben dan

Kans dat hepatitis chronisch wordt

hepatitis	kans op chroniciteit
A	vrijwel 0%
B	5-10% bij volwassenen, 90% bij pasgeborenen
C	65-80%
E	vrijwel 0%

voornamelijk te maken met de gevolgen van levercirrose, zoals vocht in de buik, spataderen in de slokdarm en leverkanker. De littekens in de lever bemoeilijken de bloeddorstrooming in de lever en het bloed zoekt een andere weg, waardoor spataderen in de slokdarm kunnen ontstaan. De leverkanker ontstaat waarschijnlijk door het aanhoudende ontstekingsproces, waarbij ondermeer vrije zuurstofradicalen en andere schadelijke stoffen ontstaan. De vooruitzichten voor patiënten met een chronische HBV leverinfectie zijn niet gun-

Hepatitis wereldwijd en in Nederland

Hepatitis is ongelijk verdeeld over de wereld. Hepatitis die in verband staat met te veel vet eten en vaak voorkomt in combinatie met suikerziekte en overgewicht, is een toenemend probleem in veel geïndustrialiseerde landen. Hepatitis veroorzaakt door virussen komt juist meer voor in Aziatische landen, Afrika en Zuid-Amerika. De

auto-immuunhepatitis, waarbij het afweersysteem de eigen levercellen aanvalt, is in veel landen in 10 tot 20 procent van de gevallen de oorzaak van de leverontsteking. Een andere vorm van hepatitis komt door overmatig alcoholgebruik, daarvan krijgt 10 tot 35 procent van de zware drinkers last.

Wereldwijd zijn meer

dan twee miljard mensen ooit in contact gekomen met het hepatitis-B virus (HBV) en ongeveer 400 miljoen daarvan zijn er chronisch mee geïnfecteerd. Jaarlijks sterven meer dan 500.000 mensen aan een leverziekte die is geassocieerd met HBV. Het aantal mensen dat op chronische wijze is geïnfecteerd met hepatitis-C (HCV) wordt geschat

op 170 miljoen. Jaarlijks sterven er ongeveer 350.000 mensen aan de gevolgen van hepatitis-C. In Nederland is een infectie met hepatitis-B relatief zeldzaam. Naar schatting melden zich zo'n 1.500 mensen met een acute infectie bij de huisarts – waarschijnlijk krijgt nog eens zo'n aantal de infectie zonder het te merken. Zo'n 250

gevallen van hepatitis-A worden jaarlijks gemeld en 600-700 gevallen van hepatitis-C, waarvan enkele tientallen acuut zijn. Ongeveer 100.000 mensen hebben een chronische vorm van leverontsteking. 95 procent van alle virale hepatitis wordt veroorzaakt door de virussen HAV, HBV, HCV en in mindere mate HEV.

Besmetting met hepatitis-B vindt vaak van moeder op kind plaats tijdens de bevalling.



stig. Als ze niet worden behandeld, krijgt twintig procent van de volwassen patiënten binnen vijf jaar levercirrose en tien procent een levercelcarcinoom (leverkanker). De activiteit van het virus en de mate van ontsteking van de lever zijn daarbij belangrijk.

Behandeling

Tegenwoordig is hepatitis-B goed behandelbaar, maar nog steeds moeilijk te genezen. Soms kan het virus helemaal worden verwijderd, meestal onderdrukken medicijnen het virus voor langere tijd zodat de symptomen afnemen en de kans op nadelige gevolgen vermindert. Als de medicijnen worden gestopt, komt het virus weer terug. Er is geen standaard behandeling, de therapie moet voor elke patiënt individueel worden ingesteld. De behandeling hangt af van de mate van de leverontsteking, de hoeveelheid virus in het bloed en de mate van verbindweefseling van de lever. Er zijn

twee belangrijke vormen van therapie. Immunomodulatie en virusremmers. Bij immunomodulatie met Peg-interferon, wordt het afweersysteem van de patiënt gestimuleerd om de geïnfecteerde cellen te lijf te gaan. Virusremmers blokkeren de vermenigvuldiging van het virus met stoffen die lijken op de bouwsteentjes van het DNA (nucleoside- of nucleotide-analogen). Helaas reageert slechts een derde van de patiënten met hepatitis-B goed op de injecties met Peg-interferon en ontstaat bij langdurige behandeling met de nucleoside-analogen resistentie van het virus.

Er bestaan wel effectieve vaccins tegen hepatitis-B die mensen kunnen beschermen tegen

Ongeveer een kwart van de patiënten weet na infectie met HCV het virus zelf de baas te worden

een infectie. In het afgelopen decennium zijn de meeste Europese landen overgegaan tot algemene vaccinatie voor hepatitis-B, zoals de Wereldgezondheidsraad aanbeveelt. Nederland heeft niet gekozen voor deze algemene vaccinatie omdat het HBV hier zeer weinig voor komt (minder dan een half procent van de bevolking). Er zijn wel risicogroepen zoals harddrugsgebruikers, mensen met wisselende seksuele contacten, mensen uit risicoberoepen en migranten uit gebieden waar HBV wel veel voorkomt (waar meer dan 8 procent van de bevolking drager van het virus is). Nederland biedt mensen uit deze risicogroepen de mogelijk-

Nederland biedt risicogroepen, zoals intraveneuze drugsgebruikers, de mogelijkheid zich te laten vaccineren tegen hepatitis-B.



heid zich (soms) gratis te laten vaccineren. De GGD, SOA-poliklinieken en andere organisaties benaderen deze doelgroepen actief – de zogeheten *outreach*. Ook worden sinds 2003 kinderen gevaccineerd van wie één of beide ouders afkomstig zijn uit een gebied met veel HBV.

Hepatitis-C

Het virus dat hepatitis-C veroorzaakt, werd pas in 1989 ontdekt en aanvankelijk *non-A non-B hepatitis* genoemd. Het hepatitis-C virus (HCV) behoort, net als HAV, tot de groep van Flavivirussen met een enkele (positieve) streng RNA als genoom. Wereldwijd lijden meer dan 170 miljoen mensen aan chronische hepatitis-C. Elk jaar raken 3 tot 4 miljoen mensen geïnfecteerd, waarvan er zo'n 350.000 overlijden. Het aantal mensen met chronische hepatitis-C in Nederland wordt geschat op 60.000.

In Nederland is tot nu toe weinig bekend over het vóórkomen van HCV-infecties. In 2007 zijn diverse projecten gestart die zich richten op het verzamelen van epidemiologische gegevens en het opsporen van risicogroepen. Vooralsnog zijn dat mensen die intraveneuze drugs gebruiken of gebruikt hebben, hemofilie- en hemodialysepatiënten, mensen die vóór 1992 een bloedtransfusie kregen of zijn behandeld met bloedproducten – na die datum werd in Nederland het bloed gecontroleerd op HCV -, mensen die bepaalde ingrepen of medische behandelingen hebben ondergaan met onsteriele instrumenten, huisgenoten en partners van HCV-geïnfecteerden, kinderen van HCV-geïnfecteerde moeders en migranten uit gebieden waar veel hepatitis-C voorkomt. Inzicht in de epidemiologie van HCV infecties in Nederland is noodzakelijk om een betrouwbare schatting te kunnen maken van de omvang van hepatitis-C in de bevolking.

Een probleem bij het bestuderen van het natuurlijke verloop van een HCV infectie is dat de meerderheid van de hepatitis-C patiënten niet



Een belangrijke bron van besmetting met hepatitis-C is een transfusie met besmet bloed.

VRAAG 3

Tegen welke vormen van hepatitis bestaan vaccins?

is geïdentificeerd. Een acute HCV infectie komt vooral voor bij volwassenen, maar wordt zelden waargenomen. Want de symptomen zijn gering of de klachten zijn dermate aspecifiek dat ze bij veel aandoeningen zouden kunnen horen. Ernstige acute hepatitis is zeldzaam. Ongeveer een kwart van de patiënten weet na infectie met HCV het virus zelf de baas te worden. Driekwart ontwikkelt echter een chronische infectie. Ook een chronische HCV infectie geeft aspecifieke symptomen, soms alleen wat moeheid. De diagnose wordt dan ook vaak bij toeval gesteld. De incubatietijd tussen besmetting en de eerste symptomen is ongeveer twee maanden. Het bloed van de HCV-geïnfecteerde kan al na een week besmettelijk zijn voor anderen. De kans op overdracht van HCV tijdens de bevalling is kleiner dan 10 procent en afhankelijk van de hoeveelheid HCV in het bloed en een eventuele ook aanwezige infectie met HIV (co-infectie).

Bij een deel van de mensen die chronisch met HCV zijn geïnfecteerd, ontwikkelen zich langzaam maar zeker ziekteverschijnselen. In de loop van 10 tot 30 jaar ontstaat levercirrose bij 10 tot 20 procent van hen. Wie eenmaal levercirrose heeft, heeft elk jaar een kans van 1 tot 5 procent om leverkanker te krijgen. Cirrose en leverkanker als gevolg van een chronische HCV infectie zijn in Europa en de Verenigde Staten op dit moment de belangrijkste indicaties voor een levertransplantatie. De verwachting is dat leverkanker en sterfte door chronische HCV infecties de komende decennia zullen toenemen.

Er is geen vaccin of afweerstof die een infectie met HCV kan voorkomen. Acute hepatitis-C kan in veel gevallen succesvol worden behandeld met een therapie die het immuunsysteem van de patiënt stimuleert (door Peg-interferon). Bij bijna alle patiënten verdwijnt het virus. Ook bij chronische hepatitis-C wordt, net als bij hepatitis-B, Peg-interferon gegeven. Ook hier is het louter stimuleren van de afweer niet voldoende en moet de vermeerdering van het virus actief worden geremd. Dat kan bij HCV met ribavirine, waarvan wordt gedacht dat het invloed heeft op de eiwitsynthese en de vermenigvuldiging van het virus in de levercellen. Er zijn zes verschillende subtypen van het HCV (genotypen genoemd) en afhankelijk van het type geneest 45 tot 85 procent van de patiënten. Er is een nieuwe klasse van specifieke anti-HCV middelen (STAT-C) in ontwikkeling, waarvan veel wordt verwacht.

Hepatitis-D

Hepatitis-D kan niet zelfstandig voorkomen, maar ontstaat altijd in combinatie met hepatitis-B. Het hepatitis-D virus (HDV of Delta virus) heeft een heel klein stukje erfelijk materiaal (een circulair gedeeltelijk enkelstrengs en gedeeltelijk dubbelstrengs RNA). Wanneer het gezamenlijk met het HBV terecht komt in mensen ontstaat

Hepatitis: vaccinatie- en behandelingsmogelijkheden

hepatitis	vaccin beschikbaar	behandeling beschikbaar
A	ja	nee
B	ja	ja, virus onderdrukken
C	nee	ja
D	ja, HBV vaccin	indirect
E	nee	nee

een ernstiger vorm van hepatitis-B. Door deze ernstiger complicaties, zoals versnelde levercirrose bij acute HBV infecties en een grotere kans op leverkanker bij chronische hepatitis-B, is HDV het meest dodelijke van de hepatitisvirussen. In combinatie met HBV, leidt het virus tot een sterfte van 20 procent van de geïnfecteerde patiënten.

Levercirrose en leverkanker als gevolg van een chronische HCV infectie zijn de belangrijkste indicaties voor een levertransplantatie.



HDV is zeldzaam in West-Europa, Australië en Noord-Amerika en wordt daar vooral in verband gebracht met intraveneus drugsgebruik. HDV komt vaker voor in de landen rond de Middellandse Zee (Zuid-Italië, Turkije), in het Midden-Oosten, in Afrika ten zuiden van de Sahara en in het noorden van Latijns-Amerika. Geschat wordt dat van de 400 miljoen mensen die wereldwijd besmet zijn met hepatitis-B er 20 miljoen ook het hepatitis-D virus bij zich dragen.

Hepatitis-E

Hepatitis-E vertoont een aantal overeenkomsten met hepatitis-A. Het virus (HEV) behoort wel tot een andere groep virussen, de Hepevirussen, met ook een enkele (positieve) streng RNA. De besmettingsweg bij hepatitis-E is, net als bij HAV, meestal door het binnenkrijgen van met menselijke ontlasting besmet voedsel en water. Infecties met het hepatitis-E virus komen vaak voor in tropische landen. In Europa is HEV vrij zeldzaam en infecties hangen vooral samen met reizen naar tropische en subtropische gebieden. De laatste jaren zijn er in Nederland wel enkele gevallen van hepatitis-E geweest, zonder dat patiënten in tropische landen waren geweest. Wellicht heeft de besmetting met HEV daar via (varkens)vlees of vruchten plaatsgevonden. In tegenstelling tot hepatitis-A vindt overdracht van persoon naar persoon vrij zelden plaats.

In tropische landen kunnen huisdieren een reservoir voor het HEV zijn. Varkens zijn berucht, maar er is ook besmetting met HEV gemeld door het eten van wild zwijn en ongekookt herten-vlees. Mogelijk dragen ook kleinere zoogdieren als ratten het virus over. Vooral jongeren en volwassenen tussen 15 en 40 jaar worden getroffen door de symptomen van de ziekte die ook op die van hepatitis-A lijken. Ook kinderen raken geïnfecteerd door het virus, maar hebben er zelden last van. De incubatietijd kan vrij lang



Hepatitis-E kan worden overgebracht via het eten van rauw vlees van wilde zwijnen.

zijn en varieert van 2 tot 10 weken. Hepatitis-E gaat, net als hepatitis-A, meestal vanzelf over, hoewel de ziekte bij ongeveer 2 procent fataal is door een acuut en ernstig leverfalen. In het bijzonder lopen vrouwen in het laatste trimester van hun zwangerschap een groot risico op een ernstig verloop van een HEV-infectie. 20 procent van hen overlijdt zelfs aan hepatitis-E. Chronische infecties komen zelden voor, maar kunnen wel optreden bij patiënten met een verminderde weerstand. Er is een vaccin voor de preventie van hepatitis-E in ontwikkeling.

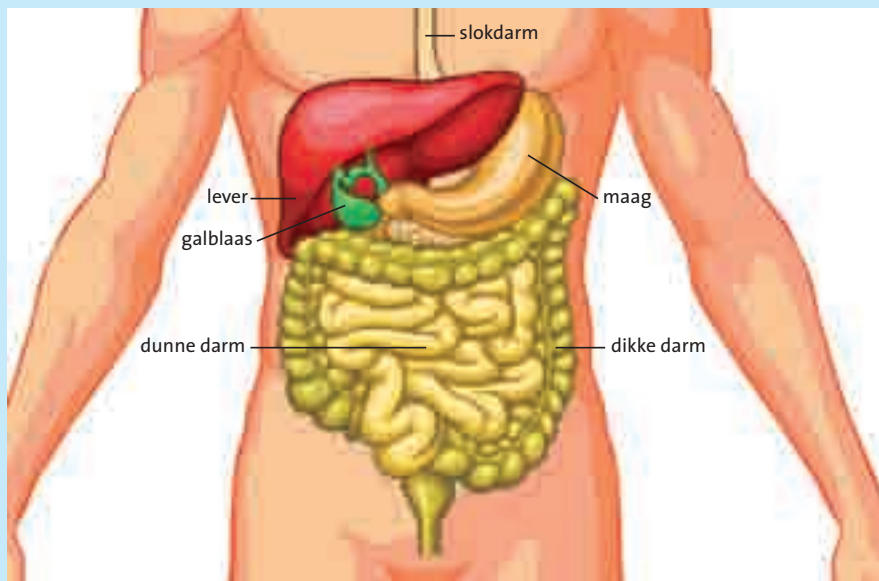
Hepatitis-F en G

Het hepatitis-F virus (HFV) blijkt niet te bestaan. In de jaren '90 ontdekten onderzoekers dat in de uitwerpselen van mensen met hepatitis die niet behoort tot de typen A, B, C of E, deeltjes zitten die hepatitis kunnen veroorzaken als ze worden ingespoten in de bloedbaan van rhesusapen. Ze noemden de deeltjes hepatitis-F virus of Toga virus. In vervolgstudies is het virus nooit aangetoond en HFV werd afgevoerd van de lijst van virussen die infectieuze hepatitis kunnen veroorzaken.

Het hepatitis-G virus (HGV) behoort, net als hepatitis-C virus, tot de Flavivirussen. Het werd in 1995 ontdekt gezamenlijk met een ander virus, het GB virus C (GBV-C) en leek een relatie te hebben met hepatitis. Nader onderzoek leerde dat er geen enkele menselijke ziekte aan het virus kan worden gekoppeld, ook al kan het virus menselijke cellen infecteren en zich erin vermenigvuldigen. Die menselijke cellen blijken niet zozeer levercellen te zijn, maar veeleer witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het immuunsysteem. Inmiddels denkt men dat GBV-C te maken heeft met HIV en zoekt men naar het effect van GBV-C op het immuunsysteem.

De lever

Prof. dr. Bart van Hoek



DE LEVER is een groot orgaan dat bij volwassenen ongeveer anderhalve kilo weegt en rechts bovenin de buikholte, half onder de ribben, ligt. De lever gebruikt wel twintig procent van de zuurstofbehoefte van het lichaam en speelt een belangrijke rol bij de aanmaak en afbraak van eiwitten, vetten en koolhydraten. Daarnaast haalt de lever (via het bloed) afvalstoffen uit het lichaam, breekt deze af en scheidt ze uit via de gal en de darmen. De lever helpt ook bij de afbraak van hormonen en oude rode bloedcellen en kan ook zelf rode bloedcellen maken. Het leverweefsel waarin dit gebeurt, en dat het grootste deel van de lever vormt, bestaat uit de zogenoemde hepatocyten. Daarnaast zijn er galgangen en bloedvaten, die zorg dragen voor de

aan- en afvoer van bloed en de afvoer van gal. Het bloed uit de darmen loopt direct via de poortader naar de lever, waar de lever de belangrijke voedingsstoffen en giftige stoffen eruit haalt.

Zonder lever kunnen mensen niet leven. Het orgaan is te vergelijken met een kleine chemische fabriek, waarin zeer veel processen plaatsvinden – wel 500 chemische reacties tegelijkertijd. De belangrijkste daarvan zijn het ombouwen, afgeven en opslaan van energierijke stoffen; de aanmaak van eiwitten, zoals voor de bloedstolling, en het omzetten van vitaminen; het onschadelijk maken van allerlei voor het lichaam giftige stoffen, zoals alcohol, geneesmiddelen en stoffen die met het voedsel binnenkomen; en de vorming van gal – een vloeistof die ervoor zorgt dat vetten in het voedsel kunnen worden verteerd en opgenomen. De lever is zo druk bezig dat de warmte die daarbij vrijkomt een belangrijke bijdrage levert aan het op temperatuur houden van het lichaam.

Een belangrijke rol van de lever is de verwerking van bilirubine. Deze bruingele kleurstof komt vrij bij de afbraak door de milt van de rode kleurstof (het hemoglobine) uit rode bloedcellen. Via de gal en de galblaas scheidt de lever die kleurstof uit in de twaalfvingerige darm. Wanneer de lever niet goed functioneert, is icterus, geelzucht (een gele verkleuring van de huid en het oogbindweefsel) een opvallend symptoom. Dat gebeurt vooral als ontstoken levercellen niet goed meer werken of wanneer de galkanaaltjes in de lever kapot gaan of buiten de lever verstopt raken. Het bilirubine wordt dan niet meer via de gal in de ontlasting uitgescheiden, maar wordt opgeslagen in het

lichaamswefsel. De ontlasting verliest dan z'n bruine kleur en wordt 'stopverfachtig', de urine wordt juist donker doordat de nieren meer bilirubine gaan uitscheiden.

De lever kan ziek worden door aangeboren afwijkingen, stofwisselingsziekten, virussen, bacteriën, medicijnen, kruiden, alcohol, auto-immuunziekten, verwondingen, trombose of tumoren. Virale hepatitis door de hepatitis-virussen is een van de leveraandoeningen. Er zijn patiënten die wel het virus bij zich dragen, maar slechts weinig ontstekingsverschijnselen hebben. Ook wisselen perioden met veel en weinig ontsteking elkaar vaak af. De ontsteking kan leiden tot levercirrose en gezwollen in de lever. Daarom is het belangrijk de hepatitis tot rust te brengen, bij voorkeur door de oorzaak van de ontsteking weg te nemen. Dus: stoppen met alcohol, verdachte medicijnen en kruiden of het weggagen of afremmen van het virus. In het bijzonder is de combinatie van hepatitis-C en alcohol erg slecht voor de lever. Is de hepatitis ontstaan door een auto-immunreactie, dan kan de op hol geslagen afweer tegen de eigen levercellen met ontstekingsremmende medicijnen worden onderdrukt. Bij hepatitis-C probeert men het virus geheel weg te krijgen. Bij hepatitis-B is de behandeling erop gericht de deling van het virus zover te onderdrukken dat de eigen afweer het virus de baas kan.

Behandeling en controle bij chronische hepatitis vinden vooral plaats in gespecialiseerde centra. Als er cirrose is en leverfalen optreedt, kan een levertransplantatie nodig zijn, dat doet men in

Leiden, Groningen en Rotterdam. De resultaten hiervan zijn tegenwoordig vrij goed – 80 procent van de patiënten leeft langer dan vijf jaar na de transplantatie. Bij hepatitis-C kan de terugkeer van het virus na de transplantatie een probleem zijn. Bij hepatitis-B kan dat met de huidige medicatie meestal worden voorkomen.

ANTWOORD 1


Door ophoping in het lichaam van de kleurstof bilirubine, een afbraakproduct van hemoglobine uit rode bloedcellen. Bij hepatitis is opname van bilirubine uit bloed en uitscheiding verstoord.

ANTWOORD 2

Een acute hepatitis geeft alleen direct na infectie van het virus ziekteverschijnselen. Bij een chronische ontsteking sluimert het virus en ontstaat er later ziekte.

ANTWOORD 3

Tegen hepatitis-A en B.

A close-up photograph of two hands shaking. The hand on the left is light-skinned, and the hand on the right is dark-skinned. The dark-skinned hand is wearing a black wristband and a colorful rainbow bracelet. The background is blurred, suggesting an outdoor setting.

Weinig mensen realiseren zich dat je ook binnen het gezin met HBV kan worden besmet als de verschillende gezinsleden kleine wondjes hebben of ze gezamenlijk een tondeuse of nagelschaartje gebruiken.

Besmetting langs diverse wegen

Drs. Susan Hahné
Dr. Irene Veldhuijzen

DE VIRUSSEN die hepatitis veroorzaken, zijn zeer divers wat hun manier van overdracht van de ene persoon op de andere betreft. Van ‘kont-tot-mond’ bijvoorbeeld, is een bekende besmettingsroute bij hepatitis-A. Onbeschermd seks, en het delen van injectienaalden en scheermesjes kan een route bij andere hepatitisvirussen zijn. Wellicht, zoals bij hepatitis-E, is het mogelijk om besmet te worden door dieren – misschien varkens. En dat terwijl altijd is gedacht dat de menselijke hepatitisvirussen ook echt alleen bij mensen voorkomen. Duidelijk is dat de westerse wereld, en zeker Nederland, een eiland is in een oceaan van hepatitisvirussen. Hoe lang dat zo zal blijven, is de vraag, gezien de toenemende globalisering.

Van kont-tot-mond tot bloed-bloedcontact

De virussen die hepatitis-A, B en C veroorzaken, komen alleen voor bij mensen. Ze worden op verschillende manieren overgedragen van mens op mens. In hun besmettelijke periode scheiden patiënten het hepatitis-A virus uit in de ontlasting. De overdracht van het virus gaat vervolgens

door *fecaal-oraal* contact: het virus komt vanuit de ontlasting via de mond het lichaam binnen. Dat kan op een directe manier, bijvoorbeeld doordat na een bezoek aan de toilet kleine deeltjes ontlasting op de handen achterblijven. Die deeltjes kunnen dan weer, bijvoorbeeld via de deurknop of het handen geven, de mond van een nog niet besmet persoon bereiken. Een besmetting kan ook indirect plaats vinden, zoals door het drinken van water of het eten van voedsel dat verontreinigd is met ontlasting. Ook ziekten als cholera, tyfus en polio worden op deze manier overgedragen van mens op mens.

Het hepatitis-B virus volgt een andere weg. Dat virus komt bij een infectie niet terecht in de ontlasting, maar in het bloed en andere lichaamsvloeistoffen van de besmette persoon, zoals vaginaal vocht of sperma. Het hepatitis-B virus wordt vervolgens van de ene persoon op de andere overgedragen als de besmette lichaamsvloeistof het niet-besmette lichaam binnenkomt via de slijmvliezen of beschadigde huid. Ook via direct bloed-bloedcontact kan hepatitis-B worden doorgegeven, evenals door onbeschermd seksueel contact en via besmette voorwerpen waaraan je je prikt. Een besmetting kan dus optreden door een injectie met een besmette naald, maar ook door het



Tijdens het geven van borstvoeding kunnen moeders via tepelkloofjes hun baby besmetten met hepatitis.

Via tepelkloofjes kan een baby tijdens de borstvoeding besmet raken met hepatitis-B

zetten van een tatoeage of piercing met niet goed gereinigde instrumenten. In alle situaties waarin kans is op bloed-bloedcontact is het dus oppassen.

Tondeuse en nagelschaartje

Weinig mensen realiseren zich dat je ook binnen het gezin kan worden besmet met HBV. Bijvoorbeeld als de verschillende gezinsleden kleine wondjes hebben of als ze gezamenlijk een tondeuse of nagelschaartje gebruiken. HBV kan goed tegen uitdroging, verhitting en ontsmettingsmiddelen, waardoor het besmettingsgevaar lang blijft bestaan.

Een transfusie met besmet bloed is ook een geregeld voorkomende manier waarop het hepatitis-B virus wordt doorgegeven. Geïnfecteerde moeders

kunnen hun kinderen besmetten tijdens of na de geboorte en bij de borstvoeding als zij tepelkloofjes hebben. Besmetting rond de geboorte is extra vervelend omdat jonge kinderen na infectie bijna altijd drager van het virus worden.

De manier waarop het hepatitis-B virus wordt overgedragen lijkt op die van HIV, het aidsvirus, maar het virus is 10 tot 100 keer besmettelijker. De besmettelijkheid van hepatitis-B hangt af van de hoeveelheid virus die in het lichaam zit. Hoe meer virus, hoe sneller iemand het virus op anderen overdraagt. Er zijn zelfs mensen die een extreem hoge hoeveelheid hepatitis-B virus in hun lichaam hebben en bij wie de deeltjes ook in hun speeksel en zweet zitten. De daadwerkelijke overdracht van de ene op de andere persoon via speeksel of zweet is echter zeldzaam.

Ook het hepatitis-C virus verspreidt zich via het bloed. Het HCV komt echter niet voor in speeksel, urine, ontlasting of andere lichaamsvloeistoffen, tenzij deze met bloed zijn verontreinigd. Ook is de kans heel klein dat HCV wordt overgedragen van moeder op kind. Het hepatitis-C virus wordt voornamelijk overgedragen via bloed-bloed contact, bijvoorbeeld bij bloedtransfusies en medische handelingen met een onhygiënisch gebruik van naalden. Net als hepatitis-B kan hepatitis-C ook worden overgedragen als drugsgebruikers hun naalden met elkaar delen.

Zeer ongelijke verdeling over de aarde

Hepatitis-A, B en C komen overal voor. Er zijn echter wel grote verschillen tussen landen wat betreft het deel van de bevolking dat is besmet. Tot rond de Tweede Wereldoorlog, en in elk geval voor het aanleggen van goede riolering, werd bijna iedereen, overal ter wereld, al op kinderleeftijd besmet met het hepatitis-A virus. Tegenwoordig is dat alleen het geval in landen met slechte sanitaire

Hepatitis surveillance

Nederland kent een landelijk surveillance systeem (OSIRIS) om nieuwe besmettingen met hepatitis-B en C in de gaten te houden. Alle nieuwe acute en chronische hepatitis-B en alle acute hepatitis-C infecties dienen gemeld te worden bij de GGD. Die voert ze in OSIRIS, een landelijk databestand dat wordt beheerd door het Rijksinstituut voor

Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Doordat niet alle acute infecties met ziekteverschijnselen gepaard gaan en ook chronische infecties vaak pas in een laat stadium worden ontdekt, is het aannemelijk dat er minder hepatitisinfecties worden gemeld dan er in werkelijkheid zijn. Ook zullen niet alle gevonden infecties gemeld worden. Toch is het melden zeer

zinnig. Sinds 2004 is deze surveillance gekoppeld aan een databestand met de genetische eigenschappen van de virussen waarmee een groot deel van de mensen met een acute hepatitis zijn geïnfecteerd. Dit biedt veel inzicht in de overdracht van hepatitis-B en het reilen en zeilen van verschillende virusstammen door de jaren heen en inzicht in de diverse

netwerken van virusoverdracht en risicogroepen. Modellen die met deze gegevens kunnen worden gemaakt, geven inzicht in de genetische diversiteit van het virus gedurende langere tijd. Dat geeft weer informatie over hoe het virus zich verspreidt binnen een bepaalde bevolkingsgroep en of het risicogedrag binnen die populatie verandert.

VRAAG 1

Wat is het belangrijkste verschil tussen hepatitis-A en hepatitis-B en C?

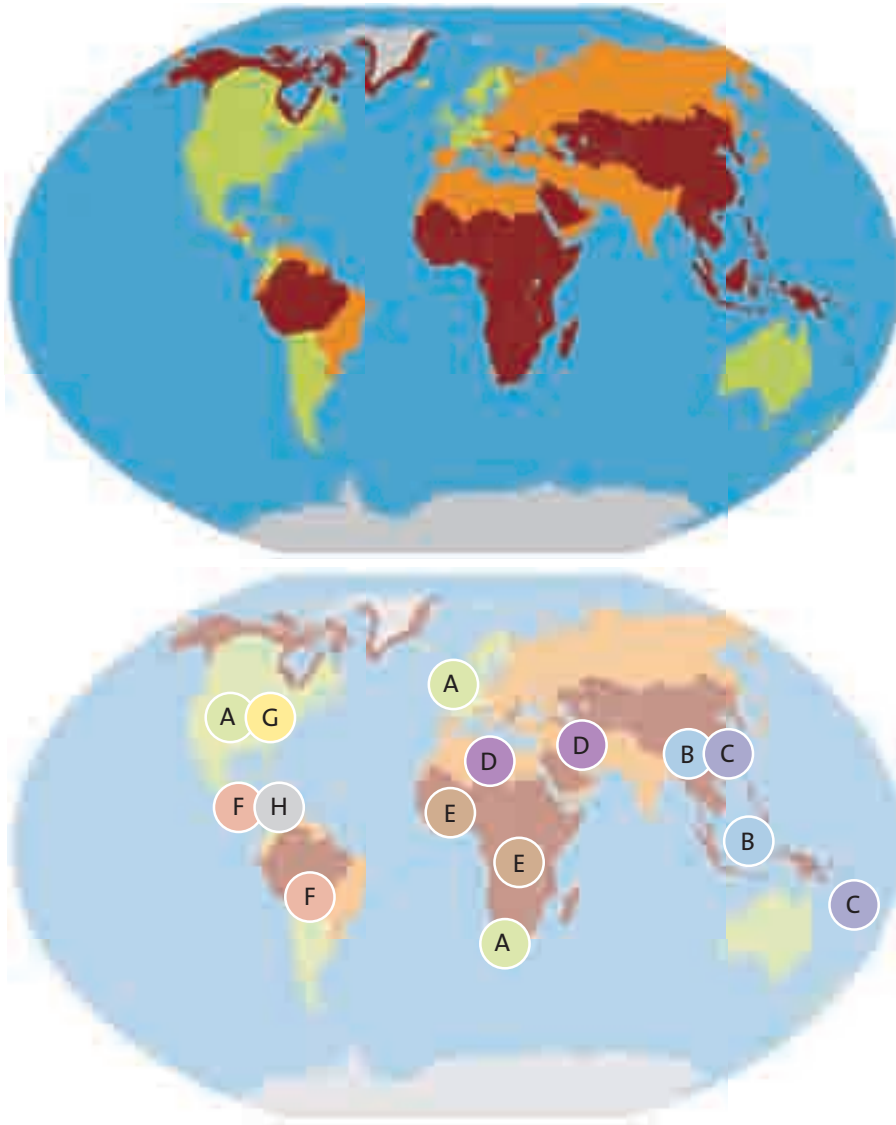
voorzieningen. De besmetting van drinkwater en voedsel met menselijke ontlasting en de directe overdracht van uitwerpselen naar de mond, zijn immers de belangrijkste routes voor besmetting. In feite zijn zulke besmettingen zeer talrijk in de meeste landen, behalve in Noord-Amerika, Japan, Australië, Nieuw-Zeeland en West-Europa. Sinds de hygiënische omstandigheden in de Westerse wereld sterk zijn verbeterd, komt hepatitis-A daar nog maar zelden voor.

Voor hepatitis-B liggen de zaken anders. Wat HBV betreft, kan de wereld ingedeeld worden in drie zones: landen waar minder dan 2 procent van de inwoners het virus bij zich draagt (de laag-endemische landen), landen waar dit geldt voor 2 tot 8 procent (de medium-endemische landen) en landen waar 8 procent of meer van de inwoners het virus bij zich draagt (de hoog-endemische landen). In landen waar veel hepatitis-B voorkomt, is de belangrijkste oorzaak van besmetting vaak



Wereldwijde verdeling van het voorkomen van het hepatitis A-virus. Alleen de Verenigde Staten, Canada, West-Europa, Japan, Australië en Nieuw-Zeeland kennen een laag risico voor hepatitis A (lichtgroen). In de rest van de wereld is dat middelmatig of hoog (donkerrood).

Bron: WHO, 2008; © JvdB



Boven: Wereldwijde verdeling van het voorkomen van het hepatitis B-virus. Lichtgroen: laag risico; oranje: middelmatig risico; donkerrood: hoog risico.

Onder: In verschillende delen van de wereld komen verschillende typen van het hepatitis B-virus voor.

Bron: USCIS, 2005; © JvdB

de overdracht van het virus van moeder op kind of overdracht door huishoudelijk contact: het gemeenschappelijke gebruik van voorwerpen die bloedinkjes kunnen veroorzaken, zoals scheermesjes en tandenborstels. In landen met weinig hepatitis-B, is seksuele overdracht een belangrijke besmettingsroute.

Ook hepatitis-C komt wereldwijd voor. Er is echter een minder duidelijk patroon dan bij hepatitis-B aan te wijzen van landen waar HCV veel en weinig voorkomt. Het bekendste voorbeeld van een land met veel hepatitis-C is Egypte. Daar is bijna een kwart van de inwoners besmet, ontstaan door de behandeling van bilharzia (zie kader pagina 43). Ook in andere landen waar hepatitis-C veel voorkomt ligt de oorzaak van de besmetting vaak in onhygiënisch (medisch) handelen.

Voor hepatitis-B en C geldt dat er ook binnen landen grote verschillen tussen de mate van besmetting van verschillende bevolkingsgroepen. Het risico van besmetting hangt bijvoorbeeld af van iemands geboorteland. Mensen die zijn geboren in landen waar hepatitis-B of C vaak voorkomt, hebben deze infecties ook vaker. Daarnaast hangt de kans op besmetting ook af van iemands gedrag. Zo komen in Nederland hepatitis-B en C relatief vaak voor bij drugsgebruikers (vanwege het gebruik van niet-steriele naalden), hepatitis-B bij homoseksuele mannen (vanwege het relatief grote aantal sekspartners en onbeschermd seks) en bij personen die veel reizen naar gebieden waar hepatitis veel voorkomt.

Hepatitis in Nederland

Vergeleken met andere landen komen infecties met hepatitis-A, B en C in Nederland weinig voor. Voor hepatitis-A geldt bovendien dat het aantal nieuwe besmettingen sinds het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw is afgenomen. Op dit moment worden er jaarlijks zo'n 250 gevallen van acute hepatitis-A gemeld bij de GGD. Ongeveer



Boven: Wereldwijde verdeling van het voorkomen van het hepatitis C-virus. Lichtgroen: minder dan 1,0%; geel: 1,0-1,9%; oranje: 2,0-2,9%; donkerrood: 3% of meer.

Onder: In verschillende delen van de wereld komen verschillende typen van het hepatitis C-virus voor.

Bron: Shepard et al. Lancet Infectious Diseases 2005; © JvdB

de helft van de mensen liep de infectie op in het buitenland. Ook het aantal nieuwe (acute) besmettingen met het hepatitis-B virus is in Nederland de afgelopen jaren afgenomen. Van zo'n 300 nieuwe meldingen in 2004 tot 200 in 2008. Een derde van de nieuwe hepatitis-B infecties ontstaat door homoseksueel contact tussen mannen; een kwart door heteroseksueel contact. Van een kwart van de patiënten is onduidelijk hoe ze het virus opgelopen hebben en bij de overige gevallen was er een ander infectierisico. Voor hepatitis-C is het aantal nieuwe infecties lastig in te schatten omdat een infectie meestal zonder symptomen verloopt. Er bestaat in Nederland wel een meldingsplicht voor acute hepatitis-C. Op grond daarvan worden elk jaar zo'n 50 nieuwe besmettingen gemeld.

Hepatitis-B en C kunnen chronisch worden, waardoor mensen het virus lange tijd bij zich dragen. Daardoor levert onderzoek naar het aantal inwoners met HBV en HCV ook informatie over het voorkomen van deze vormen van hepatitis. Zowel het hepatitis-B virus als het hepatitis-C virus komt relatief weinig voor in Nederland. De zogenoemde prevalentie van chronische besmettingen is 0,1-0,3 procent, dus één tot drie personen op elke 1.000 inwoners. Dit betekent dat er in Nederland maximaal 100.000 dragers van hepatitis-B of C zijn. Voor hepatitis-B en C geldt dat het grootste gedeelte van de mensen die ermee zijn besmet, behoren tot de migranten en dat zij de infectie hebben opgelopen in het land van herkomst voordat ze naar Nederland migreerden. Bij de patiënten met acute hepatitis-B moeten ook de nieuw gevonden chronische dragers van HBV worden gemeld in het kader van de Wet publieke gezondheid. Jaarlijks zijn dat er 1.600-1.700. Voor chronische hepatitis-C bestaat geen meldingsplicht.

Bestrijding van virussen

Voor de bestrijding van infecties met hepatitis-A, B, en C worden in Nederland verschillende mid-

VRAAG 2

Waarom komt er relatief veel hepatitis-C voor in Egypte?

VRAAG 3

Hoe kan worden voorkomen dat pasgeboren baby's hepatitis-B van hun moeder krijgen?

Uitbraken van hepatitis-B

De GGDen in Nederland zijn verantwoordelijk voor het bestrijden van uitbraken van infectieziekten in instellingen waar kwetsbare groepen verblijven. Gelukkig is hepatitis-B tijdens normaal menselijk contact niet besmettelijk en zijn er in Nederland weinig mensen die het virus bij zich dragen. Toch vinden er zo nu en dan uitbraken van hepatitis-B plaats. Deze uitbraken spelen zich vooral af binnen de gezondheidszorg. Daar is het risico op bloed-bloed contact het grootst. Zo waren er uitbraken die ontstonden door gemeenschappelijk gebruik van prikpenningen in bejaardeninstellingen bij patiënten met suikerziekte. Een bekende gedocumenteerde uitbraak met hepatitis-B is een incident waarbij een chirurg diverse personen besmette. Er kan winst worden behaald door het ontwikkelen van veiliger systemen om capillair bloed (uit de vinger-top) van patiënten met



Gezondheidswerkers, zoals chirurgen, kunnen ook risicovormers zijn bij de overdracht van hepatitis.

suikerziekte te verkrijgen voor onderzoek van hun bloedglucose. Maar bloedafname blijft mensenwerk en daarom is het noodzaak altijd zo hygiënisch mogelijk te werken.

Het is belangrijk dat mensen in de gezondheidszorg worden gevaccineerd tegen hepatitis-B. Dat is ook het beleid in Nederland. Er is een onderscheid tussen risicoploers en risicovormers.

Voor mensen die risico lopen, vereist de Arbeidsomstandighedenwet dat werkgevers hun werknemers beschermen tegen bepaalde beroepsrisico's, waaronder hepatitis-B. Ook is er een richtlijn die beschrijft hoe moet worden omgegaan met risicovormers. Dat zijn gezondheidswerkers die een risico vormen om, als zij met hepatitis besmet zouden zijn, het virus over

te dragen op patiënten. Door deze richtlijnen na te leven en vanwege de manier waarop het HBV wordt overgedragen (via bloed) is in Nederland de kans op een (grote) uitbraak van het hepatitis-B virus gering.

Drs. Henk Visser

delen ingezet. Om besmetting met hepatitis-A te voorkomen wordt reizigers geadviseerd zich te laten vaccineren als ze naar een land gaan waar hepatitis-A heerst. Hiervoor kunnen vakantiegangers terecht bij de GGD, de huisarts of bij *Travel Clinics*. Kinderen die één of twee ouders hebben die geboren zijn in een land met veel hepatitis-B komen in aanmerking voor vaccinatie tegen hepatitis-B in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma. Dat geldt ook voor kinderen met het syndroom van Down (omdat hun immuunsysteem vaak minder goed werkt) en kinderen van wie de moeder drager is van het hepatitis-B virus. Om te weten of een zwangere vrouw draagster is van HBV is sinds 1989 een test opgenomen in de zwangerschapsscreening die de verloskundige uitvoert als vrouwen 9 tot 12 weken zwanger zijn.

Baby's van vrouwen die draagster zijn, krijgen direct na de geboorte hepatitis-B-immunoglobulinen. Naast deze kant-en-klare antistoffen tegen het virus, krijgen ze ook direct een hepatitis-B-vaccinatie van de arts of verloskundige die bij de bevalling is. Als deze kinderen 2, 3, 4 en 11 maanden oud zijn, krijgen ze het DKTP-Hib-HepB-vaccin. Dit combinatie-vaccin beschermt tegen zes gevaarlijke infectieziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, polio, Hib-ziekten (hersenvliesontsteking) en hepatitis-B. Ook kinderen van wie één van de ouders uit een land komt waar veel hepatitis-B voorkomt, krijgen deze gecombineerde vaccinatie.

Daarnaast zijn er vaccinatieprogramma's voor speciale risicogroepen zoals homoseksuelen met wisselende contacten en voor prostituees. Verder wordt het advies zich te laten vaccineren gegeven aan mensen die meer dan drie maanden zullen verblijven in gebieden met veel hepatitis, aan mensen die werken in de gezondheidszorg of die via hun werk het risico lopen met bloed in contact te komen. Bijvoorbeeld verpleegkundigen en verzorgenden, analisten in medische laboratoria,



schoonmaakpersoneel in ziekenhuizen, fysiotherapeuten, pedicures, tandartsen en mondhygiënisten. Om de verspreiding van hepatitis-C te voorkomen, worden aan drugsgebruikers schone spuiten uitgedeeld via de drugshulpverlening. Ook wordt in Nederland al het transfusiebloed sinds begin jaren '70 getest op hepatitis-B en sinds 1992 op hepatitis-C. Dit om de overdracht van de virussen via besmet bloed te voorkomen.

Voor prostituees heeft Nederland een speciaal vaccinatieprogramma tegen hepatitis-B.

Besmet door een blokfluit (of toch ni

Drs. Harm Menger



Overdracht van bloed van de ene mens naar de andere – hoe weinig dat ook is – kan besmetting met hepatitis veroorzaken.

IN DE herfst van 2005 ontving de GGD Westfriesland in Hoorn een melding van een ruim 60-jarige autochtoon-Nederlandse man met een acute hepatitis-B infectie. De belangrijkste taak van de GGD is dan het opsporen van de bron van die besmetting. Dat iemand een acute hepatitis-B doormaakt, betekent immers dat de patiënt op enigerlei wijze contact heeft (gehad) met een besmettelijke persoon. Het voeren van gesprekken met de patiënt is in de praktijk de enige manier om zo'n bron te ontdekken. Daarbij hebben de GGD-medewerkers wel enige voorkeuren. Zo is seksueel contact de voornaamste oorzaak

van besmetting bij autochtone Nederlanders en voor Nederlandse mannen is dat vooral seks met mannen.

Niet iedere patiënt met een acute hepatitis-B is bereid zijn seksuele activiteiten aan een GGD-medewerker op te biechten. Dat leek ook het geval bij deze patiënt. Hij was weduwnaar en had nog niet zo lang verkering met een autochtoon-Nederlandse vrouw. Maar hij ontkende dat hij met haar – of met wie dan ook – intiem contact had gehad in de afgelopen maanden. De huisarts van het stel was er, zodra hij de uitslag van de man had binnengekregen, zonder meer van uit gegaan dat ze al wél intiem contact hadden gehad. Hij liet spoorslags de vrouw onderzoeken en ook zij bleek een besmettelijke vorm van hepatitis-B te hebben.

Deze uitslag was zeer verrassend, want hepatitis-B wordt zelden gevonden bij autochtoon-Nederlandse vrouwen van deze leeftijd. Bovendien bleef het stel ontkennen intiem contact te hebben gehad. Hoe heeft deze vrouw de man dan besmet en hoe heeft zij zelf haar besmetting opgelopen? Enige tijd later herinnerde de man zich het volgende. Hij lijdt aan suikerziekte en onderzoekt regelmatig zijn bloedsuikergehalte met een vingerprikje. Op een dag, zo'n drie maanden voordat hij ziek werd, was hij op het idee gekomen om ook zijn vriendin te onderzoeken. Hij zette eerst bij haar een vingerprikje en had daarna met hetzelfde naaldje zichzelf geprikt. Deze wijze van overdracht is maar al te bekend. We weten dat onzorgvuldig gebruik van naalden, zoals voor medisch gebruik, tatoeages of piercings, en ander medisch gereedschap tot besmetting kan leiden. Bij iedere hande-

ling waarbij bloed wordt overgedragen van de ene mens naar de andere – hoe weinig dat ook is – kan besmetting optreden.

Adoptiekind

Voor de manier waarop de vrouw met HBV besmet is geraakt, heeft de GGD ook een verklaring gevonden. De vrouw vertelde dat ze af een toe een logeetje op bezoek had, een meisje van buitenlandse afkomst dat door een Nederlands gezin is geadopteerd. Zij wist dat dit meisje hepatitis-B had en ze wist ook dat ze daar voorzichtig mee moest omgaan. Toch heeft er besmetting plaatsgevonden.

Aanvankelijk leek het erop dat de vrouw besmet was geraakt door het gezamenlijke gebruik van een blokfluit, want de vrouw gaf het meisje blokfluitles. Het hepatitis-B virus kan in speeksel voorkomen, zeker bij mensen die zeer besmettelijk zijn. Maar nooit is aangetoond dat uitsluitend door overdracht van speeksel een besmetting is veroorzaakt. Dat is ook in dit bijzondere geval niet aangetoond. Een tandenborstel lijkt waarschijnlijker. Het meisje heeft mogelijk op een avond de verkeerde tandenborstel gepakt. Van tandenborstels is bekend dat ze besmetting kunnen veroorzaken, aan de haren van een tandenborstel kunnen minieme hoeveelheden bloed van bloedend tandvles blijven plakken.

Voor autochtone Nederlanders is seksuele en in het bijzonder homoseksuele overdracht de voornaamste besmettingswijze van hepatitis-B. In delen van de wereld waar hepatitis-B veel meer voorkomt dan in Nederland, zoals Zuidoost-Azië en Afrika ten zuiden van de Sahara, is de verticale

overdracht van het virus van moeder op kind veel belangrijker dan de seksuele overdracht. GGD-artsen zullen aan allochtone mensen met een chronische hepatitis-B dan ook niet snel de vraag stellen ‘vertelt u eens over uw (homo)seksuele contacten van de afgelopen maanden’. In plaats daarvan zullen ze vragen ‘weet u van hepatitis-B in uw familie?’

Besmet met hepatitis... en dan!

Piet Legerstee

'BIJ TOEVAL werd bij mij hepatitis-B geconstateerd na een zenuwoperatie aan mijn rechterpols. Na die operatie, in 1989, kreeg ik last in mijn rechter zijde, waarna de internist besloot bloed te prikken om te kijken wat er aan de hand was. Geschrokken van de uitslagen, besloot hij tot verder onderzoek. Daaruit bleek dat ik een ernstig aangetaste lever ten gevolge van chronische hepatitis-B had. Deze vorm was onbehandelbaar en mijn gezin en ik moesten rekening houden met een spoedig einde!

Ik had al wel langer last gehad van een alsmaar erger wordende vermoeidheid. De specialist die

dat had onderzocht, concludeerde toen dat dit een psychosomatische reden moest hebben omdat hij geen andere oorzaak kon vinden. Ik zag er gezond uit en was niet geel. Daarom zag de specialist ook geen indicatie om mijn bloed te testen op leverwaarden. Door deze diagnose en de steeds erger wordende vermoeidheid ontstond bij mij het beeld dat ik wellicht kanker had, maar dat men dit voor mij verzwegen. Functioneren, zowel in de maatschappij als binnen het gezin, werd bijna onmogelijk.

Begin 1991 ontdekte ik via internet een specialist in het UMC Utrecht, die patiënten met mijn



leverdiagnose behandelde met interferon. Ik heb mij direct bij hem gemeld en mocht meedoen aan een kuur, hoewel de waarheid mij gebiedt te vertellen dat mijn lever daarvoor eigenlijk al te zeer was beschadigd. Tijdens de behandeling stopte mijn lever er dan ook acuut mee, waardoor ik een enorme vochtophoping in mijn buik kreeg. Ik werd onmiddellijk opgenomen en men heeft mijn lever toch weer aan het werk gekregen, waarna de behandeling met succes werd voortgezet.

In 1996 kwam het virus in gemuteerde vorm terug. Een nieuwe behandeling bleek niet mogelijk. In rap tempo ging mijn gezondheid achteruit en in mei 2001 kwam ik bij het Rotterdamse Erasmus MC op de wachtlijst voor een levertransplantatie. Op 22 mei 2002 werd ik, meer dood dan levend, getransplanteerd. De specialisten zijn ruim 13 uur bezig geweest en moesten mij vlak daarna opnieuw 6 uur lang opereren om problemen met de galwegen te verhelpen. Bijna vier maanden lang ben ik opgenomen geweest voor ik voldoende was hersteld.

Nu gaat het redelijk goed met mij. De nieuwe lever werkte van het begin af aan uitstekend. Het virus wordt onder controle gehouden door de HBV-remmer adefovir en met een vierwekelijkse injectie met immuunglobuline. Daarnaast slik ik natuurlijk medicijnen tegen mogelijke afstoting van de nieuwe lever. Die zijn nogal toxisch, waardoor ik nu huidkanker en beschadigingen aan de zenuwen in mijn voeten heb. Maar het belangrijkste voor mij en mijn gezin is dat ik nog leef. Inmiddels acht jaar na transplantatie en ruim twintig jaar na de ontdekking van mijn hepatitis!



Bij Piet Legerstee werd in 1989 hepatitis-B geconstateerd.

ANTWOORD 1

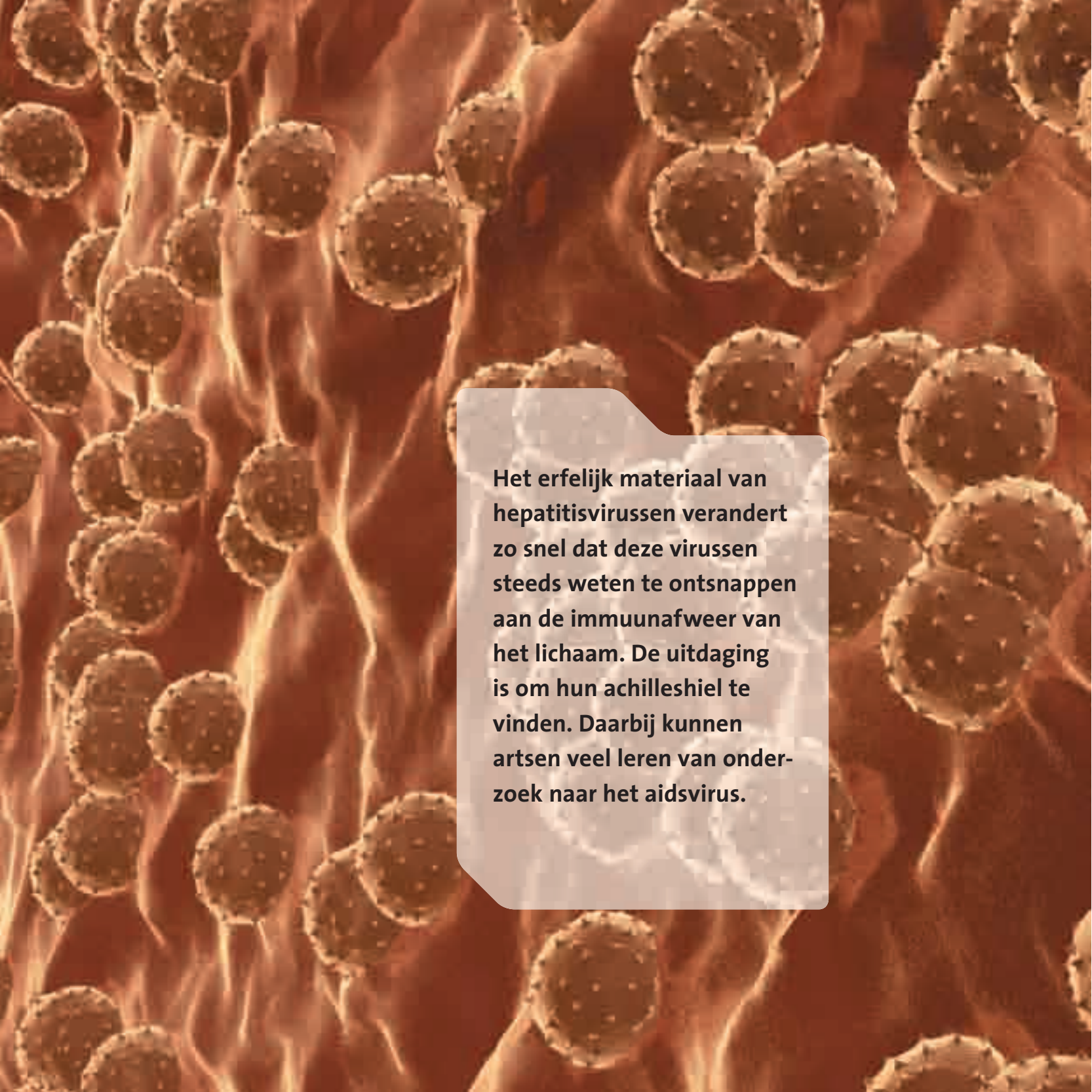
Hepatitis-A wordt via ontlasting overgedragen, hepatitis-B en C via bloed en (soms) andere lichaamsvloeistoffen.

ANTWOORD 2

Door campagnes tegen bilharzia in de jaren '80. Toen zijn veel mensen met besmette naalden geïnjecteerd.

ANTWOORD 3

Door de baby vlak na de geboorte passief te vaccineren, gevolgd door actieve vaccinatie in de eerste week en 2, 3, 4 en 11 maanden na de geboorte.

The background of the image is a microscopic view of numerous spherical hepatitis virus particles. These particles are densely packed and appear as small, dark, textured spheres with a slightly irregular surface. They are set against a warm, orange-brown background that has a fibrous or cellular texture, suggesting a biological environment. The lighting is soft, highlighting the three-dimensional nature of the virus particles.

Het erfelijk materiaal van hepatitisvirussen verandert zo snel dat deze virussen steeds weten te ontsnappen aan de immuunafweer van het lichaam. De uitdaging is om hun achilleshiel te vinden. Daarbij kunnen artsen veel leren van onderzoek naar het aidsvirus.

3

Virussen als ontsnappings- kunstenaars

Schematische weergave
van het hepatitisvirus.

ENKELE DUIZENDEN jaren geleden werd in China al melding gemaakt van geelzucht en ook paus Zacharias schreef in het jaar 751 aan de heilige Bonifatius dat sommige vormen van geelzucht besmettelijk zijn en dat het daarom verstandig is zieken af te zonderen van gezonden. Maar het hepatitis-B virus is aanzienlijk ouder dan een paar duizend jaar. Virussen zijn bijna net zo oud als het leven zelf en zo veranderlijk als het weer. Heel slim weten ze de gastheercellen volledig naar hun hand te zetten en steeds opnieuw te ontsnappen aan de afweer daarvan. Ook als onderzoekers nieuwe wapens in de strijd werpen, weten de aalgladde virussen te ontsnappen.

Virussen, zo oud als het leven

Prof. dr. Louis Kroes
Dr. Greet Boland

Virussen zijn erg klein – er passen er tienduizenden op het puntje van een letter i. Ook is hun structuur eenvoudig. Een virusdeeltje bestaat uit een stukje erfelijk materiaal (DNA of RNA) met daar omheen een eiwitmantel (de capside) die vaak een kenmerkende vorm heeft. Sommige virussen hebben ook nog een mantel die alles

omhult (de envelop). Met deze structuur kunnen ze iets bijzonders doen, namelijk een levende cel binnendringen en die cel naar hun hand zetten om nieuwe virusdeeltjes te maken. Die deeltjes komen dan vrij, infecteren weer een nieuwe cel en zo gaat dat voort. Van bijna alle virussen is bekend hoe ze dit doen.

De eiwitmoleculen van een virus bepalen wat er gebeurt. De code om viruseiwitten te bouwen ligt vast in het DNA of RNA van het virus. Deze bepaalt ook hoe de cel gebruikt gaat worden om nieuwe virusdeeltjes te maken als het virus eenmaal is binnengedrongen. Het capside beschermt het virus-genoom en tegelijkertijd bepalen de capside-eiwitten welke cellen door het virus kunnen worden geïnfecteerd. Zonder een levende cel kan een virus niets en betekent het ook niets. Een virus is dus geen zelfstandige levensvorm, het kan alleen 'leven' door levende cellen te infecteren. Een virus is namelijk volledig afhankelijk van de benodigde machinerie en faciliteiten die een cel biedt, zoals aminozuren, energie, ribosomen (eiwitfabriekjes) en het endoplasmatisch reticulum (de werkplaats en transportafdeling van een cel).

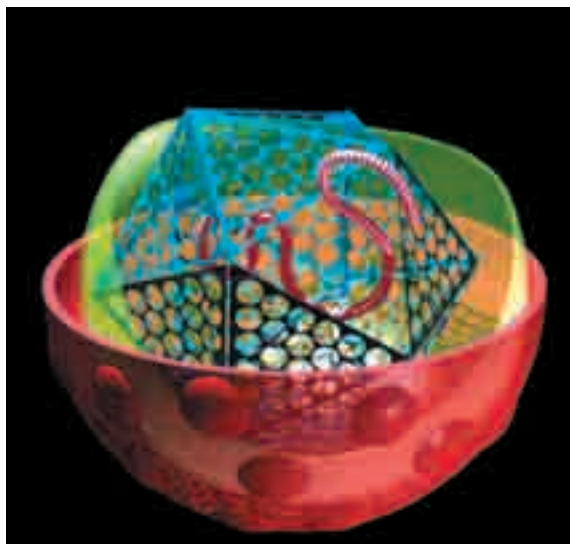
3000 miljoen jaar geleden

Virussen zijn dus zeer nauw verbonden met

het leven zelf en hun ontstaan moet daar ook mee samenhangen. Wat wij *leven* noemen, zijn allemaal uitingen van eenzelfde uniek systeem, dat in staat is om een zeer complexe structuur van materie in stand te houden. Dat leven bestaat al heel lang. De aarde is waarschijnlijk zo'n 4,5 miljard jaar (4.500 miljoen jaar) oud en de eerste fossiele resten van bacteriën dateren van zo'n 3.000 tot 3.500 miljoen jaar geleden. Vanuit die eerste eenvoudige cellen (prokaryoten, cellen zonder kern) evolueerden cellen met een meer ingewikkelde structuur (eukaryoten, cellen met een kern), die nog later meercellige organismen gingen vormen. Er zijn geen 'fossiele resten' van virussen.

Over hoe virussen zijn ontstaan, bestaan slechts theorieën. Waren virussen ooit kleine zelfstandige cellen, die zijn gaan parasiteren op andere cellen en hebben ze daarbij de genen die zij niet meer nodig hadden, verloren, tot alleen de hoogst noodzakelijke overbleven? Deze opvatting heet de *regressietheorie*. Of zijn virussen ontstaan uit cellen waarvan stukken DNA of RNA van bepaalde genen 'voor zichzelf begonnen'? Geen gekke gedachte,

Schematische weergave van een virus met in de kern het erfelijk materiaal (RNA of DNA) en daaromheen de eiwitmantel (blauw) en de envelop (groen).



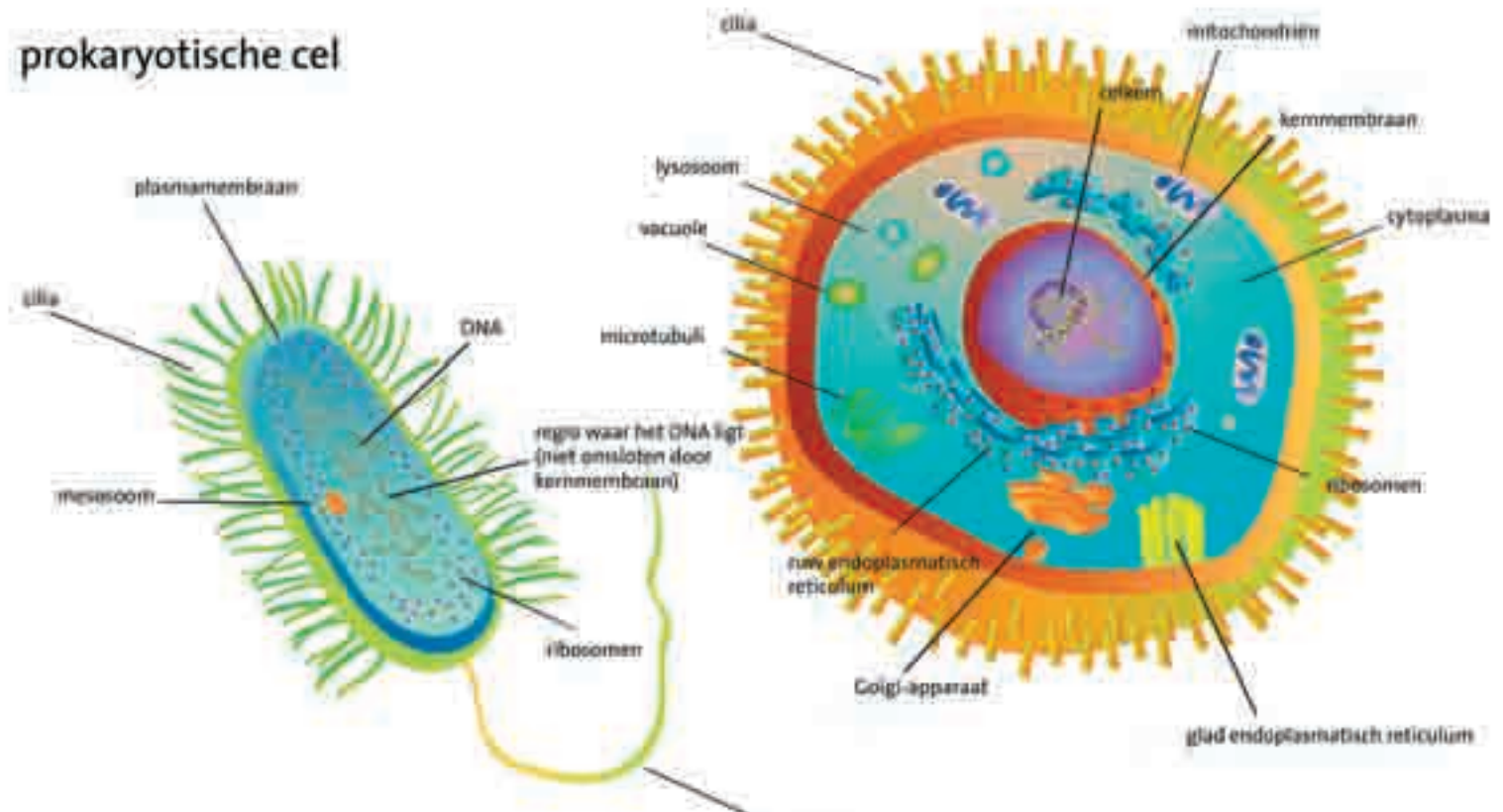
want cellen bevatten vaak *plasmiden*, stukjes DNA die niet in de celkern liggen en kunnen worden doorgegeven van de ene cel aan de andere. Plasmiden van bacteriën zijn berucht bij microbiologen omdat ze vaak genen bevatten die resistentie tegen antibiotica teweeg brengen. Die resistentie kan zo tussen bacteriën worden uitgewisseld. Een derde theorie is de *co-evolutietheorie*. Die veronderstelt dat virussen gelijktijdig met cellen zijn ontstaan en daar altijd van afhankelijk zijn geweest voor hun replicatie. Wellicht spelen die virussen een controlerende rol. Als bepaalde cellen zich sterk vermeerderen, worden zij kwetsbaarder voor hun *eigen virussen*, wat het systeem in evenwicht brengt. Een andere reden voor het samengaan van virussen en cellen is dat de virussen zorgen voor de uitwisseling van nuttige genetische informatie tussen cellen.

Ver voor de mens

Hoe het precies is gegaan weten we niet, maar virussen waren er al ver voor de mensachtigen hun intrede in de evolutie deden. Tussen virussen zijn veel verschillen. Er zijn complexe en zeer eenvoudige virussen. Viroïden, bijvoorbeeld zijn heel eenvoudig. Het zijn virussen die geen eigen genen hebben om bijvoorbeeld een eiwitmantel te maken. Het hepatitis-Deltavirus, HDV, is zo'n viroïd. Het kan zich niet zelfstandig in cellen vermenigvuldigen, maar is afhankelijk van het hepatitis-B virus, dat informatie voor de eiwitmantel van het Deltavirus moet aanleveren. Het RNA van HDV omringt zich met eiwitten van het hepatitis-B virus die het niet zelf kan produceren. De evolutie van virussen gaat nog steeds door. Virussen veranderen voortdurend door de mutaties die veelvuldig optreden bij hun vermeerdering. Daardoor ontstaan telkens *sterkere* en *zwakkere* varianten. Alleen de mutanten die het beste passen in de omgeving zullen 'overleven' en zich vermeerderen in daartoe geschikte cellen. Zo

eukaryotische cel

prokaryotische cel



kunnen virussen soms overgaan van de ene naar de andere diersoort of resistent worden tegen een antiviraal geneesmiddel. Hierbij is een hoge snelheid van replicatie belangrijk, want als een virus snel deelt en veel mutaties maakt, zijn er altijd wel een paar mutanten bij die 'overleven'.

Plantenvirussen

Niet alleen dieren en mensen kennen virussen. Ook planten kunnen door virussen worden geïnfecteerd. Het eerste virus is ook ontdekt bij een plant: het tabaksmozaïekvirus. Dimitri Ivanovski merkte in 1892 dat extracten van planten,

die door filtratie waren ontdaan van alle bacteriën, toch nog in staat waren een infectie over te brengen naar andere planten. Hij dacht dat het bacteriële toxinen waren. In 1898 gebruikte de Nederlander Martinus Beijerinck de term *infectieuze levende vloeistof* en hij was waarschijnlijk de eerste die de ziekteverwekker *virus* noemde, wat Latijn is voor *gif*. Pas 40 jaar later lukte het virussen te zuiveren via zeer fijne filters en ze te zien met een elektronenmicroscop. Andere belangrijke doorbraken in de virologie waren het kweken van het influenzavirus in proefdieren (in 1933) en in bevruchte kippeneieren (in 1936), en

Schematische afbeelding van een prokaryotische cel zonder kern (links) en een eukaryotische cel met kern (rechts). In de prokaryotische cel ligt het erfelijk materiaal los in de cel, in eukaryotische cellen ligt het erfelijk materiaal in de celkern. Ook beschikken deze cellen over verschillende compartimentjes, celorganellen.

→
De Nederlandse onderzoeker **Martinus Beijerinck** in zijn laboratorium in 1925. Eerder gebruikte hij als eerste de term **virus** voor een onbekende ziekteverwekker.

van het poliovirus in menselijke embryocellen (in 1949). Dat laatste leidde tot het eerste effectieve vaccin tegen polio. Sinds het begin van de 20^e eeuw zijn er vele duizenden nieuwe virussen aangetoond. Wij weten nu dat verschillende vormen van hepatitis worden veroorzaakt door virussen. Waarschijnlijk zijn er nog veel meer ziekten die verband houden met nog onbekende virussen.

Verscheidenheid in gelijkenis

Dr. Frans Verduyn Lunel

Er zijn veel virussen die hepatitis veroorzaken. Het Epstein Barr virus (EBV) bijvoorbeeld, dat bekend staat als de verwekker van de ziekte van Pfeiffer kan hepatitis veroorzaken, maar ook het bof- en mazelenvirus kunnen het. De naam hepatitisvirussen doelt op virussen die specifiek vernoemd

zijn naar leverontsteking. Dat komt vooral doordat deze virussen voornamelijk werden geassocieerd met hepatitis toen ze werden ontdekt. EBV, het mazelenvirus en het bofvirus werden vooral gezien als veroorzakers van andere

ziekten, terwijl ze ook hepatitis blijken te veroorzaken. De hepatitisvirussen worden met letters onderscheiden. Het hepatitis-A virus (HAV) werd als eerste ontdekt, daarna HBV, tot en met HEV. Hoewel de naam suggereert dat de hepatitisvirussen tot één familie behoren, is het tegendeel waar. Het gaat om totaal verschillende virussen. Dat wordt in deze paragraaf uiteen gezet.

Hepatitis-A virus

HAV is een hepatovirus uit de familie van Picornaviridae. Tot deze familie behoren ook de enterovi-



russen, waaronder het poliovirus, en het verkoudheid veroorzakende rhinovirus. HAV is één van de kleinste virussen en 27-30 nanometer groot (een nanometer (nm) is een miljoenste millimeter). Door het ontbreken van een envelop is het virus goed bestand tegen ontsmettingsmiddelen, oplosmiddelen en detergentia. Daardoor gaat het virus ook niet kapot door contact met maagzuur en galzuren uit de gal. Het virus komt het lichaam binnen via het maag-darmkanaal, waarna het zich in de lever vermenigvuldigt. De overdracht van dit virus is voornamelijk via het maag-darmkanaal, net als van het hepatitis-E virus. Vergeleken met andere soorten Picornaviridae groeit HAV in weefselkweek slechts langzaam op diverse cellijnen. En, ook anders dan de meeste Picornaviridae, maakt HAV na infectie de cellen nauwelijks kapot.

Vergeleken met andere
soorten Picornaviridae
groeit HAV in weefselkweek
slechts langzaam

De nieuwe virusdeeltjes die in de geïnfecteerde cel worden geproduceerd, komen dan ook niet vrij doordat de geïnfecteerde cel sterft, maar door *exocytose*. De cel stoot daarbij de nieuw gevormde virusdeeltjes via de celmembraan naar buiten.

Het genoom – het erfelijk materiaal – van HAV bestaat uit een stuk enkelstrengs RNA van ongeveer 7.500 nucleotiden – de bouwsteentjes van het erfelijk materiaal als DNA en RNA. Van dat RNA wordt een lang eiwit gemaakt, dat nog niet biologisch actief is. Het eiwit wordt later in de cel gesplitst in kleinere wel actieve eiwitten die noodzakelijk zijn voor de vorming van nieuwe dochter virusdeeltjes. Het genoom van HAV is zo stabiel dat bij de vermenigvuldiging ervan weinig mutaties ontstaan. Daardoor treden er ook weinig veranderingen op in de eiwitten waartegen het lichaam een beschermende immuunrespons kan oproepen. Zodoende ontstaat levenslange immuniteit van het lichaam na een HAV-infectie of een vaccinatie. Er is tot nu toe slechts één serotype van het HAV bekend. Op basis van genomanalyse zijn er wel 7 genotypen bekend (I-VII). Bij mensen komen de genotypen I, II, III en VII voor.

Hepatitis-B virus

HBV is een orthohepadnavirus uit de familie van de Hepadnaviridae. Het hepatitis-B virus heeft broertjes en zusjes die niet bij mensen, maar bij mensapen, zoals gorilla's en chimpansees, en bij vogels voorkomen. De ontdekking van HBV heeft enige tijd op zich laten wachten doordat het virus moeilijk is te kweken. Veel van de kennis over het menselijke HBV is dan ook afkomstig van wel kweekbare familiegenoten; vooral van het *Duck hepatitis-B virus*. In 1970 werd het virusdeeltje geïsoleerd.

Het hepatitis-B virus is ongeveer 42 nanometer groot. Aan de buitenkant van het virusdeeltje bevindt zich dus het oppervlakte eiwit, het *surface antigeen*. Binnen de envelop van dat surface

antigeen bevindt zich het *core antigeen* dat het genoom bevat. Dit genoom bestaat uit gedeeltelijk dubbelstrengs DNA en is ongeveer 3.200 nucleotiden lang – ter vergelijking: het menselijk genoom bevat ongeveer 3,5 miljoen nucleotiden. Het HBV-genoom bevat 4 genen – het menselijk genoom ongeveer 30.000 genen. De codes voor deze genen overlappen elkaar gedeeltelijk, waardoor het genoom een derde korter kan zijn dan als

VRAAG 1

Hoe zouden virussen kunnen zijn ontstaan?

Nobelprijs voor hepatitis-B virus

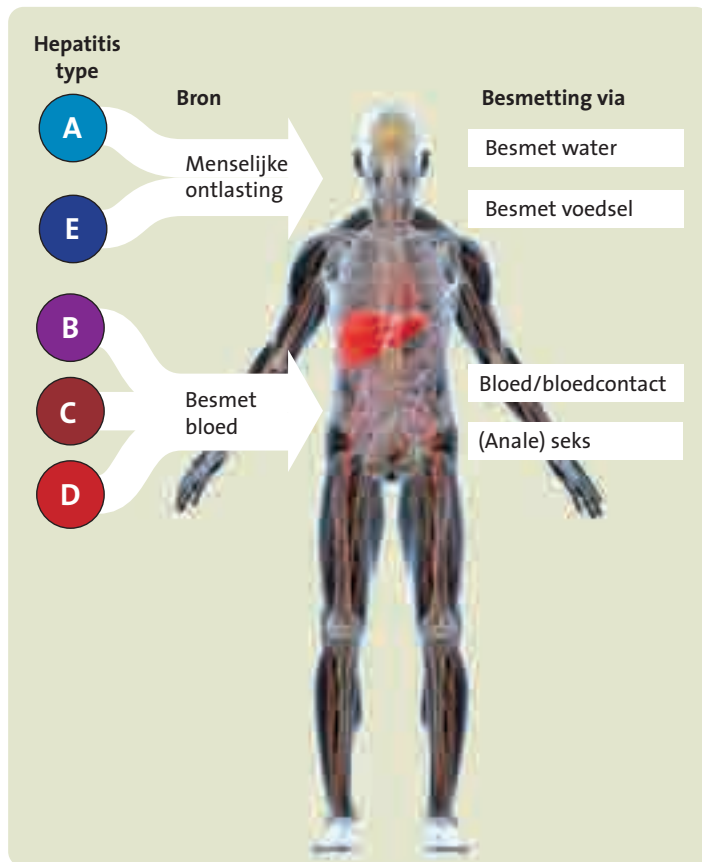
In 1976 kreeg Baruch Samuel Blumberg de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde voor zijn ontdekking van het hepatitis-B virus in 1963. Blumberg merkte dat serum van Aboriginals reageerde met serum van een patiënt met bloederziekte. In het serum van de Aboriginals was een antigeen aanwezig, dat nu HBsAg (hepatitis-B surface antigeen) heet, maar toen *Australië-antigeen* werd genoemd. Dat antigeen reageerde met de antistoffen uit het bloed van de hemofiliepatiënt omdat deze waarschijnlijk een hepatitis-B infectie had doorgemaakt.

Na de ontdekking van

het hepatitis-B virus ontwikkelde Blumberg een diagnostische test om het virus aan te tonen en legde de basis voor een vaccin tegen hepatitis-B. Na het toepassen van deze test op bloeddonoren is, sinds 1971, het aantal hepatitisinfecties door bloedtransfusies sterk gedaald. Het vaccin tegen hepatitis-B dat aanvankelijk werd ontwikkeld, bestond uit HBsAg dat was geïsoleerd uit het bloed van mensen die drager waren van hepatitis-B. Eind jaren '80 is dit vaccin vervangen door een vaccin dat door gistcellen is gemaakt op basis van recombinanteiwitten.

Het hepatitis-C virus is in 1989 ontdekt.

Eerder al vermoedde men het bestaan van dit virus en noemde het: post-transfusie non-A, non-B hepatitis. Het virus is ontdekt met moleculaire technieken, door stukken van het genoom van het hepatitis-C virus uit infectieus materiaal te kloneren en te meten of serum van geïnfecteerde personen en chimpansees daarop reageert. Daarvoor zijn duizenden klonen getest. De ontdekking staat op naam van Q.-L. Choo uit het laboratorium van Chiron in de Verenigde Staten. Het virus kan nu zeer goed worden opgespoord, maar een vaccin is er nog niet.



Hepatitis-typen A en E worden voornamelijk via de menselijke ontlasting verspreid. De typen B, C en D worden overgedragen via besmet bloed, bijvoorbeeld via vervuilde injectienaalden of via risicovolle sekscontacten.

© JvdB

deze overlap zou ontbreken. Een van de genen (het p-gen) bevat de informatie voor het enzym waarmee DNA en RNA worden gemaakt. Net als bij HAV leidt de infectie met HBV niet tot de dood van de levercel. De schade aan de lever ontstaat vooral door de immunrespons van het lichaam tegen de geïnfecteerde cellen.

Na infectie van de levercel door het HBV gaat het virale DNA naar de kern van de cel. Daar ontstaat een volledig dubbelstrengs DNA-ring die niet integreert met het DNA van de gastheer, maar los in de kern verblijft. Deze DNA-ring fungeert als een mal voor de aanmaak van virale eiwitten en voor het DNA dat is bestemd voor de nieuwe virusdeeltjes. Dit laatste proces verloopt via een aantal tussen-

stappen waarbij het enzym *reversed transcriptase* een hoofdrol speelt. Bij dit proces worden veel kopieerfouten gemaakt, zodat er veel mutanten kunnen ontstaan. Die mutaties kunnen bijvoorbeeld leiden tot resistentie van het virus tegen medicijnen. Mede door het *reversed transcriptase*, dat ook HIV gebruikt voor zijn vermenigvuldiging, kan een aantal HIV-medicijnen ook worden ingezet tegen HBV. Het HBV kan worden onderverdeeld in 4 serotypen en 8 genotypen.

Hepatitis-C virus

Het hepatitis-C virus is een hepacivirus en behoort tot de familie Flaviviridae. Daaronder vallen bijvoorbeeld ook de Denguevirussen, die knokkelkoorts veroorzaken. HCV werd pas in 1989 ontdekt. De leverinfecties die door HCV ontstonden werden tot dan toe toegeschreven aan een non-A-non-B hepatitisvirus. Net als HBV is HCV verantwoordelijk voor *serumhepatitis* en is daarmee vooral een via het bloed overdraagbare aandoening. Lange tijd heeft men HCV niet kunnen kweken in het laboratorium, zodat het onderzoek naar het virus moeizaam verliep.

De HCV virusdeeltjes zijn ongeveer 65 nanometer groot. Het genoom bestaat uit enkelstrengs RNA van ruim 9.300 nucleotiden lang. Ook dit genoom codeert voor een groot eiwit dat pas biologisch actief wordt nadat het is opgeknipt in diverse kleinere eiwitten. Er zijn ten minste 10 eiwitten bekend, die zijn onderverdeeld in structurele en niet-structurele eiwitten. Tot nu toe zijn er 6 genotypen van HCV bekend die weer in subgenotypen zijn onderverdeeld. De verschillende genotypen spelen een rol bij de keuze van de behandeling van een chronische infectie met hepatitis-C.

Hepatitis-D(elta) virus

Het hepatitis-D virus is een deltavirus. Het werd in 1977 ontdekt bij personen die waren geïnfecteerd

met hepatitis-B. Aanvankelijk werd het delta-antigeen in de levercellen (hepatocyten) gezien als een nieuwe variant van HBV. Later bleek dat het om een subvirus ging met een eigen genoom. HDV is een zogeheten subvirus of viroïd. Het is geen volwaardig virus omdat HDV het oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B virus nodig heeft om zijn envelop te kunnen maken. De virusdeeltjes zijn ongeveer 40 nanometer groot. Het genoom bestaat uit circulair RNA van ongeveer 1.700 nucleotiden. Infectie van HDV leidt wel tot *cytolysis*, het kapot gaan van de levercellen.

Hepatitis-E virus

Het hepatitis-E virus lijkt het meest op een calicivirus, maar het genoom heeft veel overeenkomst met dat van het rode hondvirus (*Rubella*). Inmiddels is een afzonderlijke groep voor HEV gemaakt: de Hepevirussen. HEV is niet goed te kweken in cellijnen. Daardoor is het onderzoek van dit virus lastig. Net als het HAV wordt dit virus vooral via het maag-darmkanaal opgenomen. Hepatitis-E virus is een klein virus van rond de 30 nanometer. Het genoom bestaat uit ongeveer 7.500 nucleotiden enkelstrengs RNA. Er zijn tot nu toe 4 genotypen bekend, niet uitgesloten is dat er meer genotypen ontdekt zullen worden.

Op zoek naar de zwakke plek

Prof. dr. Louis Kroes

Infecties door virussen komen zeer veel voor, van verkoudheid en griep tot hepatitis en aids. Virusinfecties leiden tot veel ziekten en daarom is het van groot belang na te gaan hoe die infecties kunnen worden voorkomen en behandeld.

Antivirale middelen zijn weinig voor handen, want een virusinfectie is niet eenvoudig aan te pakken. Een virus maakt immers gebruik van allerlei processen van de geïnfecteerde cel om

nieuwe viruspartikels te vormen. Een virus kent bijvoorbeeld geen eigen eiwitsynthese. Ook is een virus zeer eenvoudig van structuur en heeft het geen typische celwand, zoals bacteriën. Daarmee vervallen zeer veel mogelijkheden om virussen gericht met geneesmiddelen te behandelen. Want voor de bestrijding van bacteriën zijn de remming van de eiwitsynthese en het verstoren van de opbouw van de celwand twee van de belangrijkste aangrijpingspunten van antibiotica. Het is dus een paradox dat, ondanks de grote kennis over virusinfecties de keus aan middelen om die virusinfecties te behandelen veel kleiner is dan het enorme arsenaal dat bestaat bij de antibiotica. Gelukkig bestaan er wel wat middelen om virussen te bestrijden, al zijn zij lang niet voor alle virusinfecties beschikbaar.

Specifieke virus-enzymen

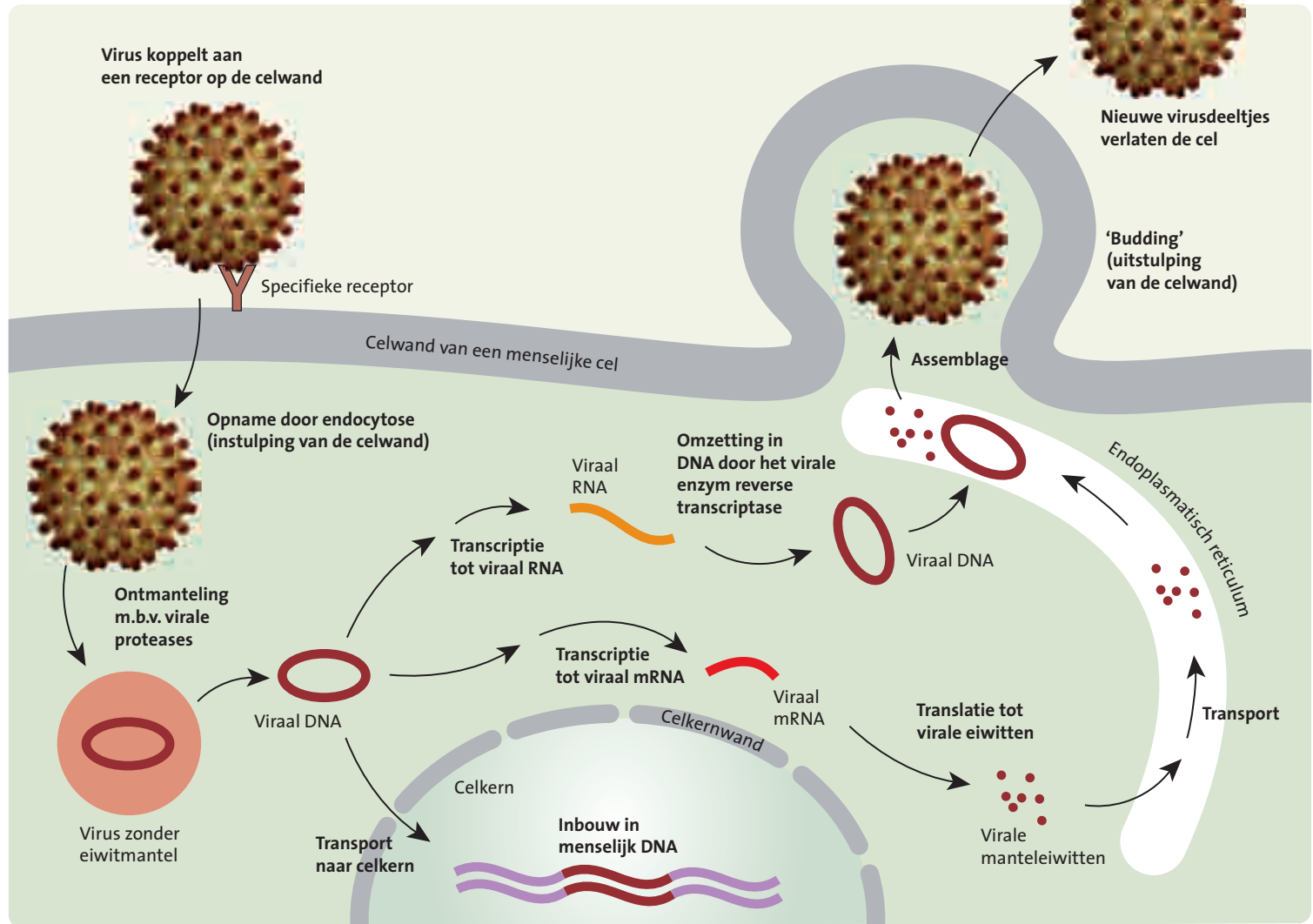
Een virus bestrijden door het remmen van processen van de geïnfecteerde cel is erg moeilijk, omdat die natuurlijk ook belangrijk zijn voor het functioneren van die cel zelf. Remming ervan zou schade aan de cel berokkenen of de cel doen sterven. Daarmee wordt zo'n behandeling toxisch (giftig). Een virus maakt gebruik van veel gastheerenzymen om zich te vermenigvuldigen. Gelukkig voor de behandelaars zijn daarbij ook enkele processen nodig die uitgevoerd worden door enzymen die het virus zelf codeert. Dat is ook logisch. RNA virussen bijvoorbeeld, die hun erfelijke informatie hebben opgeslagen in een RNA-molecuul in plaats van in een DNA-molecuul zoals zoogdieren doen, moeten zorgen voor kopieën van dat RNA. Anders kunnen ze zich niet vermenigvuldigen. Maar zoogdiercellen hebben geen machinerie om RNA te kopiëren, want daaraan hebben ze geen behoefte. Het virus moet daar dus zelf voor zorgen.

Er zijn ook andere specifieke enzymen die een virus nodig heeft om zich voort te planten, maar waarin de gastheercel niet of onvoldoende voor-

VRAAG 2

Waarom zijn goede antivirale middelen moeilijk te maken?

Vermenigvuldiging van een hepatitis-B-virus in een cel



De mechanismen waarmee hepatitis-B-virus (HBV) en hepatitis-C-virus (HCV) zich in een menselijke cel vermenigvuldigen, verschillen behoorlijk van elkaar. Reverse transcriptase komt bijvoorbeeld wel voor bij HBV maar niet bij HCV. HCV kopieert zijn eigen RNA met een RNA-polymerase en maakt een polyproteïne dat weer gesplitst wordt in eiwitten. HBV vermenigvuldigt zich via RNA-intermediären, op zich een uniek proces.

Door meer van de replicatiemechanismen van de virussen te weten te komen, kunnen gericht geneesmiddelen worden ontwikkeld. Zo pakt een geneesmiddel tegen HBV het reverse transcriptase of het HBV polymerase aan. Geneesmiddelen tegen HCV richten zich vooral op de ontmanteling van het virus (proteaseremmers) of op de RNA-replicatie door het HCV RNA polymerase. © JvdB

De belangrijkste groepen specifieke antivirale middelen per virus en aangrijpingspunt

Virus	Aangrijpingspunt	Middelen
Herpes simplexvirus, varicella-zostervirus	Viraal DNA-polymerase	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir, penciclovir
Cytomegalovirus	Viraal DNA-polymerase	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir
Influenzavirus A en B	Viraal neuraminidase	Oseltamivir, zanamivir
HIV	Viraal DNA-polymerase (reverse transcriptase)	Zidovudine, lamivudine, stavudine, abacavir, tenofovir, nevirapine, delavirdine, efavirenz, etravirine (etc.)
	Viraal protease	Saquinavir, ritonavir, Indinavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir (etc.)
	Fusie en receptorbinding	Enfuvirtide, maraviroc, vicriviroc
	Viraal integrase	Raltegravir, elvitegravir
Hepatitis-B-virus	Viraal DNA-polymerase	Lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, tenofovir, (clevudine), (emtricitabine)
Hepatitis-C-virus	Viraal protease (NS3-4A)	Telaprevir, boceprevir, (narlaprevir), (vaniprevir)
	Viraal RNA-polymerase (NS5B)	(Filibuvir) (en nog andere, in ontwikkeling)

De geneesmiddelen tussen haakjes zijn nog niet officieel geregistreerd.

Ribavirine is niet in de tabel opgenomen omdat het niet virus-specifiek werkt en het mechanisme onduidelijk is. Het wordt vooral gebruikt samen met interferon bij hepatitis C.

VRAAG 3

Waarom biedt de ontwikkeling van medicijnen tegen HIV hoop voor hepatitis?

ziet. Voor het maken van zulke virus-specifieke enzymen beschikt het genetisch materiaal van het virus over de noodzakelijke genen. Heel vaak hebben die enzymen betrekking op de vorming van het virusgenoom dat immers altijd onontbeerlijk is voor het maken van nieuwe infectieuze virusdeeltjes. Vooral de RNA- of DNA-*polymerases*, die de bouwsteentjes van het erfelijk materiaal aaneen smeden, worden meestal door de virussen zelf verzorgd. Soms levert het virus ook speciale eiwitsplitsende enzymen, de *proteases*. Ook voor andere specifieke enzymen kan het virus de informatie leveren. Zo maakt het influenzavirus een *neuraminidase*. Dat knipt bepaalde moleculen van het oppervlak van de gastheercel, zodat de nieuw gemaakte virusdeeltjes uit de cel kunnen ontsnappen. Al deze virusspecifieke enzymen zijn

uitstekend geschikt als doelwit voor een antivirale behandeling.

HIV wijst de weg

Veel van de nu beschikbare antivirale middelen zijn gericht op de behandeling van HIV. Dat komt door de grote aandacht voor deze ziekte en de hoge investeringen voor onderzoek ernaar. Een goed inzicht in de replicatie van HIV heeft veel geholpen bij de ontwikkeling van die middelen. HIV is een chronische, dus langdurige, virusinfectie, die niet vanzelf overgaat en uiteindelijk zeer schadelijk is. Daarom is de behandeling van HIV van groot belang. Bovendien is de behandeling beter uitvoerbaar dan bij korter durende virusinfecties. En veel virusinfecties zijn van korte duur. Tegen de tijd dat iemand merkt dat hij ziek wordt, is de



Nog maar zelden leidt een HIV-infectie in het Westen tot een ernstige vorm van aids, zoals vroeger. De HIV-behandeling is in twintig jaar sterk verbeterd. Een ontwikkeling die voor hepatitis-artsen als voorbeeld dient.

replicatie van het virus al aan het afnemen of zelfs voorbij. Het zijn dan feitelijk de eigen afweerreacties die de ziekteverschijnselen veroorzaken. Die verschijnselen kunnen zeer heftig zijn, zoals bij griep of de ziekte van Pfeiffer. Maar op dat moment is het niet meer mogelijk het virus aan te pakken.

HIV is niet de enige virusinfectie met een lang beloop. Chronische virale hepatitis heeft wat dat betreft veel weg van een HIV-infectie. Ook van de meeste vormen van hepatitis is goed bekend hoe de replicatie van het virus in z'n werk gaat. Antivirale behandelingen van chronische hepatitis-B en C worden dan ook steeds succesvoller. HIV wijst de weg doordat sommige middelen tegen HIV ook werken tegen hepatitis-B. Hoewel antivirale middelen meestal heel specifiek tegen een bepaald virus werken, is de overeenkomst tussen de DNA polymerases van HIV en van HBV opvallend groot. Daarom werken sommige middelen tegen beide virussen (zoals lamivudine en tenofovir).

Verdediging door cellen

De cellen in ons lichaam beschikken ook over een algemeen afweermechanisme tegen virussen. Anders dan de tijdrovender specifieke afweer via antistoffen, reageert deze afweer direct als een virusinfectie optreedt. Zo maken cellen die door een virus worden geïnfecteerd interferon. Dit eiwit maakt cellen tijdelijk minder vatbaar voor virusinfecties en moedigt de specifieke immuunrespons stevig aan. Sinds de ontdekking van interferon, 50 jaar geleden, is lang gedacht dat het eiwit geschikt is voor het behandelen van virusinfecties. Toediening van interferon blijkt inderdaad te kunnen helpen, maar slechts bij een beperkt aantal virusinfecties. De virale hepatitis-B en C behoren daartoe en interferon is daar nu een heel belangrijke therapie. Omdat eiwitten in de darm worden afgebroken, moet interferon bij de patiënt wel worden ingespoten, net als insuline. Ook moet de therapie lang worden volgehouden – van enkele maanden tot wel een jaar. Dan is het wel mogelijk chronische hepatitis bij sommige van de hepatitis-B patiënten en wel de helft van de hepatitis-C patiënten te genezen. Hoewel nieuwe antivirale middelen sterk opkomen, vormt de interferonbehandeling nog steeds de basis bij chronische hepatitis.

Virussen vermenigvuldigen zich snel. Een goede bestrijding legt die replicatie liefst volledig lam. Is de remming onvolledig, dan is het goed mogelijk dat zich resistentie tegen het geneesmiddel ontwikkelt. Van de virussen die nog worden geproduceerd, worden dan juist die virussen geselecteerd die bestand zijn tegen de behandeling. Dat is bij medicijnen tegen HIV een groot probleem geweest. Tot duidelijk werd dat alleen een langdurig effect valt te bereiken door verschillende middelen te combineren. Gelukkig zijn er inmiddels zoveel, verschillend werkende, anti-HIV-middelen, dat er goede combinaties mogelijk zijn. Bij andere virusinfecties is het voorbeeld van

HIV nog nauwelijks toegepast. Verwacht wordt dat hiermee ook bij virale hepatitis meer succes kan worden behaald. Hepatitis-C dient daarbij als voorbeeld. Een combinatie van interferon met het antivirale middel ribavirine werkt het best. Mogelijk biedt toevoeging van een van de nieuwe proteaseremmers een nog beter resultaat. Omdat ook bij hepatitis-B meer middelen beschikbaar komen, wordt de combinatiebehandeling ook daar een nieuwe optie. Bijvoorbeeld van entecavir en tenofovir samen.

Afval ophalen

Het bestrijden van virusinfecties beperkt zich niet tot middelen die werken als het virus zich reeds in het lichaam heeft genesteld. Zeker zo belangrijk is preventie, het voorkomen dat het virus cellen infecteert. Hygiënische maatregelen voor het individu (handen wassen, niet onafgeschermd hoesten en niezen, geen onbeschermd seks) en op grotere schaal (waterleiding, riolering, afval ophalen en reiniging) liggen daarbij voor de hand. Daarnaast is er vaccinatie – het specifiek prikkelen van het afweersysteem, zodat het klaar staat als het betreffende virus (of de bacterie) het lichaam wil binnendringen. Vaccinatie wordt veel toegepast en kan zeer succesvol zijn. Een voorbeeld is het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma tegen de belangrijkste kinderziekten. Ook dankzij vaccinatie is de virusziekte pokken zelfs wereldwijd volledig uitgeroeid.

Bij de preventie van virale hepatitis spelen zowel hygiënische maatregelen als vaccinaties een grote rol. Er zijn overigens alleen vaccins tegen hepatitis-A en hepatitis-B, niet tegen hepatitis-C. De hygiënische maatregelen zijn zeer veelzijdig en richten zich op de wijze van overdracht van de verschillende virussen. Bij hepatitis-A is dat op de hygiëne rond voedselbereiding en adviezen aan reizigers omdat het virus vooral in niet-westerse landen voorkomt. Bij hepatitis-B

Hepatitis-C in Egypte

Als we de wereldkaart bekijken, zien we in sommige gebieden veel meer hepatitis-C – en dus het virus HCV – dan in andere. Egypte bijvoorbeeld, springt eruit. Dat komt doordat in Egypte tot in de jaren '80 van de vorige eeuw een massale campagne tegen schistosomiasis gaande was. Deze ziekte, vroeger bilharzia genoemd, wordt overgebracht door een parasiet en veroorzaakt in de acute fase griepachtige verschijnselen en tast in de chronische fase talloze organen aan. Tijdens de campagne kregen mensen kalium-antimoon-tartaarzuur ingespoten. Een injectie van dit braakmiddel op basis van wijnsteen-zuur, doodt de parasiet.



Kamelenmarkt in Daraw, Egypte. In Egypte komt relatief veel hepatitis C voor, waarschijnlijk door de inentingscampagne tegen bilharzia in de jaren '80.

Vooraf op het Egyptische platteland is deze therapie grootschalig ingezet. Waarschijnlijk zijn door het hergebruik van injectienaalden ook virussen overgedragen. Er zijn aanwijzingen dat dit ook met hepatitis-C is gebeurd. Uit een analyse van de ingeënte populatie, de genetische kenmerken van het HCV dat de hepatitis

in Egypte veroorzaakt en de regionale overlap tussen de plaats van de anti-schistosomiasiscampagne en de verspreiding van hepatitis, blijkt een overeenkomst tussen de campagne en de HCV-besmetting. Hepatitis-C is hier een ongewenste complicatie van medisch handelen.

Dr. Greet Boland

en C zijn de seksuele overdracht en contact met bloed en bloedproducten van belang. Over het zo goed mogelijk benutten van de vaccinaties (het liefst in de gehele bevolking) gaat hoofdstuk 5 van dit cahier.

Oude en jonge virussen

Prof. dr. Louis Kroes
Dr. Greet Boland

HET HEPATITIS-B virus heeft zich verspreid over de hele wereld. In de loop van de eeuwen hebben zich verschillende genotypen ontwikkeld die worden aangeduid met de letters A t/m G. Die genotypen zijn subtypen van het virus op basis van verschillen in hun genoom. De verspreiding van de genotypen vertoont overeenkomst met de migratie van mensen over de aardbol. Het is bijvoorbeeld interessant dat het genotype E, dat veel voorkomt in Afrika, ook voorkomt in bepaalde gebieden in Zuid-Amerika en wellicht vanuit Afrika is meegenomen tijdens de periode van slavenhandel.

De oorsprong van het hepatitis-B virus is onduidelijk. In apen komen hepatitis-B virussen voor die enigszins lijken op het menselijk hepatitis-B virus. Het humane hepatitis-B zou zijn geëvolueerd uit het primaten-hepatitis-B virus en de gemeenschappelijke oorsprong daarvan zou zo'n 10 tot 35 miljoen jaar geleden zijn geweest. Deze theorie wordt ondersteund doordat hepatitis-B het meest voorkomt in gebieden waar ook primaten voorkomen en dat daar vooral speciale subtypen van HBV zijn te vinden. Andere vormen van HBV komen vooral voor in Europa en Noord-Amerika en zouden zijn verspreid door migratie. Op diverse

Waarschijnlijk is het hepatitis-B virus ooit overgegaan van apen op mensen.



momenten in de ontwikkeling zou HBV zijn overgegaan van apen op mensen. Een andere theorie veronderstelt één gemeenschappelijke oorsprong voor de subtypen, zo'n 3.000 jaar geleden. Een derde theorie legt de oorsprong van HBV in Amerika en veronderstelt van daaruit een verspreiding naar Aziatische landen, gedurende de laatste 400 jaar. Deze theorie verklaart echter niet de verspreiding van het primaten-hepatitis-B virus.

Hepatitis-C virus

Ook diverse genotypen van het hepatitis-C virus hebben zich over de aardbol verspreid. Sommige genotypen hebben een beperkt verspreidingsgebied, zoals alleen in Noord-Afrika, alleen in Zuid-Afrika of alleen in Azië. Andere zijn meer mondiaal verspreid. Er zijn studies gedaan waarmee de ouderdom van het virus kan worden geschat. Zo blijkt het genotype dat voorkomt in Guinee-Bissau daar te zijn geïntroduceerd rond 1470. Een ander genotype heeft zich, door onhygiënisch medisch handelen, waarschijnlijk vanaf 1935 snel over Noord-Afrika verspreid. De variatie binnen de genotypen duidt er op dat deze vaak enkele honderden jaren nodig hadden om zich in een regio te verspreiden.

Hoe hepatitis-C is ontstaan, is niet duidelijk. Er zijn speculaties dat het HGV/GBV-C virus, dat sterk verwant is aan het hepatitis-C virus, van oorsprong uit primaten komt. Dat zou daar al 35 miljoen jaar rondwaren en wellicht ligt daar ook de oorsprong van het hepatitis-C virus. De meeste berekeningen laten echter zien dat de evolutie van de verschillende genotypen van hepatitis-C slechts

enkele eeuwen tot een paar duizend jaar nodig heeft gehad. Het hepatitis-C virus is minstens 500 tot 2.000 jaar oud en in elk geval *jonger* dan het enkele tientallen miljoen jaren oude hepatitis-B virus.

ANTWOORD 1


Gelijktijdig met levende cellen, uit levende cellen door verlies van functies, als cellen die vervolgens zijn gaan parasiteren op andere cellen.

ANTWOORD 2

Virussen gebruiken de machinerie van cellen voor hun vermenigvuldiging. Als je die blokkeert, gaan ook de cellen dood. Het is moeilijk zoeken naar aangrijpingspunten die wel het virus remmen, maar niet de cellen.

ANTWOORD 3

Hepatitis maakt soms gebruik van dezelfde replicatiemechanismen als HIV. Sommige HIV-medicijnen werken daarvoor ook bij hepatitis.



Er zijn veel manieren om een leverontsteking vast te stellen. Biochemische en moleculaire technieken worden daarbij steeds belangrijker. Vooral voor het vroeg opsporen van een chronische hepatitis.

4

Goed meten is beter weten

Schematische weergave
van een DNA-molecuul.

EEN LEVERONTSTEKING kan een keur van vage klachten opleveren. Van een griepelig gevoel en vermoeidheid tot geelzucht. Naast het verhaal van de patiënt over de voorgeschiedenis en de beschrijving van de klachten, volgen lichamelijk- en bloedonderzoek. Daarmee zoekt de specialist naar de ernst en de specifieke veroorzaker van de infectie. Wellicht wordt via een biopsie uit de lever met een stukje weefsel onder de microscoop bekeken hoe het er voor staat met de beschadiging van de lever. Uiteindelijk moeten serologisch en genetisch onderzoek uitsluitsel geven over het type virus dat de hepatitis veroorzaakt. Dat is belangrijk voor de keuze van de behandeling en het opsporen van de bron van de hepatitisbesmetting.

VRAAG 1

Welke symptomen kunnen wijzen op hepatitis?

Speurtocht naar aanwijzingen voor hepatitis

Dr. Ger Koek

Een patiënt met een acute leverontsteking kan ernstige geelzucht krijgen met een algemeen gevoel van ziek zijn, moeheid en pijn in het bovenste deel van de buik. Soms zijn mensen misselijk en moeten ze braken. Chronische hepatitis geeft

vaak alleen vermoeidheid als enige klacht. Bij een ernstige verstopping van de galwegen kan de patiënt vooral jeuk hebben. Uit het verhaal over de klachten en de geschiedenis van een patiënt kan naar voren komen dat iemand wellicht een chronische hepatitis heeft. Bijvoorbeeld uit de ziektegeschiedenis: Is er een periode geweest dat de patiënt geel zag, donkere urine of lichte ontlasting had? En uit het gedrag van de patiënt: Zijn in het verleden landen met veel geelzucht bezocht of is onbeschermde (homo)seks, veel wisselende sekspartners en intraveneus drugsgebruik waarschijnlijk?

Lichamelijk onderzoek kan het vermoeden van een chronische hepatitis versterken. Daarbij let de arts op tekenen van zo'n chronische leverziekte. Zoals *erythema palmare* (een rode kleur van de handhuid) en *spider naevi* (het ontstaan van kleine spinachtige bloedvaatjes in de huid) die waarschijnlijk veroorzaakt worden door een verminderde afbraak van stoffen die de vernauwing van de bloedvaten beïnvloeden; een vergroting van de borsten bij mannen, wat veroorzaakt wordt door een verminderde afbraak van de vrouwelijke hormonen; *ascites* (vocht in de buikholte) door een verhoogde bloeddruk in de lever vanwege littekenweefsel; *splenomegalie* (een vergrote milt) door een hoge bloeddruk in de lever, waar-



Spider naevi, kleine spinachtige bloedvorming in de huid, kunnen een teken zijn van problemen met de lever vanwege hepatitis.

door het bloed een weg zoekt naar de aderen in de maag en de slokdarm; zichtbare aderen in de buikwand door een hoge bloeddruk in de lever; geelzucht; en, in een laat stadium, *encefalopathie* (stoornissen in hersenen en zenuwen) doordat afvalstoffen, zoals ammoniak, minder goed worden afgebroken.

Bloedonderzoek kan een leverziekte aantonen en het effect van therapie volgen

er sprake is van stoornissen in de functie van de levercellen (de hepatocyten), van aandoeningen van de galwegen of van beide. Omdat de lever een belangrijke rol speelt bij de stofwisseling van eiwitten, vooral van de proteïnen die zijn

Biochemie

Beschadigingen van de lever kunnen in het bloed worden opgespoord. Met specifieke tests kunnen klinisch chemici vaststellen of

betrokken bij de bloedstolling, zegt de omzetting en de vorming van dergelijke eiwitten ook iets over het functioneren van de lever. Het algemeen voorkomende eiwit albumine, de stollingseiwitten antithrombine en factor V, en de stollings-tijd (prothrombinetijd of INR) zijn daarvoor de belangrijkste graadmeters. Een verlaagd albumine kan voorkomen bij een leverziekte doordat de lever minder eiwitten aanmaakt, maar ook bij ondervoeding of bij aandoeningen waarbij de nieren te veel albumine uitscheiden.

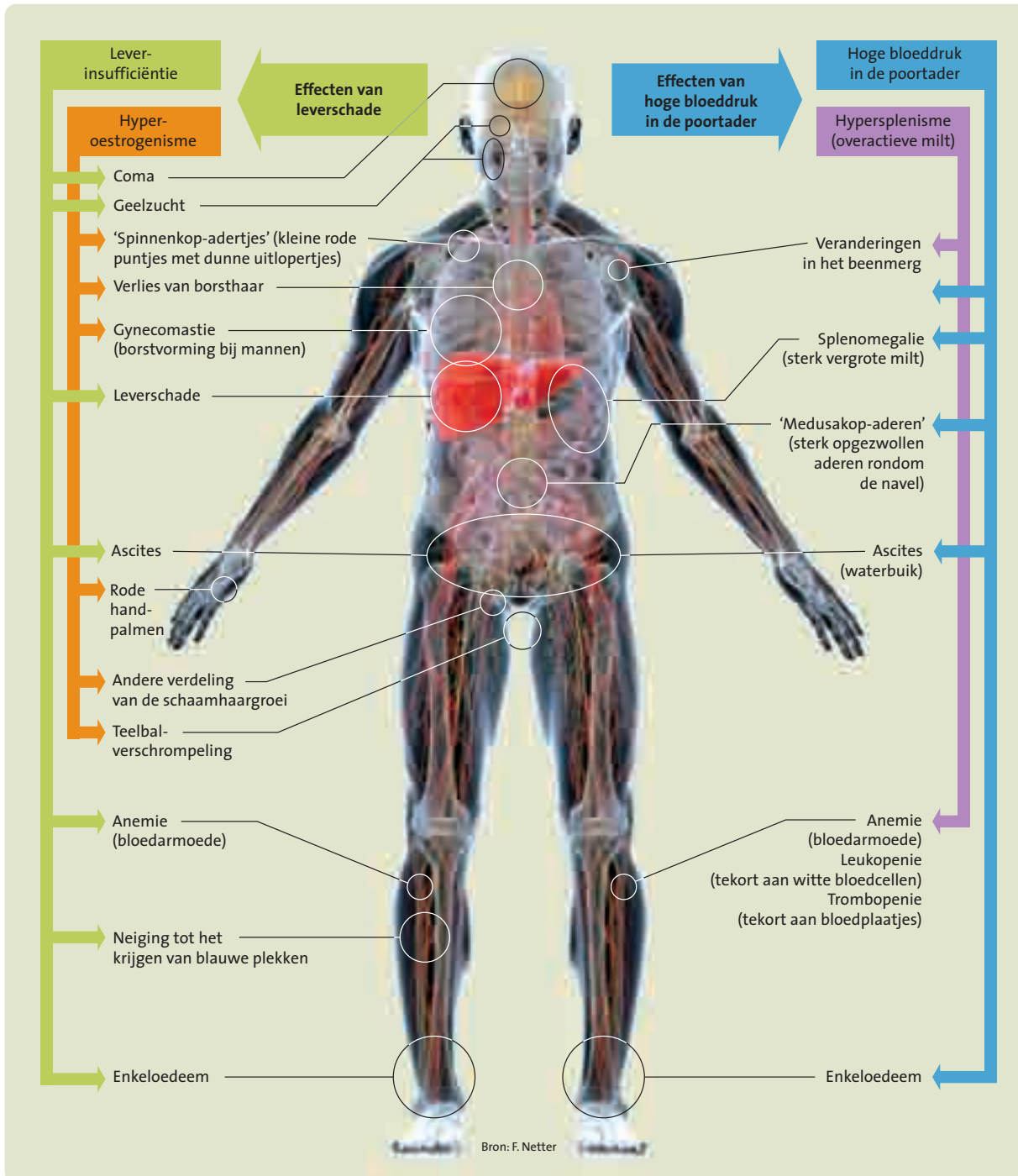
Met behulp van de klinische chemie kan een leverziekte worden aangetoond, de ernst ervan worden bepaald, een indruk van de oorzaak worden gekregen en het effect van therapie worden gevolgd. Alanine-aminotransferase, afgekort ALAT, is een specifiek enzym dat vrijkomt als levercellen kapot gaan. Aspartaat-aminotransferase (ASAT) is een ander enzym dat wat minder specifiek is voor schade aan levercellen. Het wordt ook gevonden bij de beschadiging van hart- en spiercellen. De verhouding tussen ASAT en ALAT kan soms ook meer informatie geven over de oorzaak van de leverziekte. Bij beschadiging van de lever door alcohol bijvoorbeeld, is deze zogeheten 'ASAT/ALAT ratio' groter dan 2.

Een ander enzym dat vooral in de lever voorkomt, is alkalische fosfatase (AF). Maar dat zit ook in botcellen. AF is in het bloed verhoogd als er sprake is van de verstopping van de galwegen in de lever, bij het herstel van botbreuken en bij de uitzaaing van kankercellen in het bot, waardoor het botweefsel beschadigt. Gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT) komt voor in de celmembranen van diverse organen: in de nieren, hersenen, alvleesklier en prostaat en dus ook in de lever. Het γ -GT is dan ook verhoogd bij afwijkingen van de lever en bij blokkades en afwijkingen aan de galwegen. Bij overmatig alcoholgebruik is de bloedwaarde voor γ -GT vaak verhoogd.

Behalve naar bovengenoemde stoffen kijken

Hepatitis kan letterlijk van top tot teen verwoestende effecten hebben.

Bron: F. Netter; © JvdB



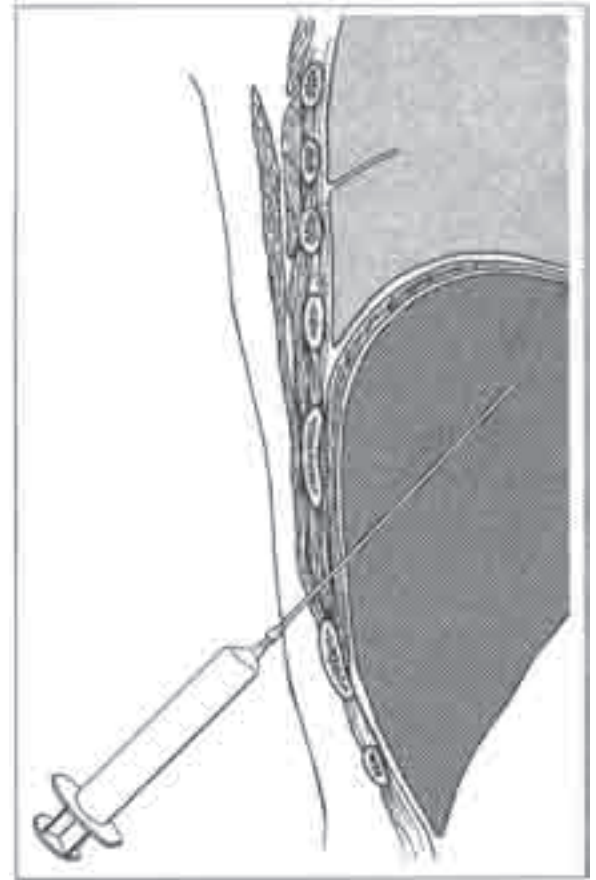
→

Via de huid, door de spieren en het buikvlies heen, wordt tussen de ribben door een naald in de lever gestoken. Het stukje weefsel dat bij terugtrekking in de naald achterblijft (biopt), wordt bestudeerd onder de microscoop.

artsen ook naar de afbraakfunctie van de lever. De afbraak van bilirubine is daarbij de belangrijkste maat. Een verhoogde waarde van dit afbraakproduct van hemoglobine, duidt erop dat de lever niet goed werkt of dat er een blokkade van de galwegen is. Het ontstoken leverweefsel kan de galkanaaltjes dichtdrukken en de ontstekingsreactie kan de kanaaltjes beschadigen. Daardoor kan bilirubine onvoldoende met de gal worden uitgescheiden. Overigens valt er bij een chronische hepatitis soms ook niets te zien aan de bloedwaarde van bilirubine. Die kan normaal zijn of slechts licht verhoogd. Een sterke verhoging treedt wel op bij ernstige levercirrose of een acute afsluiting van de galwegen.

Pathologisch onderzoek

Om de oorzaak van een hepatitis te vinden is dikwijls aanvullend onderzoek nodig in de vorm van een echo van de lever, een CT- of MRI-scan waarmee beschadigingen en veranderingen in de lever kunnen worden gezien, of door microscopisch onderzoek van een stukje leverweefsel. Bij zo'n biopt wordt onder plaatselijke verdoving met een holle naald een klein stukje van de lever weggenomen – ongeveer 1/50.000ste deel van het orgaan. In dat biopt kijkt de patholoog naar de architectuur van de lever, de infiltratie van afweercellen, en de aanwezigheid van tumorweefsel en geïnfecteerde cellen. Zo kan behalve over een mogelijke ontsteking ook informatie worden verkregen over de mate van bindweefsel en littekenvorming. De vorming van bindweefsel (*fibrose*) kan overgaan in het ontstaan van littekens (*cirrose*). Fibrose kan nog genezen, cirrose is een onomkeerbaar proces. Cirrose veroorzaakt een verhoogde kans op leverkanker, onder meer doordat er meer vrije radicalen en gifstoffen ontstaan omdat de levercellen niet goed werken, en wellicht ook doordat het cel-DNA beschadigt door de inbouw van virus DNA.



Een leverbiopt kan ook helpen bij het bepalen van het behandelingsbeleid. Zo kan bijvoorbeeld de afwezigheid van fibrose bij een hepatitis-B infectie een reden zijn om een behandeling uit te stellen omdat er geen acuut gevaar is. Het bepalen van de mate van fibrose en cirrose zegt ook iets over de kans dat de beschadigingen aan de lever zullen kunnen herstellen. Soms wordt een *Fibroscan®* uitgevoerd. Daarbij wordt de elasticiteit van het leverweefsel gemeten door schokgolfjes de lever in te sturen, wat eenvoudiger is dan het nemen van een biopt. De echo's van de scan zijn een maat voor de hoeveelheid fibrose en cirrose van de lever.

VRAAG 2

Wanneer een arts hepatitis vermoedt, neemt hij soms bij de patiënt een leverbiopt af. Waarom?

Diagnostiek van virale hepatitis

Dr. Greet Boland

Prof. dr. Hans Zaaijer

Dr. Robin van Houdt

Veel klinisch chemische laboratoria bieden een *hepatitispakket* aan. Dat betekent serologisch onderzoek naar de virussen voor hepatitis-A, B, en C, het cytomegalovirus en het Epstein-Barr virus. Bij een negatief resultaat, dus als er geen antistoffen tegen deze virussen in het bloed aanwezig blijken te zijn, wordt het bloed soms alsnog onderzocht op hepatitis-E. Dat is het geval wanneer een reiziger terugkeert met een acute hepatitis. Inmiddels is bekend dat mensen ook in Nederland besmet kunnen raken met hepatitis-E en dat deze infectie zelfs chronisch kan verlopen bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan. Het hepatitis-D virus, dat relatief veel voorkomt in Zuid-Italië heeft alleen klinische betekenis samen met een hepatitis-B infectie. Onderzoek daarnaar heeft dus alleen zin als eerder HBV is aangetoond. Door succesvolle vaccinatie tegen hepatitis-B wordt Zuid-Italië minder

belangrijk als bron van hepatitis-D in Nederland. Wellicht gaat Roemenië deze rol overnemen, gezien de opvallend veel HBV infecties in dit nieuwe EU-land. De behandelmogelijkheden bij een chronische infectie met HBV en HCV nemen toe. Het effect van die behandeling kan worden vergroot door een nadere typering van de hepatitisvirussen door middel van specialistische laboratoriumdiagnostiek.

Serologische technieken

Met serologische technieken kunnen specifieke eiwitten worden aangetoond in bloed, andere lichaamsvloeistoffen en weefsels. Serologie maakt gebruik van de specificiteit van antistoffen, namelijk dat antistoffen, die worden gemaakt door de afweercellen in het lichaam, alleen binden aan één bepaald molecuul: het bij die antistof behorende antigeen.

Antistoffen (ook wel: antilichamen of *immuno-*

Door succesvolle vaccinaties wordt Zuid-Italië minder belangrijk als bron van hepatitis-D

Tomaten met hepatitis

In maart 2010 meldde de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) een uitbraak van hepatitis-A bij veertien mensen. De besmetting was mogelijk veroorzaakt door besmette zongedroogde tomaten. Vergelijkbare voedselgerelateerde uitbraken hadden eerder plaats in

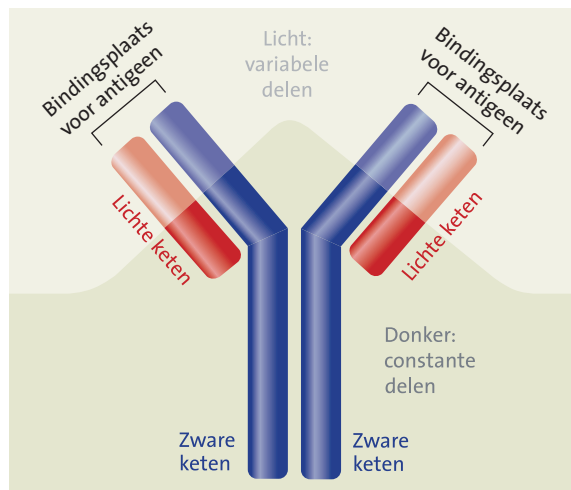
Australië en Frankrijk. De specifieke variant van het hepatitis-A virus van de Nederlandse patiënten was exact dezelfde als van het hepatitis-A virus dat eerder bij Australische patiënten was gevonden. Daar bleek de uitbraak terug te voeren op halfgedroogde tomaten. Die

worden bijvoorbeeld in potjes verkocht of zitten in kant-en-klare salades en tapenade. Doordat huisartsen de gevallen van hepatitis-A hadden gemeld bij de GGD, kon worden vastgesteld dat de besmettingen samenhangen met eenzelfde virus dat, behalve in Aus-

tralië, nu ook in Nederland rondwaart. Door te inventariseren wat de patiënten enkele weken voor de eerste klachten hadden gegeten, kwamen de halfgedroogde tomaten tevoorschijn als mogelijke besmettingsbron.

Schematische voorstelling van een antilichaam. Een antilichaam bestaat uit vier eiwitten: twee lichte en twee zware ketens. Elk van de vier ketens bestaat uit een variabel en een constant deel. Op de variabele delen bevinden zich de bindingsplaatsen voor antigenen. Dankzij de variabiliteit is ons lichaam in staat een zeer grote variatie aan antilichamen te maken.

© JvdB



globulinen) worden gemaakt door de B-lymfocyten van het afweersysteem. Dit gebeurt als reactie op het binnendringen van een virus of een bacterie. Sommige afweercellen, zoals macrofagen, kunnen ongewenste binnendringers opnemen en direct onschadelijk maken. Andere cellen, zoals B-lymfocyten, worden door de binnendringers geactiveerd om antilichamen te maken en uit te scheiden. Antilichamen zijn Y-vormige moleculen die aan

één kant van het molecuul een antigeen kunnen binden. Deze binding is zeer specifiek: één antilichaam bindt aan één antigeen. Het andere deel van het antilichaam dient als herkenningspunt voor het immuunsysteem dat daarmee reageert op de combinatie antigeen-antistof. Er zijn diverse biotechnologische technieken om in het laboratorium specifieke antistoffen te maken tegen een geselecteerd antigeen.

Zo'n antigeen is (een onderdeel van) een lichaamsvreemde stof. Het kan afkomstig zijn van bacteriën, virussen en andere ziekteverwekkers. In feite zijn het vaak afbraakproducten (suikers, eiwitten, stukjes erfelijk materiaal) van binnengedrongen organismen of afwijkende cellen. Het immuunsysteem reageert op een antigeen door B-cellen (de B-lymfocyten) antistoffen te laten maken of killercellen (T-cellen of T-lymfocyten) op pad te sturen. Bijvoorbeeld naar lichaamscellen die door virussen zijn geïnfecteerd of naar kankercellen.

Betrouwbare binding

Omdat de reactie tussen een antigeen en een antistof zeer specifiek is, kan het ene deel van het

VRAAG 3

Bij welke vormen van hepatitis worden onderzoekstechnieken met behulp van DNA of RNA toegepast?

Hepatitis-E uit varkens

In het Westen beschouwde men hepatitis-E tot voor kort als een importinfectie uit de (sub)tropen. Duidelijk is nu dat er in de gematigde klimaatzone ook lokale transmissie van HEV is. Varkens lijken hierbij de bron van de infectie te zijn. Opvallend is dat

lokale hepatitis-E in het Westen zich vrijwel altijd beperkt tot mensen die ook andere aandoeningen hebben en hoogbejaarden. Chronische HEV infectie is recent beschreven bij transplantatiepatiënten. De diagnostiek van hepatitis-E is eenvoudig. Onderzoek naar de

epidemiologie van HEV geschiedt op het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, waarbij men door *sequencing* van HEV-RNA inzicht krijgt in de herkomst en verspreiding van de hepatitis-E virusstammen.

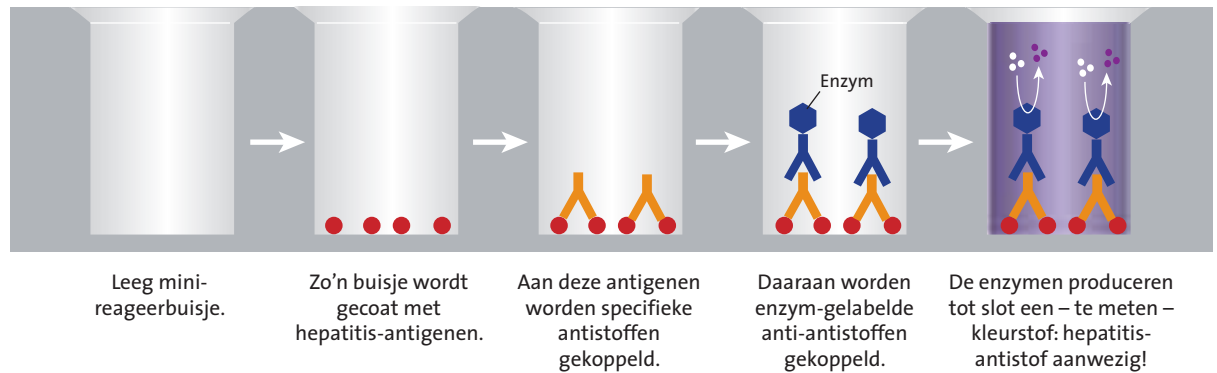
Prof. dr. Hans Zaaijer



Mogelijk zijn varkens een bron van het hepatitis-E virus.

Enzyme-linked immuno assay (ELISA), een inmiddels verregaand geautomatiseerde methode om antistoffen tegen bijvoorbeeld hepatitis aan te tonen. De bepaling vindt plaats in zogenoemde microtiterplaten (zie foto onder) voorzien van mini-reageerbuisen (assays), die automatisch op kleurverandering worden doorgemeten.

© JvdB



Bron: CEA/ B.Maillere

paar worden gebruikt om de aanwezigheid van het andere deel van het paar aan te tonen in bloed en weefsels. Willen onderzoekers, bij hun speurtocht naar de oorzaak van hepatitis, bijvoorbeeld de aanwezigheid van het oppervlakte-eiwit HBsAg van het hepatitis-B virus aantonen in het weefsel van patiënten, dan hoeven zij dit alleen maar te laten binden aan de bijbehorende antistof (anti-HBs). Het omgekeerde kan ook. Cruciaal hiervoor is dat de onderzoekers beschikken over de antistof of het antigeen en een signaal krijgen zodra de twee een paar vormen.

Technieken daarvoor zijn inmiddels routine en geautomatiseerd. Vaak op basis van een kleurreactie die plaats heeft als er een *match* wordt gevon-

den. Serologische technieken zijn zeer gevoelig – ook zeer weinig moleculen kunnen ermee worden aangetoond. Ze zijn ook zeer specifiek – ze zijn erg betrouwbaar wat betreft het meten van de aanwezigheid van de juiste moleculen. Belangrijk is wel te realiseren dat een test op virale antistoffen alleen iets zegt over de afweerreactie van de patiënt op het virus. Het virus hoeft niet ook werkelijk (meer) aanwezig te zijn. Wellicht meet de test de restanten van een eerdere immuunreactie waarmee het virus onschadelijk werd gemaakt.

Om vast te stellen of iemand een leverontsteking heeft die wordt veroorzaakt door hepatitis-A, B of C laat de arts in eerste instantie een serologisch onderzoek uitvoeren met het bloed van de

In een modern moleculair biochemisch laboratorium moet zeer schoon worden gewerkt om verontreiniging van de monsters te voorkomen.



patiënt. Aanvullend moleculair onderzoek moet het virus zelf aantonen en de hoeveelheid ervan vaststellen.

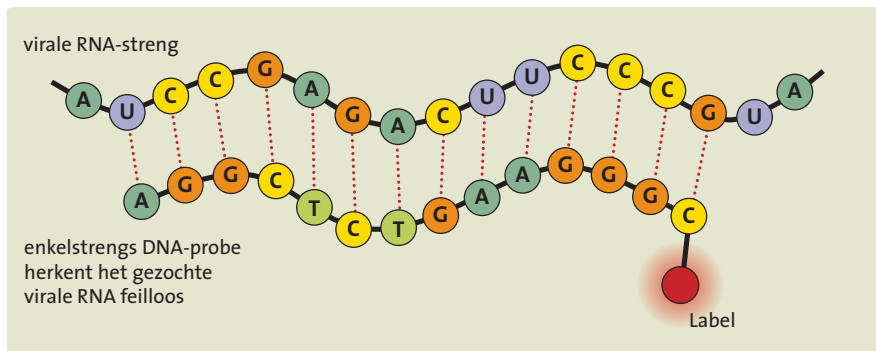
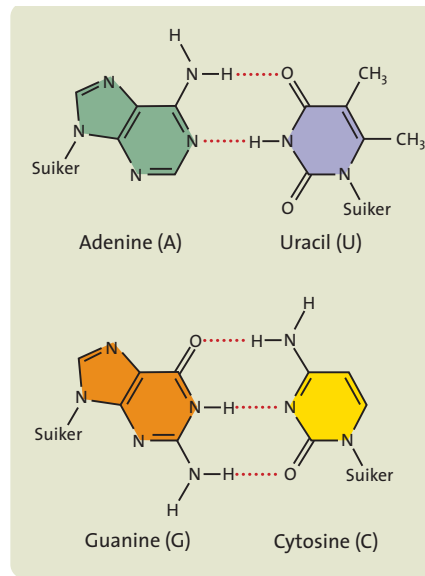
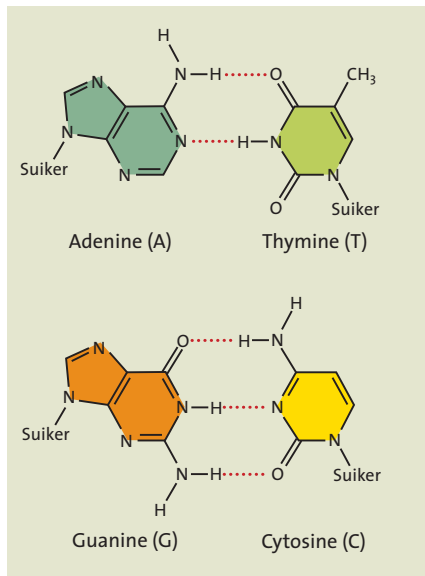
Moleculaire technieken

Het begrip moleculaire technieken is een verzamelnaam voor onderzoeks- en diagnostische technieken met behulp van DNA of RNA. Bij infectieziekten worden ze ingezet om de veroorzaker van de infectie op te sporen – meestal een virus, bacterie of parasiet.

Organismen kunnen van elkaar worden onderscheiden op grond van hun erfelijk materiaal (DNA en RNA). Op grond van de grootte en aard van het erfelijk materiaal kunnen ook soorten van elkaar worden onderscheiden. Een muis heeft ander DNA dan een zonnebloem en een bacterie weer ander erfelijk materiaal dan een virus. Ook virussen verschillen sterk van elkaar. Ze hebben alle een heel klein genoom, maar bij het ene virus

is dat opgebouwd uit DNA, bij het andere uit RNA (een net iets andere vorm van DNA). Dat genoom bevat de code voor een aantal virus-eiwitten. De code is vaak een unieke volgorde van de bouwsteentjes (de basen of nucleotiden) in het erfelijk materiaal. Die basenvolgorde kan worden opgehelderd door het erfelijk materiaal te sequencen.

Hoe unieker die basenvolgorde is, hoe beter het RNA of DNA kan worden gebruikt om de aanwezigheid van het virus aan te tonen in bijvoorbeeld patiëntenweefsel. Dat kan door een complementair stukje DNA of RNA te maken en dat te voorzien van een merkteken (zoals een fluorescerende stof). Dat gemerkte stukje RNA of DNA (de probe) plakt alleen aan het virus-DNA of -RNA waarvoor het is gemaakt. Zo kan het erfelijk materiaal van virussen worden aangetoond in bloedcellen of weefsel. Door slimme technieken, zoals de *polymerase chain reaction* (PCR) en het gebruik van de enzymen *reverse transcriptase* en *polymerase*, kun-



DNA bestaat uit de bouwsteentjes adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C) (afbeelding linksboven). A en T zitten altijd tegenover elkaar en vormen een (verbreekbare) verbinding. Hetzelfde geldt voor de bouwsteentjes G en C. Voor RNA geldt hetzelfde, alleen is het bouwsteentje T vervangen door U (uracil) (afbeelding rechtsboven).

Van het verschijnsel dat de bouwsteentjes paarsgewijs aan elkaar binden, maken biochemici gebruik om de aanwezigheid van specifieke stukjes erfelijk materiaal aan te tonen (onderste afbeelding). In het laboratorium maken ze een stukje DNA of RNA dat precies past op het stukje erfelijk materiaal dat ze willen aantonen. Aan dat teststukje hangen ze een molecuul dat radioactief is of licht geeft, zodat het kan worden gedetecteerd (de *probe*). Alleen als de gezochte volgorde van bouwsteentjes aanwezig is in het erfelijk materiaal blijft het stukje test-DNA of -RNA plakken en kan de probe worden gedetecteerd. Zo kan de aanwezigheid van specifieke stukjes virus-DNA of -RNA in cellen worden opgespoord.

© JvdB

nen zo heel kleine hoeveelheden DNA en RNA van virussen (en ook bacteriën) worden aangetoond in cellen. Door het virusgenoom te sequencen kunnen ook mutaties in de aanwezige genen worden opgespoord en uitspraken worden gedaan over verwantschap tussen virussen en het ontstaan van resistentie tegen medicijnen.

Moleculaire technieken worden vooral toegepast bij hepatitis-B en C. Bijvoorbeeld om een via serologische technieken vastgestelde infectie te bevestigen, de hoeveelheid virus te bepalen en het effect van de behandeling te volgen. Bij hepatitis-B en C kan er ook het specifieke genotype van de virussen mee worden vastgesteld. Welk van de 6 genotypen en bijbehorende subtypen de hepatitis-C infectie veroorzaakt, heeft invloed op de kans van slagen van de therapie. Ook bij hepatitis-B wordt het genotype steeds belangrijker in de diagnostiek.

Met een test op het DNA of RNA van een ziekteverwekker wordt direct de aanwezigheid van het virus of de bacterie aangetoond en niet de reactie van het immuunsysteem daarop, zoals bij de serologische technieken. Bovendien zijn moleculaire technieken sneller dan het opkweken van bacteriën of virussen (als het al mogelijk is ze te kweken), wat de traditionele manier is om een ziekteverwekker aan te tonen. Nadeel is wel dat de moleculaire technieken zo gevoelig zijn dat gewaakt moet worden voor verontreinigen. Een enkel stukje DNA dat uit het haar van de onderzoeker valt of uit een naast het monster staand buisje opdwarrelt, kan al een verkeerde uitslag geven. *Schoon* werken is dus noodzakelijk.

Moleculaire technieken bij bron- en

Dr. Robin van Houdt

PATIËNTEN BIJ wie een hepatitis wordt geconstateerd worden uitgenodigd met een GGD-verpleegkundige te spreken over hoe zij besmet kunnen zijn geraakt, bijvoorbeeld door riskant gedrag in het afgelopen half jaar. Vaak echter, blijft de meest waarschijn-

lijk transmissieroute onduidelijk en is de bron niet bekend. Moleculaire technieken kunnen dan uitkomst bieden. Uit beschikbaar patiëntenmateriaal wordt dan virus-DNA of -RNA geïsoleerd en de basenvolgorde ervan opgehelderd. Dit is de *sequentiële analyse*. De DNA-sequentie van het

Door genetisch onderzoek van hepatitis-B virussen in Amsterdam, bleek een uitbraak in de jaren '80 terug te voeren op prostituee-bezoek in de tippelzone achter het Centraal Station.



contactonderzoek

bij de patiënt gevonden virus wordt vervolgens vergeleken met die uit eerdere patiënten. Bij deze *fylogenetische analyse* worden clusters gemaakt van sequenties die het meest op elkaar lijken en evolutionair het meest aan elkaar verwant zijn. Dit wordt weergegeven in een boomstructuur waarmee in één oogopslag onderlinge verbanden zijn te zien. Daarmee kunnen bepaalde personen als besmettingsbron worden uitgesloten, doordat hun virus teveel verschilt van dat van de patiënt. Als de virussen van een mogelijke bron en de patiënt wel veel op elkaar lijken of zelfs identiek zijn, kan overigens nooit met honderd procent zekerheid worden gezegd dat de ene persoon de ander heeft geïnfecteerd. Er kan altijd nog een aantal personen tussen hebben gezeten, zeker als het virus niet sterk muteert, zoals bij het hepatitis-B virus het geval is. Vaak wordt dan wel duidelijk tot welke risicogroep de patiënt behoort. Vervolgens kan een plan worden gemaakt om mogelijke (anonieme) contacten van de patiënt te screenen en eventueel te vaccineren, bijvoorbeeld binnen een bepaalde sauna of seksclub. Zo kan de omgeving van de patiënt toch worden beschermd tegen een infectie en kunnen degenen die al besmet zijn worden doorgestuurd voor behandeling. Op grond van overeenkomsten in de genetische kenmerken van HBV ontdekten de onderzoekers ook het verband tussen de hepatitis bij een groep Amsterdamse injecterende drugsgebruikers en een groep heteroseksuele mannen. Hetzelfde virus had zich vanuit de groep drugsgebruikers verspreid doordat de mannen ooit geregeld de heroïnehoertjes achter het Centraal Station hadden bezocht.

ANTWOORD 1

Vermoeidheid, misselijkheid, jeuk en geelzucht (algemeen gevoel van ziek zijn, moeheid en pijn in het bovenste deel van de buik).

ANTWOORD 2

Met een leverbiopt kan hij vaststellen of er mogelijk sprake is van bindweefsel- of littekenvorming. Ook kijkt hij naar de architectuur van de lever, de infiltratie van afweercellen en de aanwezigheid van tumorweefsel en geïnfecteerde cellen. Deze informatie helpt bij het bepalen van het behandelingsbeleid.

ANTWOORD 3

Vooraf bij hepatitis-B en hepatitis-C.



Betere hygiëne en verantwoord gedrag zijn belangrijke maatregelen om besmetting met hepatitisvirussen en de overdracht ervan te voorkomen. Om het virus uit te roeien, is echter een wereldwijde vaccinatie noodzakelijk.

Het voorkómen van besmetting met hepatitis

Het drinken van vervuild water, zoals hier in Somalië, vormt een risico op het krijgen van hepatitis-A.

HEPATITIS IS niet altijd gemakkelijk te behandelen. De medicijnen die er nu voor hepatitis-B en C zijn, slaan niet bij alle patiënten aan. Ze kunnen bijvoorbeeld het virus ongevoelig maken en dikwijls zijn er flinke bijwerkingen. Zoals gebruikelijk, is ook bij hepatitis voorkómen beter dan genezen. Voorkomen kan door vaccinatie van risicogroepen of van alle pasgeboren kinderen tegen hepatitis-B, maar ook door preventief gedrag. Hygiënische maatregelen rond toiletbezoek en voedselbereiding zijn daarvan een voorbeeld, maar ook het tegengaan van besmetting tijdens seksueel contact en het nemen van voorzorgsmaatregelen in situaties waarbij bloed in het spel is. Maar in veel landen hebben structurele maatregelen, zoals riolering en goed drinkwater prioriteit.

Vaccinatie als belangrijkste strategie

Dr. Ardine de Wit

Sinds 1986 is er een veilig vaccin tegen hepatitis-B beschikbaar. Dit vaccin – dat soms in combinatie met een vaccin tegen hepatitis-A of de DKTP-Hib vaccinatie tegen kinderziekten wordt gegeven – is een zogeheten *subunit-virusvaccin*.

Dat betekent dat niet een geheel, geïnactiveerd, virus wordt gebruikt om een afweerreactie van het immuunsysteem op te wekken, maar alleen bepaalde onderdelen van het virus. In dit geval gaat het om een deel van het oppervlakte-eiwit – HBsAg – dat *antigeen* is en een immunoreactie opwekt. Dit antigeen wordt niet uit de virussen gewonnen, maar wordt gemaakt door genetisch veranderde gistcellen. In bioreactoren produceren de gistcellen dit eiwit in grote hoeveelheden en na zuivering kan het worden gebruikt als vaccin. In het vaccin zit behalve het hepatitis-B virusantigeen ook aluminiumhydroxide. Dat dient als een *adjuvant*, een stof die het immuunsysteem extra prikkelt tot een afweerreactie.

Kinderen en volwassenen die worden gevaccineerd tegen hepatitis-B krijgen drie injecties. Een maand na de eerste prik moet de tweede injectie volgen en de derde een half jaar na de eerste toediening. Maximale bescherming tegen het virus is er pas als de volledige vaccinatiecycle is voltooid. Negentig tot vijftiennegentig procent van de gevaccineerden is dan volledig beschermd tegen hepatitis-B. Hoe lang het vaccin werkzaam blijft, is onbekend. Aangenomen wordt dat de bescherming levenslang blijft bestaan. In de 25 jaar dat het vaccin er nu is, zijn er geen aanwijzingen gevon-



Dialysepatiënten behoorden in Nederland tot de eersten die in aanmerking kwamen voor vaccinatie tegen hepatitis-B.

den dat de immuniteit afneemt. Ook is het vaccin tegen hepatitis-B zeer veilig gebleken, er zijn geen ernstige bijwerkingen van vaccinatie bekend. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft in 1992 alle landen opgeroepen het vaccin op te nemen in hun nationale vaccinatieprogramma's. Want met een algemene vaccinatie van bijvoorbeeld alle pasgeboren baby's bouwt een land in de loop der tijd een goed beschermde bevolking op.

Rijksvaccinatieprogramma

Nederland is één van de weinige landen die geen gehoor hebben gegeven aan de oproep van de Wereldgezondheidsorganisatie. Nederland heeft gekozen om de preventie van hepatitis-B te richten op specifieke risicogroepen, dus die groepen waar de kans op besmetting het grootst is. Het idee daarachter is dat op zo'n manier met relatief geringe kosten de groepen die het grootste risico lopen beschermd kunnen worden tegen besmet-

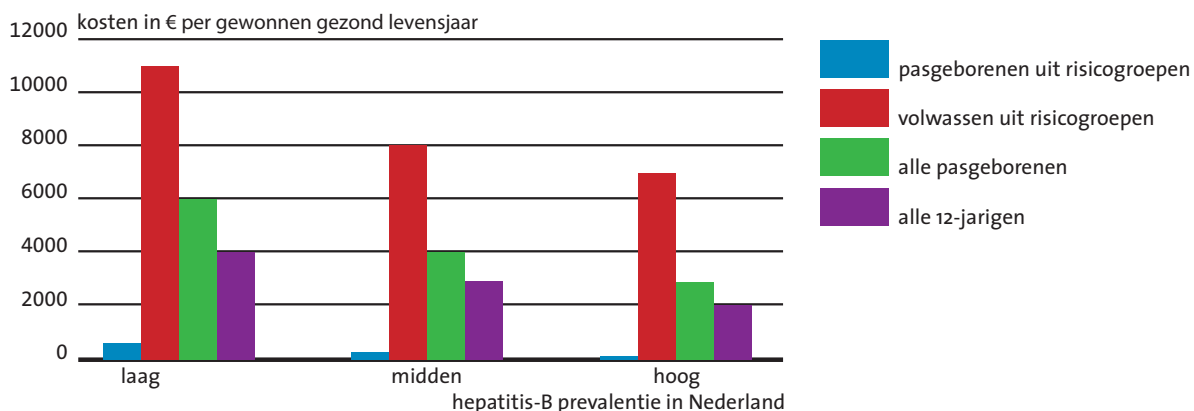
ting met hepatitis-B. Al in de jaren '80 van de vorige eeuw is daarom begonnen met vaccinatie van gezondheidswerkers die in aanraking kunnen komen met bloed. Vrij snel daarna kwamen ook bepaalde groepen kwetsbare patiënten in aanmerking voor vaccinatie, zoals mensen die nierdialyse ondergaan en personen met het syndroom van Down (die laatsten hebben vaak een minder goed werkend immuunsysteem). Vanaf 2003 wordt gratis vaccinatie aangeboden aan harddrugsgebruikers, homomannen en kinderen van wie minstens één ouder is geboren in een land waar veel hepatitis-B voorkomt. Met deze vaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma is ongeveer 20 procent van alle pasgeboren kinderen gemoeid.

Ook als een vaccin veilig en werkzaam is, zoals het hepatitis-B vaccin, wordt het niet zonder meer opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma, dat voorziet in de vaccinatie van pasgeborenen tegen de meest gangbare ernstige infectieziekten. De Gezondheidsraad, het hoogste adviesorgaan van de Nederlandse regering op het terrein van volksgezondheid en zorg, hanteert daarvoor zeven criteria. Die criteria behelzen niet alleen de effectiviteit en de last die iemand ondervindt van een vaccinatie en de ernst van de ziekte, maar ook de (maatschappelijke) kosten en baten en de urgentie voor de volksgezondheid. De Gezondheidsraad heeft in de afgelopen twintig jaar vier rapporten aan hepatitis-B vaccinatie gewijd. Met het meest recente rapport uit 2009 beveelt de Raad de Nederlandse regering aan het beleid gericht op louter risicogroepen te laten varen en over te gaan op de algemene vaccinatie van pasgeborenen of van pubers. Een besluit daarover heeft de regering, half 2010, nog niet genomen.

Kosteneffectiviteit

Een belangrijk criterium voor opname in het RVP is de kosteneffectiviteit, of doelmatigheid, van een vaccinatie. Dat is belangrijk omdat elke euro

Kosteneffectiviteit vaccinatiestrategieën hepatitis-B



Niet elke strategie om hepatitis-B terug te dringen is even effectief. In deze grafiek is voor verschillende vaccinatie-strategieën uitgerekend hoeveel geld het kost om één gezond levensjaar te winnen. Als er relatief weinig hepatitis-B in de Nederlandse bevolking voorkomt ('laag' in de grafiek), dan kost elk gewonnen gezond levensjaar ongeveer 11.000 euro wanneer volwassenen uit de risicogroepen gevaccineerd worden. Bij het vaccineren van pasgeborenen is dat 6.000 euro en bij alle 12-jarigen 4.000 euro. Het alleen vaccineren

voor het boeken van gezondheidswinst maar één keer kan worden uitgegeven. Vaak worden in de berekeningen de kosten per gewonnen gezond levensjaar gebruikt: wat kost het om door vaccinatie een extra gezond levensjaar te bereiken? Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu heeft de effectiviteit en kosteneffectiviteit van verschillende vormen van vaccinatie onderzocht. Bijvoorbeeld de vaccinatie van risicogroepen, zoals kinderen van ouders afkomstig uit een land waar hepatitis-B veel voorkomt en van meer algemene vaccinatiestrategieën, zoals het vaccineren van alle baby's of pubers. Daarbij zijn ook de besparingen en de effecten van vaccinatie in de verre toekomst belangrijk, bijvoorbeeld doordat minder mensen ziek worden. Ook dient rekening te worden gehouden met de zogeheten groepsimmu-niteit: Als in een bevolking minder personen rond-

van pasgeborenen uit risicogroepen is het goedkoopst. Dat komt omdat daar de kans dat ze in aanraking zullen komen met hepatitis-B groot is en ze hun leven lang zijn beschermd. Als er meer hepatitis-B in de Nederlandse samenleving voorkomt (de scenario's 'midden' en 'hoog') zijn de kosten voor vaccinatie per gewonnen levensjaar lager omdat er meer mensen besmet zouden raken als ze niet zouden zijn gevaccineerd dan als er weinig hepatitis-B in Nederland voorkomt (scenario 'laag').

lopen die de ziekte kunnen overdragen, neemt ook de kans dat niet gevaccineerde personen worden besmet steeds verder af.

Twintigduizend euro

Wiskundige modellen liggen ten grondslag aan zulke berekeningen van effectiviteit en doelmatigheid. Daarin zijn zaken opgenomen als de levensloop van de gevaccineerde baby's, het verloop en de besmettelijkheid van de ziekte, de kosten van behandeling en de maatschappelijke kosten van ziekte en invaliditeit. Omdat er al een kosteneffectieve vaccinatiestrategie in Nederland is – de vaccinatie van risicogroepen – moet van een nieuwe strategie worden bepaald wat deze extra oplevert aan uitgespaarde maatschappelijke kosten en ziek-telast en wat deze extra kost aan inspanningen en eventuele negatieve bijwerkingen. De kosten

VRAAG 1

Wat beoogt men met een algemene vaccinatie tegen hepatitis-B?

per gewonnen levensjaar van de verschillende vaccinatiestrategieën kunnen met elkaar worden vergeleken

In Nederland wordt voor gezondheidsinterventies vaak 20.000 euro per gewonnen gezond levensjaar genomen als grens voor kosteneffectiviteit. Kost een maatregel meer dan 20.000 euro per gewonnen gezond levensjaar, dan wordt deze niet als efficiënt beschouwd. De figuur geeft drie verschillende uitgangssituaties weer voor het voorkomen van hepatitis-B in Nederland. Dit omdat niet precies duidelijk is hoe vaak de ziekte in Nederland voorkomt. Het gaat hierbij steeds om een extra inspanning ten opzichte van de bestaande preventie (vaccinatie van baby's en volwassenen uit de risicogroepen).

Of er nu veel of weinig hepatitis-B onder de bevolking is, elk van de gekozen vaccinatiestrategieën blijft (ver) onder de grens van de 20.000 euro per gewonnen gezond levensjaar. Het opsporen en overhalen van volwassenen uit risicogroepen kost

relatief de meeste moeite en dus ook het meeste geld. Het vaccineren van alleen de pasgeborenen uit de risicogroepen (in het bijzonder baby's waarvan minstens één ouder komt uit een gebied met veel hepatitis-B), is het meest kosteneffectief. Maar ook elk van de andere vaccinatiestrategieën is een relatief goede investering in het tegengaan van hepatitis-B. Deze conclusie was één van de peilers onder het laatste advies van de Gezondheidsraad om algemene vaccinatie van pasgeborenen of pubers in Nederland op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma.

Minder besmetting door beter gedrag

Dr. Hannelore Götz

Hepatitis-A is erg besmettelijk. Het HAV wordt overgedragen via de *fecaal-orale* route. Dat wil zeggen dat de ontlasting van een patiënt besmettelijke virusdeeltjes bevat die op een of andere manier,

Geen reactie op vaccinatie

Sommige mensen reageren niet goed op een vaccinatie met het hepatitis-B vaccin. Bij vijf tot tien procent van de ingeënte personen kunnen na drie vaccinaties geen antistoffen tegen hepatitis-B worden aangetoond. Als ook na een vierde injectie nog steeds geen antistoffen worden gevormd, noemt met deze personen *non-responders*. Het

is niet precies bekend wat er mis gaat bij hen. Dat niet reageren op een hepatitis-B vaccinatie komt vaker voor op oudere leeftijd, meer bij mannen en vaker bij mensen met overgewicht en bij mensen die roken.

Ook genetische factoren spelen een rol. En dan in het bijzonder genen die zijn betrokken bij het presenteren van de

antigenen van HBV aan de T- en B-lymfocyten van het immuunsysteem. Daarnaast lijkt het erop dat non-responders ook minder lymfocyten hebben die de antigenen van het hepatitis-B virus kunnen herkennen en een immunoreactie op gang brengen. De reactie lijkt wel op gang te komen, maar slechts langzaam. Deze hypothese wordt

ondersteund door het feit dat bij veroudering het aantal reactieve lymfocyten afneemt – een verklaring waarom het aantal non-responders toeneemt met de leeftijd. Het helpt om krachtiger hulpstoffen (*adjuvants*) die lymfocyten stimuleren zodat meer cellen gaan reageren en er sneller antistoffen worden gevormd, toe te voegen

aan het vaccin. Wellicht zal deze methode worden aangewend bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen hepatitis-B. Daardoor zal het aantal non-responders afnemen en kan wellicht het aantal benodigde injecties bij mensen die wel reageren worden teruggebracht tot één.

Dr. Leo Visser



zelfs vaker, het toilet schoon. Gebruik van gewone schoonmaakmiddelen is voldoende. Werk daarbij van schoon (deurklink, kraan, trekker of drukknop) naar minder schoon (toiletbril, toiletpot). Gebruik schoonmaakdoekjes louter voor het toilet of neem wegwerpdoekjes. Verschoon dagelijks de handdoek in het toilet. Houd de nagels kort. Vermijd gemeenschappelijk gebruik van washandjes, handdoeken en tandenborstels.

Mensen met hepatitis-A zijn besmettelijk voor anderen vanaf één week voordat de ziekteverschijnselen ontstaan tot een week na het begin van de verschijnselen. Zelfs als er geen ziekteverschijnselen optreden, kan iemand die is geïnfecteerd andere mensen besmetten. Kinderen van de basisschoolleeftijd, jongeren en volwassenen met hepatitis-A moeten, nadat ze geel zijn geworden, een week thuisblijven. Bij volwassenen duurt de ziekte langer en zijn er meer klachten dan bij kinderen.

meestal via de handen, in de mond terecht komen. wc-bril, spoel- en deurknop en andere voorwerpen in het toilet kunnen daarom een besmettingsbron zijn. Door contact met deze voorwerpen kan het virus via de handen in de mond terechtkomen of op eetgerei en in het eten zelf. Het eten van ongewassen of ongekookte besmette groenten, vruchten, garnalen, schaal- of schelpdieren kan ook hepatitis-A veroorzaken. Hepatitis-A is feitelijk geen seksueel overdraagbare aandoening, maar als je tijdens het vrijen met je vingers of tong in de buurt van de anus komt van iemand die is besmet met hepatitis-A, kun je ook besmet raken.

Goede hygiëne helpt om de verspreiding van hepatitis-A door een patiënt te voorkomen. Was de handen met zeep na gebruik van het toilet of na het helpen van kinderen op de wc, na het verschoonen van een kind met hepatitis-A, en vóór het bereiden van voedsel en vóór het eten. Maak minimaal eenmaal per dag, afhankelijk van de situatie

←
Vaccinatie van kinderen met een ouder die afkomstig is uit een gebied met veel hepatitis-B is één van de strategieën om hepatitis-B te bestrijden.



De deurkruk van de wc is een beruchte manier van overdracht van bacteriën en virussen, zoals hepatitis-A.



Besmetting van hepatitis-B kan optreden bij het laten zetten van een tatoeage.

De meeste infecties met HBV ontstaan door contact met besmet bloed

Hepatitis-B

Personen die zijn geïnfecteerd met hepatitis-B hebben het virus in hun bloed (ook menstratiebloed), in sperma en het voorvocht daarvan en in vaginaal vocht. Mensen die geïnfecteerd zijn met hepatitis-B kunnen anderen besmetten vanaf ongeveer zes weken voor het begin van de ziekteverschijnselen totdat het virus uit het bloed is verdwenen. Draggers van het virus blijven een besmettingsbron voor anderen, dus ook mensen zonder klachten zijn besmettelijk.

Besmetting met het hepatitis-B-virus kan ontstaan wanneer bloed of genitale vloeistoffen van iemand die een infectie heeft, terecht komt in het lichaam van een ander. Bijvoorbeeld als besmet bloed op een huidwondje komt of in het slijmvlies; als iemand zich

prikt aan een besmette injectienaald; bij acupunctuur, piercing, tatoeage en het *schieten* van oorbelgaatjes met een besmette naald; bij bijten of (tot bloedens toe) gebeten worden door geïnfecteerde personen; door het hergebruik van besmette injectienaalden van anderen (zoals bij drugsgebruikers); door gemeenschappelijk gebruik van tandenborstel, scheermesje of scheerapparaat (klein risico); en door onveilig seksueel contact (seks zonder condoom of beflapje) met iemand die een infectie heeft. Bij de geboorte kan een geïnfecteerde moeder haar baby besmetten.

De meeste infecties met HBV ontstaan door contact met besmet bloed of andere lichaamsvloeistoffen waarin bloed zichtbaar aanwezig is. Bij mensen met een extreem hoge hoeveelheid virus in hun lichaam kan het virus ook in het speeksel en zweet zitten. De overdracht via speeksel of zweet is echter zeldzaam. Hepatitis-B wordt niet overgedragen door handen schudden, zoenen, samen eten, gezamenlijk gebruik van servies, gebruik van hetzelfde toilet of door insectenbeten.

Hepatitis-C

Het hepatitis-C virus komt vooral voor in bloed, en vrijwel niet in andere uitscheidingsproducten van het lichaam, zoals sperma, vaginaal vocht, speeksel, urine en ontlasting. Tenzij deze bloed bevatten. De kans op overdracht van moeder op kind is heel klein. Het virus wordt voornamelijk overgedragen via bloedtransfusies en medische handelingen met een onhygiënisch gebruik van naalden en andere instrumenten. Ook door het delen van naalden bij het spuiten van drugs kan hepatitis-C worden overgedragen.

Het vermijden van contact met vooral bloed en ook andere lichaamsvloeistoffen, schoon werken en het gebruik van rubberen handschoenen, zijn de belangrijkste manieren om je te beschermen tegen hepatitis-B en C. Als toch bloed van een ander in een wondje is terechtgekomen of je hebt

je geprikt aan een mogelijk besmette naald, laat de wond dan goed *doorbloeden* en spoel de wond uit onder lauw stromend water. Doe alcohol (70%) of jodium op de wond en neem contact op met de huisarts of de GGD. Ook een goede reiniging en het goed desinfecteren van ruimten en voorwerpen zijn nodig om verspreiding van hepatitis-A, B en C door patiënten tegen te gaan.

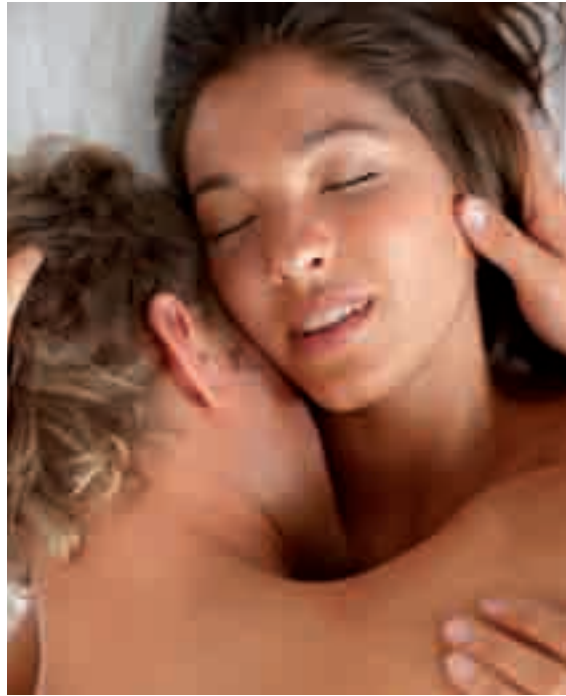
Geen zorgeloze seks bij hepatitis

Dr. Greet Boland

Tijdens het vrijen likken in de buurt van de anus van iemand die hepatitis-A virus in de ontlasting heeft, is bijna een garantie voor besmetting. Ook al is hepatitis-A officieel geen SOA. Als je met je vingers in de omgeving van de anus komt en daarna in je mond, kun je besmet raken. Goed handen wassen na het vrijen kan dit helpen voorkomen. Als je van iemand weet dat deze besmet is met hepatitis-A is het beter dergelijk contact te vermijden.

Hepatitis-B

Hepatitis-B is wel een seksueel overdraagbare ziekte. Overdracht komt tot stand door contact tussen kwetsbare slijmvliezen en besmettelijke lichaamsvloeistoffen zoals (menstruatie)bloed, voorvocht, sperma en andere genitale vloeistoffen. Bij onbeschermd vaginaal-genitaal contact kan de overdracht van het virus plaatsvinden van zowel vrouw naar man als van man naar vrouw. Ook door contact tussen de geslachtsdelen van mannen kan besmetting plaats vinden. Orale seks (pijpen, beffen, kontlikken) leidt alleen tot overdracht als er besmettelijke lichaamsvloeistoffen bij zijn betrokken. Dit kan ook voorvocht zijn, dus al voordat de man werkelijk klaar komt. Een condoom of beflapje bij het vrijen kan de overdracht van het virus voorkomen. Ook het gezamenlijke gebruik



van speeltjes, zoals dildo's, en seksuele technieken waarbij mogelijk bloed vrijkomt, zoals SM en bondage, kunnen het risico op de overdracht van HBV vergroten.

Door knuffelen en zoenen echter, kun je geen hepatitis-B krijgen. Er is wel eens beschreven dat mensen door speeksel zijn besmet met HBV, maar dat is zeer uitzonderlijk en alleen als de patiënt heel erg besmettelijk is door veel hepatitis-B virus in het lichaam.

Hepatitis-C

Hepatitis-C wordt hoofdzakelijk overgedragen via besmet bloed. Lang is aangenomen dat HCV niet of nauwelijks seksueel overdraagbaar is. Toch blijkt sinds 2000 in Nederland dat onder HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen vaker acute HCV-infecties voorkomen. Hoe die seksuele overdracht precies plaatsvindt, is nog onduidelijk, maar aannemelijk is dat beschadigin-

Je kunt hepatitis-B oplopen door onveilige seks.

VRAAG 2

Hepatitis A is geen SOA. Kun je dan wel besmet worden tijdens het vrijen?

VRAAG 3

Waarom weigeren sommige mensen zich te laten vaccineren?

gen aan het slijmvlies in de endeldarm de seksuele overdracht van HCV vergemakkelijken. Dit kan mogelijk komen door ruwe seksuele technieken (met de vuist of seksspeelgoed in de anus) of door de aanwezigheid van geslachtsziekten die wonden veroorzaken (herpes, syfilis, sommige chlamydia infecties). Ook hier geldt dat het gebruik van condooms besmetting kan voorkomen.

Maatschappelijke en sociale aspecten van beleid

Al langer is er in Nederland discussie over een algemene vaccinatie tegen hepatitis-B van alle pasgeborenen. De Gezondheidsraad adviseert nu de regering alle pasgeborenen baby's of 12-jarigen te vaccineren. Eventueel met een inhaalslag tot 10 jaar. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wil met een besluit over een eventuele opname van de vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wachten tot na de evaluatie van de introductie van vaccinatie van jonge meiden tegen het Humaan Papillomavirus (HPV) dat baar-

moederhalskanker veroorzaakt. De introductie daarvan in 2009 verliep niet vlekkeloos vanwege veel maatschappelijke discussie over de noodzaak en veiligheid van een dergelijk vaccin. Aanzienlijk minder meisjes lieten zich vaccineren dan was verwacht.

Dat Nederland een zogeheten *laag prevalent* gebied is, waar de kans klein is om een besmetting met HBV op te lopen, is een belangrijk argument geweest waardoor hepatitis-vaccinatie altijd buiten het RVP is gebleven. Dat geldt echter voor de algemene bevolking. Bij bepaalde risicogroepen en door riskant gedrag kan de kans op een infectie voor sommige mensen natuurlijk veel hoger zijn. Het aantal risicogroepen en de omvang van die groepen wordt steeds groter. Bijvoorbeeld door meer migratie van mensen uit hoog- en middel-endemische gebieden die in Nederland integreren en een onderdeel van onze samenleving vormen. Bovendien lijkt de seksuele vrijheid, die sinds de HIV-epidemie in de jaren '80 over z'n hoogtepunt heen was, weer wat toe te nemen. Daarbij worden condooms niet altijd consequent gebruikt, zeker niet in bepaalde groepen. Hepatitis-B beperkt

Spookverhalen rond vaccinatie

Begin jaren '90 verschenen er enkele publicaties over een mogelijke relatie tussen hepatitis-B vaccinatie en het ontstaan van multiple sclerose (MS). MS is een langzaam progressief verloopende ziekte waarbij de myelineschede van zenuwvezels wordt aangetast.

Daardoor kunnen op den duur neurologische stoornissen, zoals verlammingen, ontstaan. De oorzaak van MS is waarschijnlijk een auto-immuunziekte die ontstaat door een samenspel van genetische en omgevingsfactoren. In een Franse en een Britse stu-

die vonden onderzoekers dat MS drie keer meer voorkomt bij een groep van met het HB-vaccin gevaccineerde personen dan bij een vergelijkbare groep niet gevaccineerde mensen. Sindsdien zijn talloze studies gedaan om een bevestiging van deze resultaten te krijgen.

Op basis van een analyse van een als betrouwbaar beoordeeld deel van deze bijna duizend studies, concludeerde de *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* van de Wereldgezondheidsorganisatie in 2002 dat op basis van deze studies en rapporten niet

gesteld kan worden dat er een relatie is tussen hepatitis-B vaccinatie en het ontstaan van MS. Daarom zag de organisatie geen aanleiding om de bestaande adviezen voor de vaccinatie tegen hepatitis-B te veranderen.

Dr. Greet Boland

zich niet tot homoseksuele mannen, maar komt evengoed voor bij heteroseksuelen. De bron van een acute hepatitis-B infectie is zeker niet altijd te achterhalen. Specifieke vaccinatieprogramma's voor afzonderlijke doelgroepen kosten veel geld en energie omdat de mensen vaak moeilijk zijn te bereiken of over te halen deel te nemen aan vaccinatie. Door de HBV-vaccinatie op te nemen in het RVP zouden deze dure programma's uiteindelijk afgebouwd kunnen worden.

Religieuze redenen

Waarom zouden mensen vaccinatie weigeren? Vaccinatie is geen plicht en mensen weigeren vaak op religieuze gronden. Daarbij speelt het vertrouwen in de goddelijke voorzienigheid en in het lot een belangrijke rol, zoals bijvoorbeeld bij de vaccinatieweigeraars in de *bible belt*. Dat is een relatief smalle strook die loopt van de Veluwe tot de Zuid-Hollandse eilanden met relatief veel gereformeerde inwoners. Maar er zijn ook anderen die vaccinatie om principiële redenen weigeren, zoals aanhangers van de antroposofische geneeskunde. Weer anderen zijn bang voor de (onbekende of lange termijn) bijwerkingen, zoals een associatie met chronische ziekten of auto-immuunziekten. Ook al is er geen wetenschappelijk bewijs voor zulk verband, toch nemen sommigen liever het zekere voor het onzekere en weigeren ze vaccinatie van zichzelf of hun kinderen. Daarbij speelt, zeker bij de jongere generatie, het feit dat men de tijd van vóór de massale vaccinaties niet heeft meegemaakt. Oudere Nederlanders hebben gezien hoe effectief de nationale vaccinatie tegen kinderziekten is geweest. Zij maakten nog mee dat er op hun lagere school altijd wel een paar kinderen niet terugkeerden van de vakantie omdat ze waren overleden aan een 'eenvoudige' kinderziekte. Jongere generaties vinden het vanzelfsprekend dat zulke kinderziekten in Nederland zelden voorkomen. Ze realiseren zich niet dat dit is te danken



aan een vaccinatie waarvan de (geringe) bijwerkingen indertijd absoluut niet opwogen tegen de voordelen.

Ook werknemers mogen een geadviseerde vaccinatie weigeren. Dat kan een werkgever voor problemen stellen. Werkgevers zijn verantwoordelijk voor het bieden van een veilige werkplek door het nemen van preventieve maatregelen. Vaccinatie tegen hepatitis-B is daar vaak een onderdeel van, bijvoorbeeld in de gezondheidszorg. Ook een werkgever kan een werknemer niet dwingen zich te laten vaccineren. Die laatste moet zich realiseren dat het weigeren van een vaccinatie betekent dat hij of zij niet beschermd is tegen een infectie met hepatitis-B. Zulke besmettingen vinden jaarlijks enkele keren plaats bij werknemers in de Nederlandse gezondheidszorg.

In het voorjaar van 2009 begon de GGD een campagne om meisjes tussen 13 en 16 jaar te vaccineren tegen het HP-virus dat baarmoederhalskanker kan veroorzaken.

Iedereen screenen op hepatitis-B

Dr. Irene Veldhuijzen

MEDE VANWEGE de stijgende kosten van de gezondheidszorg is het bij nieuwe maatregelen belangrijk inzicht te krijgen in de verhouding tussen de kosten en de baten van zo'n interventie. Dat wordt gedaan met gezondheidseconomisch onderzoek, waarvan de kosteneffectiviteitsanalyse een voorbeeld is. Bij een kosteneffectiviteitsanalyse worden de kosten en baten van een nieuwe maatregel vergeleken met de situatie zonder die interventie. Bijvoorbeeld de introductie van vaccinaties of nieuwe behandelingen bij virale hepatitis.

De meeste patiënten met chronische hepatitis-B weten niet dat ze deze ziekte hebben. Bij een deel van de patiënten is weinig ziekteactiviteit te meten, deze mensen hebben een chronisch inactieve hepatitis-B. Maar het hepatitis-B virus kan ook een langdurige ontsteking in de lever veroorzaken, dan is er sprake van chronisch actieve hepatitis. Ook bij een dergelijke chronisch actieve hepatitis-B hoeft er geen sprake te zijn van lichamelijke klachten. Een deel van de patiënten met chronisch actieve hepatitis-B zal op termijn wel ernstige leverziekten ontwikkelen en daaraan zal ongeveer een kwart van hen overlijden. Een antivirale behandeling kan de door hepatitis-B veroorzaakte leverziekten voorkomen.

Grote winst te behalen

Onderzoekers van de GGD Rotterdam-Rijnmond en het Erasmus MC hebben de ziekteprogressie van patiënten mét en zonder zo'n behandeling beschreven met een wiskundig model. In Neder-

land zijn er naar schatting 6.500 patiënten met een chronische actieve hepatitis-B die in aanmerking komen voor een behandeling met antivirale middelen. Als deze patiënten niet behandeld worden, zullen 1.725 van hen na 20 jaar zijn overleden aan de ziekte. Als alle patiënten behandeld zouden worden met de nieuwste antivirale middelen kan de sterfte worden teruggebracht tot 339 patiënten, een vermindering van bijna 80 procent.

Er kan dus grote winst worden behaald door patiënten met hepatitis-B te behandelen. Omdat de meeste patiënten niet weten dat ze hepatitis-B hebben, wordt in de praktijk slechts een klein deel behandeld. De opsporing van hepatitis-B patiënten kan worden verbeterd door screening. Bij dat bevolkingsonderzoek worden gezonde mensen onderzocht om een ziekte in een vroeg stadium op te sporen. In het geval van hepatitis-B zou het aanbieden van een bloedtest aan mensen met een hoog risico op chronische hepatitis-B een geschikte methode kunnen zijn. In Nederland gaat het dan vooral om mensen die geboren zijn in een land waar hepatitis-B relatief veel voorkomt.

Kwaliteit van leven

De kosten en baten van een screening van migranten op chronische hepatitis-B zijn voor Nederland berekend in een kosteneffectiviteitsanalyse. De uitkomst daarvan wordt uitgedrukt in de verhouding tussen de gemaakte kosten en het aantal gewonnen levensjaren. Daarbij zijn de levensjaren gecorrigeerd voor de gezondheidskwaliteit – twintig jaar leven in volledige gezondheid bijvoorbeeld



In Nederland trekt de GGD het land in om gericht risicogroepen te vaccineren tegen hepatitis-B.

staat gelijk aan 40 jaar halfgezond. Zo ontstaat een voor *kwaliteit gecorrigeerd levensjaar*, de QALY. Screening van migranten op chronische hepatitis-B kost ongeveer € 9.000 per gewonnen QALY. In Nederland wordt in veel rekenmodellen een kosten-batenverhouding van maximaal € 20.000 per QALY aanvaardbaar geacht. De verhouding voor hepatitis-B screening ligt daar ruim onder. De screening kan dus gezien worden als kosteneffectief. Het toevoegen van een gelijktijdige screening op hepatitis-C kan de kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma mogelijk nog verbeteren. Want in sommige migrantengroepen komt

hepatitis-C vaker voor dan in andere, bovendien is er ook voor hepatitis-C een effectieve behandeling beschikbaar.

Derde Wereld: kiezen tussen riolerin

Dr. Greet Boland

HEPATITIS-A EN hepatitis-B zijn in de Derde Wereld *vaccine-preventable diseases*. Net als polio, mazelen, difterie, tetanus, kinkhoest, tuberculose en gele koorts kunnen ze worden voorkomen door vaccinatie. Verschillende organisaties, zoals de Wereldgezondheidsorganisatie WHO, zetten zich in voor vaccinatie tegen hepatitis-B. De pokken zijn inmiddels uitgeroeid en ook polio is bijna de wereld uit door een strikt vaccinatiebeleid. Bij andere ziekten waarbij de mens de enige gastheer van het virus is en er een goed vaccin beschikbaar is, zou dit ook moeten kunnen lukken.

In 1992 heeft de World Health Assembly van de Verenigde Naties opgeroepen tot een wereldwijde vaccinatie tegen hepatitis-B. In 2008 hadden 177 landen de hepatitis-B vaccinatie opgenomen in

hun nationale programma's voor de vaccinatie van kinderen. Alleen al daardoor is in de Verenigde Staten het aantal nieuwe gevallen van hepatitis per jaar met driekwart verminderd, van 8,5 per 100.000 inwoners in 1990 tot 2,1 in 2004, waarbij vooral het aantal gevallen bij kinderen en jongvolwassenen daalde. Ook andere landen, zoals Taiwan en Mongolië, rapporteren een sterke daling van acute hepatitis-B en een vermindering van leverkanker. Wereldwijd is de vaccinatiegraad 69 procent. In de West-Pacific en de Amerika's zelfs ruim 88 procent. Helaas is die vaccinatiegraad in een aantal gebieden waar veel hepatitis-B voorkomt, zoals Zuid-Oost-Azië, veel lager: 41 procent. De meeste landen in deze gebieden hebben vaccinatie tegen hepatitis-B wel opgenomen in hun vaccinatieprogramma. Daaronder zijn Indonesië en India – grote landen waar hepatitis-B voorkomt.

In een deel van Afrika (lichtgroen) is vaccinatie tegen hepatitis B inmiddels opgenomen in het kindervaccinatieprogramma. In een zeer groot deel van dit continent (donkerrood) is dit echter nog niet het geval.

© JvdB



Vaccinatie in Afrika

In Afrika, waar ook veel hepatitis-B voorkomt, heeft nog maar een deel van de landen de vaccinatie opgenomen in het kindervaccinatieprogramma. Vooral in het midden van Afrika is dat nog niet gebeurd.

Het is mogelijk om ook in Afrika een hoge vaccinatiegraad te verkrijgen. Een voorbeeld daarvan is de *Gambia Hepatitis Intervention Study*, waarbij HBV-vaccinatie is opgenomen in het vaccinatieprogramma van Gambia en in de studiepopulatie een vaccinatiegraad van meer dan 80 procent is bereikt. Al met al nog geen reden om tevreden te zijn. Van de 2,5 miljoen kinderen die jaarlijks op aarde sterven aan een infectieziekte waartegen

g, vaccinatie of HIV-behandeling



Vaccinatie van kinderen in Mali.

een door de Verenigde Naties geadviseerd vaccin beschikbaar is, neemt hepatitis-B ruim een derde deel voor zijn rekening (890.000).

Ook de behandeling van hepatitis-B gaat moeizaam. Een behandeling met interferon, die in de Westerse wereld standaard is, is voor veel mensen in Derde Wereldlanden te duur. Vaak zijn wel medicijnen als lamuvidine beschikbaar; een middel dat aanzienlijk goedkoper is dan interferon en ook tegen een HIV-infectie wordt ingezet. Helaas ontwikkelt het hepatitis-B virus vaak resistentie tegen dit middel. Bovendien wordt bij veel patiënten de ziekte vaak pas in een laat stadium ontdekt, wanneer de lever al veel van zijn functie heeft verloren en de schade al onherstelbaar is. Begrijpelijkerwijs heeft de behandeling van hepatitis-B in deze landen niet altijd prioriteit, gezien de grote problemen met bijvoorbeeld HIV, diarree en luchtweginfecties.

Geen reden voor vaccinatie

De situatie voor hepatitis-A is totaal anders. In de gebieden waar hepatitis-A endemisch is, krijgen kinderen de infectie vaak op jonge leeftijd. Daardoor is vrijwel honderd procent van de volwassenen in Derde Wereldlanden immuun tegen hepatitis-A. Daarom is er in Derde Wereldlanden geen reden voor vaccinatie tegen hepatitis-A. Preventie van infecties, overigens niet louter van hepatitis-A, richt zich voornamelijk op het verbeteren van de sanitaire omstandigheden en het beschikbaar maken van schoon drinkwater.

Ook hepatitis-C heeft zich over de hele wereld verspreid en komt veel voor in Derde Wereldlanden. Er zijn geen uitgebreide wereldwijde programma's voor de preventie of de opsporing van hepatitis-C. Vaccinatie tegen het virus is niet mogelijk. Preventie van hepatitis-C zal zich bij uitstek moeten richten op het hygiënisch (medisch) handelen, het screenen van bloedproducten en het desinfecteren van medische hulpmiddelen. De behandeling van hepatitis-C is duur en daardoor alleen weggelegd voor de dragers van HCV in westerse landen. Zulke behandelingen zijn in de meeste Derde Wereldlanden onbetaalbaar of in het geheel niet beschikbaar.

ANTWOORD 1

Het opbouwen van een goede bescherming van de gehele bevolking.

ANTWOORD 2

Ja, als je tijdens het vrijen met je mond of vingers in de buurt van de anus van een besmet persoon komt.

ANTWOORD 3

Ze vertrouwen op de wil van God of zijn bevreesd voor schadelijke gezondheidseffecten.

Het beschermen van de verschillende risicogroepen is een belangrijk doel binnen de Nederlandse openbare gezondheidszorg. Er lopen immers zo'n 60.000 patiënten met hepatitis-B en waarschijnlijk evenveel mensen met hepatitis-C rond in Nederland.



6 Extra aandacht voor specifieke risicogroepen

Baby's met een ouder afkomstig uit een gebied waar veel hepatitis-B voorkomt, lopen een verhoogd risico.

NIET IEDEREEN heeft evenveel kans om hepatitis te krijgen. Als je woont in een gebied met veel hepatitis, is dat vaak een garantie om besmet te worden en ook erheen reizen betekent extra risico. Ook mensen die niet kunnen reizen omdat ze in de gevangenis zitten, verdienen bijzondere aandacht omdat onder hen relatief veel hepatitis voorkomt. Verder verdienen zwangere vrouwen extra oplettendheid omdat hepatitis bij de bevalling kan worden overgedragen op hun kind. Werknemers die extra risico lopen op hepatitis, bijvoorbeeld doordat ze veel met agressie te maken hebben of in het riool werken, hebben recht op extra bescherming van hun werkgever.

Migrantengroepen vaak de klos

Reinoud Wolter

Preventie van hepatitis is gericht op het voorkomen van de aandoening. Vaccineren speelt hierbij een grote rol. De Nederlandse overheid richt zich daarbij op bepaalde groepen in de Nederlandse bevolking die vaker hepatitis-B oplopen dan de gemiddelde Nederlander. Voor deze diverse risicogroepen zijn verschillende vaccinatieprogramma's

ontworpen. Grofweg zijn er drie verschillende soorten risicogroepen die worden benaderd met vaccinatie. Allereerst de beroepsgroepen, zoals verpleegkundigen en artsen. Zij lopen een risico om tijdens het werk geïnfecteerd te worden door contact met besmet bloed van anderen. Mensen uit zulke riskante beroepsgroepen worden gevaccineerd. Daarnaast zijn er de gedragsgebonden risicogroepen zoals harddruggebruikers, mannen die seks hebben met mannen en prostituees. Zij lopen een groter risico op hepatitis-B door hun specifieke levenswijzen. Met op de groep toegespitste vaccinatiecampagnes worden vertegenwoordigers van deze groepen opgezocht en gemotiveerd zich te (laten) beschermen. De derde risicogroep vormen kinderen van wie één van de ouders komt uit een land waar hepatitis-B veel voorkomt. Deze kinderen worden direct na de geboorte gevaccineerd. Een extra groep die specifiek wordt benaderd, zijn reizigers die tijdens hun reis een verhoogd risico lopen. Zij krijgen van hun huisarts, GGD of *Travel Clinic* het advies zich door vaccinaties te beschermen tegen hepatitis. Deze vaccinaties moeten bewerkstelligen dat personen, die een hoog risico lopen op hepatitis-A en B en nog nooit met het virus in aanraking zijn gekomen, voor de toekomst beschermd zullen zijn.



Net als het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, krijgt Nederland wellicht ook een screening op hepatitis.

VRAAG 1

Wat is het nut van een screeningsprogramma voor hepatitis-B?

Herstel klein

Het beschermen van de verschillende risicogroepen is een belangrijk doel binnen de Nederlandse openbare gezondheidszorg. Niet vergeten moet worden dat er inmiddels zo'n 60.000 patiënten met hepatitis-B en waarschijnlijk evenveel mensen met hepatitis-C rondlopen in Nederland. De medische behandeling van mensen die het virus bij zich dragen, is de laatste tien jaar sterk verbeterd. Virusremmers die zijn ontwikkeld voor de behandeling van ondermeer HIV worden nu met succes ook ingezet bij de behandeling van hepatitis-B en C. Voor deze behandeling is het belangrijk om zo vroeg mogelijk met medicatie te starten. Helaas kan door het sluimerende verloop van deze ziekten een patiënt tientallen jaren besmet zijn zonder zelf klachten te ervaren. Wanneer de symptomen zich dan voor het eerst openbaren, is de kans op herstel klein. Een levertransplantatie is in het eindstadium vaak de enige mogelijkheid

voor de patiënt. Een gebrek aan bruikbaar donormateriaal maakt deze behandeling erg moeilijk en zij is bovendien zeer kostbaar. Bij een vroegtijdige diagnose en behandeling kan de ziektelast met 80 procent worden verminderd. Een belangrijk bijkomend effect van een actieve opsporing van mensen met een chronische hepatitis is dat de dragers van het virus na een behandeling minder besmettelijk voor anderen zijn. Daarom pleiten deskundigen voor het structureel opsporen van hepatitis-B en C.

Structureel opsporen

Structureel opsporen van patiënten, het *screenen*, is een typisch voorbeeld van de zogeheten *secundaire preventie*. Daarbij wordt geprobeerd de, vaak onwetende, patiënt te behoeden voor verdere en ernstige gevolgen van zijn of haar ziekte. Nederland kent grootschalige screeningsprogramma's voor het opsporen van borst- en baarmoederhalskanker, waarbij alle vrouwen van een bepaalde leeftijd periodiek worden onderzocht. Dit zijn grootschalige programma's die door de overheid worden georganiseerd. Zouden dit soort screeningscampagnes ook waardevol zijn voor de preventie van hepatitis in Nederland? Omdat niet iedereen in Nederland een grote kans maakt hepatitis te krijgen, vindt de overheid het niet noodzakelijk om iedereen te testen. In Nederland vormt hepatitis onder de autochtone Nederlandse bevolking slechts een beperkt probleem, maar in andere delen van de wereld brengen vooral hepatitis-B en C een enorme ziektelast met zich mee.

Door de globalisering en doordat mensen steeds vaker, verder en gemakkelijker reizen, vervagen ook de grenzen voor dit soort virussen. Dit betekent dat hepatitisvirussen in Nederland worden (her)geïntroduceerd. Verticale transmissie, de besmetting van moeder op kind tijdens de zwangerschap of bevalling, is de voornaamste

manier waarop migranten ooit zijn besmet met het hepatitis-B virus. Die besmetting hebben zij met hun verhuizing naar Nederland meege-nomen. Voor de gemiddelde Nederlander mag hepatitis een klein probleem zijn en geen groot volksgezondheidsprobleem vormen, vooral in de grote steden ligt dat duidelijk anders. Dit komt doordat in de binnensteden grote groepen migranten wonen. De gemiddelde prevalentie van hepatitis-B op het platteland varieert tussen 0,2 en 0,5 procent, in de binnensteden van Rotterdam en Amsterdam kan deze oplopen tot wel 5 procent.

China aan de Maas

Omdat onder sommige migrantengroepen veel mensen met hepatitis-B of C zijn geïnfecteerd, worden er steeds meer lokale initiatieven ontwikkeld om deze groepen gericht te benaderen. Bijvoorbeeld met projecten waarbij GGDen samen met ziekenhuizen en belangenorganisaties verschillende migrantendoelgroepen benaderen. Een voorbeeld hiervan is het project *China aan de Maas* in Rotterdam dat zich richt op Chinese Rotterdamers. Hoewel de Chinese bevolkingsgroep nog geen 2 procent van het totaal aantal inwoners in het werkgebied van de GGD Rotterdam-Rijnmond omvat, komt elk jaar zo'n 20 procent van de nieuwe ontdekte hepatitis-B uit de Chinese gemeenschap. Bij Amerikaanse studies onder Chinese Amerikanen werd al eerder aangetoond dat in steden als San Francisco en New York het aantal dragers procentueel vergelijkbaar is met dat in China. Aangenomen werd dat dit voor Chinese Nederlanders niet anders is.

Uit de eerste resultaten van de campagne *China aan de Maas* blijkt dat bijna de helft van de 1.100 Chinezen die zich tijdens de campagne lieten testen ooit hepatitis-B had gehad. Van het totaal aantal deelnemers bleek ruim 8 procent nog steeds drager van het virus te zijn. Deze getallen komen



dicht in de buurt van de cijfers die men in China vindt. In Hong Kong, waar de meeste Chinezen in Nederland vandaan komen, ligt het gemiddelde percentage rond de 10. Bijna 2 procent van het totaal aantal onderzochte deelnemers kwam in aanmerking voor een behandeling met antivirale medicijnen. Dit illustreert de noodzaak om gericht actief naar hepatitis te zoeken binnen migrantengroepen met een hoge besmettingsgraad. Dit om de dragers van het virus snel onder behandeling te krijgen en de mensen die nog risico lopen te beschermen door vaccinatie. In combinatie met gerichte informatie probeert de GGD zo het gevaar van hepatitis in te dammen. Behalve campagnes onder Chinezen worden ook projecten opgezet voor Turken en Egyptenaren. Met een aanpak die nauw aansluit bij de culturele achtergronden van de doelgroep kunnen deze lokale screeningsacties bijdragen aan een gezonder en een hepatitis vrijer Nederland.

In het Rotterdamse Chinatown komt onder de Chinese bevolking bijna evenveel hepatitis-B voor als in Hong Kong.



Voorlichtingsmateriaal van de campagne 'China aan de Maas' door de Rotterdamse GGD.

Vol verwachting met hepatitis

Dr. Greet Boland

In de gezondheidszorg nemen zwangere vrouwen altijd een speciale plaats in. Aan de ene kant wil men de best mogelijke zorg geven aan de moeder en het ongeboren kind, aan de andere kant wil men uiterst voorzichtig zijn met het voorschrijven van bijvoorbeeld medicijnen en diëten, want kinderen in wording zijn kwetsbaar. Als een zwangere vrouw is besmet met hepatitis-B kan het kind het virus ook krijgen. Deze *verticale transmissie* van moeder naar kind is in gebieden waar veel hepatitis-B voorkomt vaak een van de meest voor-

komende vorm van overdracht. Want veel aanstaande moeders zijn besmet. Bij besmetting van pasgeborenen is de kans op het ontstaan van een chronisch dragerschap van het virus heel groot, wel 90 procent. Het afweersysteem van een pasgeborene is niet in staat het hepatitis-B virus op te ruimen, te *klaan*. Het kind wordt dan meestal niet ziek van de infectie, maar blijft wel drager van het hepatitis-B virus.

Het begrip verticale transmissie staat tegenover *horizontale transmissie*. Daaronder vallen seksuele overdracht en besmetting via bloed-bloedcontact (*parenterale transmissie*). Bij verticale transmissie maken we onderscheid tussen prenatale transmissie (vóór de geboorte), perinatale transmissie (rond de geboorte, bij de bevalling) en postnatale transmissie (na de geboorte, zoals bij borstvoeding). Hepatitis-B wordt meestal perinataal overgedragen. Hoe dat gebeurt, weet men niet precies. Het zou kunnen komen door de vermenging van het bloed van moeder en kind of door het inslikken van moederbloed door de pasgeborene. Hepatitis-B is zeer besmettelijk, zeker als de moeder veel virusdeeltjes in haar bloed heeft. Afhankelijk van die hoeveelheid virusdeeltjes is er bij de geboorte een kans van 10 tot 90 procent op een besmetting.

Preventie van verticale transmissie is ook belangrijk omdat de kans erg groot is dat een pasgeboren kind een chronische drager van het virus wordt. Preventie van perinatale transmissie van HBV is dus essentieel om hepatitis-B onder de bevolking te verminderen.

Zwangerschapsscreening

Sinds oktober 1989 kent Nederland een zwangerschapsscreening. Bij een eerste controle bij een verloskundige, meestal tussen 9 en 12 weken zwangerschap, wordt bloed van de moeder afgenomen en onderzocht op enkele infectieziekten. Eén daarvan is hepatitis-B. De zwangerschapsscreening bereikt 90 tot 95 procent van de zwan-

gere vrouwen. Jaarlijks worden zo 700 tot 900 zwangere vrouwen met hepatitis-B opgespoord. De helft van hen wist dat ze draagster waren en vaak blijken de zwangere vrouwen al geruime tijd draagster van het virus. Een hepatitis-B infectie beïnvloedt de zwangerschap meestal niet. Zolang de lever van de aanstaande moeder haar functie goed vervult, is er geen reden om in te grijpen. De infectie heeft ook geen invloed op de groei en ontwikkeling van het kind. De zwangerschap en de bevalling verlopen normaal.

Wel moet worden voorkomen dat de baby rond de geboorte besmet raakt. Daartoe worden alle pasgeborenen van hepatitis-B-positieve moeders direct gevaccineerd, zowel *actief* – met het hepatitis-B vaccin – als *passief* – het inspuiten van antistoffen tegen hepatitis-B. Na 2, 3, 4 en 11 maanden volgen meer vaccinaties van de baby tegen hepatitis-B. Deze worden op het consultatiebureau gecombineerd met de reguliere vaccinatie tegen de kinderziekten difterie, kinkhoest, tetanus, polio en hersenvliesontsteking. Deze hepatitis-vaccinaties zijn zeer effectief en voorkomen 90 tot 95 procent van de infecties en beschermen langdurig, waarschijnlijk levenslang, tegen hepatitis-B. Toch raken jaarlijks enkele tientallen kinderen besmet door verticale transmissie rond de bevalling. De vaccinaties blijken minder effectief als de moeder veel virus bij zich draagt. Daarom is het zinvol te zorgen dat de *virusload* van de moeder vlak voor de bevalling laag is. Dit kan worden bereikt door in de laatste maanden van de zwangerschap antivirale therapie te geven onder begeleiding van ervaren specialisten. Want veel antivirale middelen kunnen schadelijk zijn voor de ongeboren vrucht. Met deze medicijnen is al eerder veel ervaring opgedaan bij met HIV geïnfecteerde moeders.

Keizersnede

Hepatitis-C is een vergelijkbare aandoening als hepatitis-B. In Nederland worden zwangere

vrouwen echter niet getest op de aanwezigheid van (chronische) HCV. Hiervoor zijn diverse redenen. Allereerst is de kans op besmetting van de baby aanzienlijk kleiner dan bij hepatitis-B. ‘Slechts’ 2 procent tegen 10 tot 90 procent bij HBV. Wel wordt de kans drie tot vier keer groter als de moeder ook is geïnfecteerd met HIV. Bovendien is er geen behandeling van de pasgeborenen mogelijk omdat er geen hepatitis-C vaccin is. Ten tweede kunnen de vrouwen met hepatitis-C niet worden behandeld tijdens hun zwangerschap omdat de gebruikte medicijnen teveel bijwerkingen hebben, in het bijzonder op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht. Een keizersnede zou nog te overwegen zijn, maar het is niet bewezen dat daarmee het – relatief lage – risico van transmissie vermindert. Daarom worden hiervoor geen keizersneden uitgevoerd.

Gevangen met hepatitis

D. Monique Eijkenboom

Mensen in de gevangenis hebben recht op een goede gezondheidszorg en bescherming tegen ziekten. Gevangenen in Nederland hebben recht op een kwaliteit die gelijkwaardig is aan die van de gezondheidszorg in de vrije maatschappij. Waarbij wel rekening moet worden gehouden met de bijzondere situatie van de vrijheidsbeneming. De Dienst Justitiële Inrichtingen (DJI), een agentschap van het Ministerie van Justitie, is verantwoordelijk voor de uitvoering van die vrijheidsbenemende straffen in huizen van bewaring, gevangenissen, justitiële jeugdinrichtingen, TBS-klinieken en de vreemdelingenbewaring en uitzetcentra in Nederland. En dus ook verantwoordelijk voor de gezondheidszorg voor de gevangenen en in bewaring gezette personen.

Het begrip *gelijkwaardigheid van zorg* is een principeel uitgangspunt voor de DJI. Dat betekent dat voorlichting, preventie en behandeling van infec-

VRAAG 2

Wat is het verschil tussen horizontale en verticale transmissie?

In gevangenissen komt
relatief veel hepatitis voor.



ziekten een onlosmakelijk deel uitmaken van de zorg. Bijvoorbeeld wat betreft HIV en andere seksueel en bloed-bloed overdraagbare aandoeningen, zoals hepatitis. Het uitgangspunt van de Nederlandse overheid bij deze aandoeningen is de eigen verantwoordelijkheid van de burgers. Voor mensen die zijn ingesloten in de justitiële inrichtingen gaat dit niet zomaar op. Zij zijn voor hun gezondheidszorg en voor het kunnen nemen van beschermende maatregelen voor een groot deel afhankelijk van wat in de justitiële inrichting beschikbaar en bereikbaar is. Daarbij komt dat in justitiële inrichtingen het percentage mensen dat behoort tot een hoogrisicogroep relatief hoger is dan in de vrije maatschappij. Daarom voert de Dienst Justitiële Inrichtingen een specifiek infectieziektenbeleid.

Seksueel actief

Mensen tussen de 20 en 49 jaar hebben, algemeen gesproken, een grotere kans op SOA en infectie-

ziekten die overdraagbaar zijn via bloed-bloed contact zoals hepatitis-B en C. Gevangenen zijn relatief jong en vaak in een levensperiode waarin zij het meest seksueel actief zijn. In de jeugdinstellingen zijn de gedetineerden wat jonger, vaak 16-17 jaar, in de forensisch psychiatrische centra wat ouder, tussen de 30 en 49 jaar. Daarnaast zijn er andere factoren die de kans op het hebben van hepatitis vergroten. Zo is veertig procent van de gevangenen een (voormalig) intraveneuze drugsgebruiker, leiden relatief veel ingesloten eerder een zwervend bestaan, en is er een grote groep gedetineerden die afkomstig is uit landen waar veel infectieziekten, zoals hepatitis, voorkomen. Ook zijn er relatief veel gedetineerden die onbeschermd seksueel contact hebben gehad in de prostitutie (als prostituee en als klant), in homoseks en als dader (en soms als slachtoffer) van zedendelicten. Voor zowel het personeel als de gedetineerden betekenen agressie van gevan-

genen, zelfverminking en de kans in aanraking te komen met lichaamsvloeistoffen een verhoogd risico. Ten slotte mag niet worden vergeten dat het leven in een inrichting waarin wonen, werken en vrijetijdsbesteding onder één dak plaatsvinden, extra risico's kent voor het verspreiden van infectieziekten en daarom ook bijzondere eisen stelt aan de hygiëne.

Vaccinatiecampagne

Gevangenen kunnen niet gratis of op kosten van hun zorgverzekeraar – hun zorgverzekering is opgeschort – deelnemen aan programma's voor hepatitis die in de vrije maatschappij zorg verlenen aan risicogroepen en bescherming bieden tegen besmetting. In het Landelijke Vaccinatieprogramma Hepatitis-B Risicogroepen bijvoorbeeld, worden homoseksuele mannen, harddruggebruikers en prostituees uitgenodigd voor gratis vaccinatie tegen hepatitis-B. In opdracht van het ministerie van VWS is een vaccinatiecampagne gestart om zoveel mogelijk mensen uit de risicogroepen te vaccineren tegen hepatitis-B. Om de risicogroepen voor deze campagne te bereiken werkt de GGD samen met regionale organisaties zoals de verslavingszorg, homoverenigingen, homohoreca, HIV-behandelaren en bordeelhouders. Ook de DJI neemt sinds 2004 deel aan deze landelijke vaccinatiecampagne.

Het vaccineren van gedetineerden die binnen de gedragsgebonden risicogroepen vallen, is niet met één handeling afgedaan. Het vaccinatieschema voor hepatitis-B bestaat uit drie vaccinaties in een tijdsbestek van een half jaar. Bij de eerste vaccinatie wordt bloed afgenomen om na te gaan of de gedetineerde al eerder een hepatitis-B infectie heeft doorgemaakt. De gedetineerden die immuun blijken te zijn, wordt tijdens het tweede consult verteld dat ze al beschermd zijn en dat verdere vaccinatie niet zinvol is. Met deelnemers die chronisch geïnfecteerd blijken te zijn, worden

de consequenties hiervan besproken. Zij worden verwezen voor verder onderzoek en eventuele behandeling.

Geen herinnering

Gedetineerden die op basis van het bloedonderzoek vatbaar blijken voor hepatitis-B krijgen een tweede en een derde vaccinatie. Voor langdurige bescherming is het essentieel dat de reeks van drie vaccinaties wordt afgemaakt. Om het vaccinatieprogramma goed te kunnen uitvoeren, moeten een aantal niet direct medische taken binnen een Justitiële Inrichting geregeld zijn. In het bijzonder gaat het daarbij om het werven en voorlichten van de gedetineerden. Op de eerste dag dat een gedetineerde in een justitiële inrichting wordt geplaatst, vindt een intakegesprek plaats. Daar wordt onder meer een medisch profiel opgesteld. Aan de hand van dit profiel kan worden vastgesteld of de betreffende gedetineerde behoort tot de risicogroepen voor hepatitis-B. Met behulp van folders en posters van de GGD krijgen

de gedetineerden voorlichting over de mogelijkheden van het vaccinatieprogramma. Als een gedetineerde aangeeft gevaccineerd te willen worden, kan

hij deelnemen aan het vaccinatieprogramma. Er is geen sprake van dwang of drang. Gedetineerden worden gevaccineerd op basis van hun eigen motivatie. Als een gedetineerde wordt ontslagen vóór de serie van drie vaccinaties is beëindigd, krijgt deze informatie mee met adressen van lokale GGDen waar hij of zij zich kan melden op het geëigende moment. Helaas is er geen mogelijkheid de ex-gedetineerde daaraan te herinneren, zoals via SMS. De regels staan niet toe dat de penitentiaire medische dienst in contact treedt met voormalig ingesloten.

Bij de vaccinatie van gedetineerden is geen sprake van dwang of drang

Door de deelname van de DJI is tijdens de landelijke campagne een aanzienlijk deel van de maatschappelijke doelgroep bereikt. In de periode van 1 november 2002 tot en met 30 september 2009 zijn er in totaal 11.362 gedetineerden gevaccineerd. Dat is 6 tot 9 procent van het totale aantal hepatitis-B vaccinaties dat in Nederland werd uitgevoerd door de GGD.

Hepatitis op het werk

Dr. Jaap Maas

Werknemers hebben recht op bescherming tegen gezondheidsrisico's die met hun werk te maken hebben. Dat is geregeld in de Arbeidsomstandighedenwet (Arbowet, en Arbobesluiten). Hepatitis geldt als een beroepsziekte en voor zulke infectieziekten kent het Arbobesluit duidelijke richtlijnen. Indien er een risico, of zelfs *enig* risico, bestaat, heeft de werknemer recht op vaccinatie als voor de betreffende agentia vaccins bestaan. Dit risico moet blijken uit de risico-inventarisatie en -evaluatie (RIE-E) die werkgevers verplicht zijn te maken.

Omdat vaccinatie tegen hepatitis-B mogelijk is, hebben werknemers in risicovolle beroepen dus recht op een door de werkgever betaalde vaccinatie. Dat is overigens een *recht* van de werknemer, geen *plicht*. Werkgevers kunnen hun werknemers dan ook niet dwingen zich te laten vaccineren.

Discussie daarover was actueel tijdens de Mexicaanse griep van 2009. De bereidheid onder verpleegkundigen en verzorgenden in ziekenhuizen en verpleeghuizen zich te laten vaccineren tegen de H1N1-influenza was niet hoog, net als overigens het geval is bij vaccinatie tegen de normale seizoensgriep. Deze werknemers liepen daardoor niet alleen meer risico om de Mexicaanse griep te krijgen – doordat ze vaker in aanraking kwamen met patiënten – maar ook om anderen te besmetten. Behalve risicolopers, waren ze ook risicovormers voor kwetsbare bewoners en patiënten van zorginstellingen. Directies kunnen hun personeel echter niet dwingen tot vaccinatie. Wel kunnen ze toekomstige werknemers tijdens de sollicitatie duidelijk maken dat vaccinatie tegen beroepsziekten een voorwaarde is om in dienst te komen.

Een mond vol bloed

De bestuurder van een voertuig is zwaargewond bij een verkeersongeval. De brandweer is er eerder dan de ambulance en omdat de toestand van het slachtoffer snel verslechtert, besluiten de brandweerlieden tot het toepassen van mond-op-mond beademing.

Door de verwondingen in het gezicht van het slachtoffer komt de hulpverlener daardoor in direct contact met diens bloed. Als de ambulance arriveert, vraagt de hulpverlener aan het ambulancepersoneel wat hij moet doen omdat hij bloed in zijn mond heeft

gekregen. Het advies is een 'prik' te halen in het ziekenhuis. Het resultaat is dat de brandweerman van het kastje naar de muur wordt gestuurd en onvoldoende duidelijkheid krijgt over hoe er medisch gehandeld moet worden na daadwerkelijk bloed-bloed of

bloed-speeksel contact. Uiteindelijk heeft de bedrijfsarts een volprogramma opgesteld en is vastgesteld dat er geen besmetting met het hepatitis-B, C- of HIV-virus had plaatsgevonden.

Dit voorbeeld komt uit een onderzoek naar de blootstelling aan biologische agentia bij de brandweer door B. van Veen, arbo-coördinator van de regionale brandweer Groningen.



Verpleegkundigen lopen niet alleen het risico besmet te raken met een infectieziekte, ze kunnen ook zelf zo'n ziekte overdragen op patiënten.

Recht op vaccinatie

Voor hepatitis-B geldt sinds begin 2000 een specifieke beleidsregel in het Arbobesluit voor medewerkers die te maken hebben met bloedcontacten. Dat is het geval voor gezondheidswerkers, maar ook voor bijvoorbeeld verzorgers van proefdieren of schoonmakers die met besmet materiaal in contact kunnen komen. Een veelvoorkomend misverstand is dat werknemers die niet op de lijst in de beleidsregel staan, geen recht zouden hebben op vaccinatie. Echter, iedereen die enige kans heeft op blootstelling heeft recht op vaccinatie. Er is bijvoorbeeld veel aandacht voor professionals die omgaan met agressie en geweld, zoals politie- en brandweermensen en gevangenis personeel. Zij lopen niet alleen risico in aanraking te komen met bloedende wonden, maar ook met bijt- en krabincidenten. Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) adviseert daarom agenten en brandweerlieden zich te laten vaccineren tegen hepatitis-B. Ook hove-

niers doen er verstandig aan zich te vaccineren. Zeker in de grote steden is het risico niet denkbeeldig dat ze zich bij hun werk in het park prikken aan achtergelaten injectienaalden.

De maatschappelijke impact van hepatitis wordt groter in Nederland, ook al zijn er veel andere gebieden ter wereld waar veel meer hepatitis voorkomt dan hier. Omdat de grenzen vervagen, er meer en verder wordt gereisd en migrantengroepen uit landen waar hepatitis vaker voorkomt in Nederland verblijven of zich hier vestigen, neemt het aantal dragers van het hepatitisvirus in Nederland toe. Dat heeft niet alleen consequenties voor professionals, ook voor de algemene bevolking. Daarom worden kinderen van ouders uit gebieden met veel hepatitis inmiddels gevaccineerd in het kader van het risicogroepenbeleid. Het is echter de vraag hoe lang deze op risicogroepen gerichte aanpak nog houdbaar is doordat het totaal van de diverse risicogroepen sterk uitdijt.

VRAAG 3

Kunnen werknemers weigeren zich te laten vaccineren?



Hulpverleners die te maken kunnen krijgen met agressie wordt geadviseerd zich te laten vaccineren tegen hepatitis-B.

Risico's in de zorg

De risico's voor werknemers in de zorg zijn in Nederland goed in kaart gebracht, die voor de professionals die in aanraking komen met agressie minder. Daar is de discussie over preventie anders dan die binnen de volksgezondheid. De volksgezondheid benadert infectieziekten vanuit de risicogedachte. Wat is het gezondheidsrisico in de algemene bevolking en hoe groot moeten de inspanningen zijn om dat terug te brengen naar een aanvaardbaar niveau? Voor arboprofessionals die hulp verlenen, en zeker voor hen die te maken hebben met agressiviteit, is het principiële uitgangspunt voor preventie: streven naar nul risico! Feitelijk gaat dat verder dan de algemene formulering in de Arbowet rond het recht op veilige arbeidsomstandigheden. Dan moet de werkgever proportionele – volgens het redelijkheids- en billijkheidsprincipe – maatregelen nemen om te bewerkstelligen dat werknemers geen extra

gezondheidsrisico's lopen op grond van de uitoefening van hun werk. Er is een maatschappelijke beweging gaande die voor de genoemde beroepsgroepen een sterkere preventie eist. Het *afkappunt* voor proportionele maatregelen verschuift. Dit mede door infectieziekten als Lyme, Mexicaanse griep en Q-koorts.

Formeel moeten prik- en bijtaccidenten worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). In het algemeen is er een enorme onderrapportage van beroepsziekten, dus ook voor infectieziekten. Dat betekent overigens niet dat binnen de professionele organisaties zulke gebeurtenissen, bijvoorbeeld prikaccidenten in ziekenhuizen of bijtincidenten in gevangenissen, niet worden gemeld en geen vervolg krijgen. Er is alleen geen automatisme om deze incidenten bij het NCvB te melden. Een algemeen inzicht op nationaal niveau is er niet en schattingen zijn moeilijk te geven (men schat dat slechts tien procent van de beroepsziekten ook daadwerkelijk worden gemeld). Studies in Nederlandse en Belgische ziekenhuizen komen op ongeveer 20 prikaccidenten per 100 bedden per jaar, waarvan de helft gemeld zou worden. Op 75.000 ziekenhuisbedden in Nederland, zou het dan gaan om bijna 15.000 prikaccidenten per jaar. Overigens zijn jaarlijks slechts enkele procenten van de infecties met HBV of HCV terug te voeren op een prikaccident.

Richtlijn prikaccidenten

Hepatitis-C is relatief nieuw in Nederland. Sinds 2000 komen er besmettingen voor en de meeste infecties leiden niet tot directe klachten. Vaak wordt de infectie pas na een jaar of twintig duidelijk. Er is geen vaccin, dus dat kan de werkgever ook niet aanbieden aan personeel dat risico's op bloed-bloed contacten loopt. Bij prikaccidenten is het dan ook belangrijk de richtlijn *prikaccidenten* van de LCI, Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, te volgen. Hepatitis-C is niet zo

besmettelijk als hepatitis-B en een zware behandeling maakt het inmiddels wel mogelijk ervan te genezen.

Hepatitis-A wordt opgedaan door met feces besmet voedsel en water. Vaak behoren de ongeveer 250 besmettingsgevallen die jaarlijks worden gemeld, tot geconcentreerde uitbraken op bijvoorbeeld scholen en rond besmet voedsel, zoals tomaten. Een belangrijke bron zijn de gebieden rond de Middellandse Zee en vaak hebben uitbraken plaats na vakanties. Driekwart van de kinderen heeft geen klachten van de besmetting die vanzelf overgaat, bij volwassenen is dat omgekeerd. Dus onderwijzers en anderen die op scholen werken met relatief veel kinderen die deze landen, zoals Marokko en Turkije, bezoeken lopen een risico. Scholen kunnen dan ook overwegen hun medewerkers te laten vaccineren. Dat kost 30 tot 40 euro, maar wie moet dat gaan betalen? Ook hier is er een spanning tussen het volksgezondheidsper-

spectief en het perspectief vanuit de bedrijfsgezondheidskunde; af en toe een clusteruitbraak ten opzichte van het recht op bescherming. Bij andere beroepsgroepen, zoals werknemers in de waterzuivering, rioolwerkers en mensen die beroepsmatig met menselijke uitwerpselen te maken hebben, adviseert het NCvB vaccinatie.

Hepatitis-E

Hepatitis-E is relatief nieuw en lijkt op hepatitis-A. Ook hier is (nog) geen vaccin tegen. Hepatitis-E is voornamelijk een importziekte uit Taiwan en Zuid-Oost Azië. Er is nog veel onbekend over de verspreiding en het beloop van de ziekte in Nederland, maar er lijkt sprake te zijn van een associatie met dieren, dus van een zoönose – een via dieren overgebrachte ziekte. Daarbij richt de aandacht zich op varkens, maar onderzoek heeft nog niets concreets opgeleverd. Als hepatitis-E een zoönose is, zou dat zeker consequenties hebben voor de arbeidsomstandigheden. Daarom is verder epidemiologisch onderzoek dringend nodig. Vooral voor zwangere vrouwen is hepatitis-E zeer schadelijk in het laatste trimester van de zwangerschap. Overigens hebben zwangere vrouwen volgens de Arbowet altijd recht op extra bescherming.

Mensen die in het riool werken, hebben recht op een vaccinatie tegen hepatitis-A.

ANTWOORD 1

Dat mensen met een chronische hepatitis die (nog) geen last hebben van verschijnselen op tijd kunnen worden opgespoord.

ANTWOORD 2

Verticale overdracht van hepatitis is van moeder op kind rond de zwangerschap en borstvoeding. Horizontale transmissie via sociaal contact (bloed-bloed of seksueel contact).

ANTWOORD 3

Werknemers hebben het recht op vaccinatie via hun werkgever. Ze zijn niet verplicht zich te laten vaccineren.



Begrippenlijst

Antigeen

Molecuul dat een reactie van het immuunsysteem opwekt. Bijvoorbeeld de productie van antistoffen.

Antistof, antilichaam

Eiwit dat het immuunsysteem maakt ter bestrijding van een infectie.

Chronische infectie

Sluimerende infectie, soms zonder verschijnselen, duurt langer dan 6 maanden.

Cirrose

Vorming van littekenweefsel, onomkeerbare beschadiging.

Coderen, code

Genetische informatie voor de aanmaak van een specifiek eiwit.

Endemisch gebied

Gebied waar een aandoening veel (hoog-endemisch) of weinig (laag-endemisch) voorkomt.

Fibrose

Vorming van bindweefsel, meestal omkeerbare beschadiging.

Genoom

Totaal van erfelijke eigenschappen van een organisme (zoals een virus).

Genotype

Organisme met een specifiek te onderscheiden genetische opmaak.

Immunititeit

Afweer.

Incidentie

Hoeveel nieuwe ziektegevallen er per jaar in een bevolking ontstaan.

Incubatietijd

Tijd tussen blootstelling en eerste (eventuele) ziekteverschijnselen.

Lymfocyt (B-cel, T-cel)

Afweercellen, witte bloedcellen, die antistoffen maken (B-cellen) of cellen te lijf gaan (T-cellen).

Nucleotide

Bouwsteen van het erfelijk materiaal.

Prevalentie

Hoeveel een ziekte, op een willekeurig tijdstip, aanwezig is in een bevolking.

Preventie

Maatregelen die ziekte voorkomen gericht op de algemene bevolking (primair) of op specifieke risicogroepen (secundair).

Replicatie

Vermenigvuldigen, voortplanten (van een virus).

Sequentie, basenvolgorde

De volgorde van de bouwsteentjes van het erfelijk materiaal (DNA, RNA).

Serotype

Organisme dat een specifiek te onderscheiden afweerreactie opwekt.

Transmissie

Overdracht van een ziektekiem; van moeder op kind (verticaal), op anderen (horizontaal)

Meer informatie

www.hepatitis.nl

Kenniscentrum voor hepatitis van het Nationaal Hepatitis Centrum.

www.ggdgezondheidsinfo.nl

Informatie van de GGD over infectieziekten, waaronder de verschillende vormen van hepatitis.

www.soaids.nl

Expertisecentrum over seksueel overdraagbare aandoeningen, waaronder hepatitis.

www.manofmietje.nl

Campagne 'Man of Mietje' tegen hepatitis-B.

www.hebikhepatitis.nl

Campagne 'Heb ik Hepatitis' tegen hepatitis-C.

www.zegneetegenhepatitisb.nl

Campagne tegen hepatitis onder Chinese bevolking in Nederland.

www.leverpatientenvereniging.nl

Veel informatie over leverziekten van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging.

www.rivm.nl

Richtlijnen en draaiboeken voor hepatitis van het RIVM (klik op 'infectieziekten').

www.rivm.nl/rvp

Rijksvaccinatieprogramma, bescherming tegen twaalf kinderziekten.

www.who.int/topics/hepatitis/en

Wereldgezondheidsorganisatie over hepatitis.

www.cdc.gov/hepatitis

Veel informatie van het Amerikaanse CDC.

www.hepb.org

Hepatitis-B foundation (Verenigde Staten).

www.youtube.com/watch?v=tQIUUV_cS1lo

Campagnefilmje over hepatitis-C (VS).

www.youtube.com/watch?v=16RRIYhUyTc

The Token Fat Guys zingen Hepatitis Café.

www.youtube.com/watch?v=Uo-CSO6iJDM

Jazzy's verhaal (16 jaar) over haar hepatitis-C (VS).

www.youtube.com/watch?v=JVsjilIG_fE

Campagnefilm hepatitis-B (VS).

Auteurs

Dit cahier is samengesteld door:

- Dr. G. (Greet) J. Boland, immunoloog, projectleider Nationaal Hepatitis Centrum en staflid afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht
- Dr. M. (Marijke) C. Mostert, projectleider Nationaal Hepatitis Centrum
- Prof. dr. J. (Joost) P.H. Drenth, hoogleraar moleculaire gastroenterologie en hepatologie, UMC Radboud, Radboud Universiteit Nijmegen
- Dr. J. (Jannes) J.E. van Everdingen, dermatoloog, bestuurslid stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij
- M. (Maarten) Evenblij, freelance wetenschapsjournalist, Amsterdam (eindredacteur)

De volgende auteurs hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit cahier:

- Dr. J. (Joep) de Bruijne, arts-onderzoeker, afdeling Gastro-enterologie en Hepatologie, AMC Amsterdam
- D. (Monique) M.C. Eijkenboom, adviseur Gezondheidszorg, afdeling Gezondheidszorg, Dienst Justitiële Inrichtingen, Den Haag
- Dr. H. (Hannelore) M. Götz, arts-infectieziektenbestrijding, epidemioloog, medisch hoofd van de SOA Poli van de GGD Rotterdam-Rijnmond
- Drs. S. (Susan) J.M. Hahné, arts-epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM
- Prof. dr. B. (Bart) van Hoek, hoogleraar Hepatologie, afdeling Maag-Darm-Leverziekten, LUMC Leiden
- Prof. dr. I. (Andy) M. Hoepelman, hoogleraar Interne Geneeskunde en Infectieziekten, afdeling Inwendige Geneeskunde & Infectieziekten, UMC Utrecht

- Dr. R. (Robin) van Houdt, moleculair-epidemioloog, afdeling Infectieziektebestrijding, GGD Amsterdam
- Prof. dr. A. (Louis) C.M. Kroes, hoogleraar Klinische Virologie, afdeling Medische Microbiologie, LUMC Leiden
- Dr. G. (Ger) H. Koek, Maag-darm-leverarts, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- Piet Legerstee, Bestuurslid STNu! (Stichting Transplantatie Nu!)
- Dr. J. (Jaap) J. Maas, bedrijfsarts, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, AMC Amsterdam en Arbo Unie Utrecht
- Drs. H. (Harm) J. Menger, arts-infectieziektebestrijding, GGD Hollands Noorden, locatie Hoorn
- Dr. I. (Irene) Veldhuijzen, epidemioloog, cluster Infectieziektebestrijding, GGD Rotterdam-Rijnmond
- Dr. F. (Frans) M. Verduyn Lunel, arts-microbioloog, sectie Virologie, UMC Utrecht
- Drs. H. (Henk) Visser, arts-infectieziektebestrijding, GGD Rotterdam-Rijnmond
- Dr. L. (Leo) G. Visser, internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
- Dr. G. (Ardine) A. de Wit, gezondheidseconoom, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) Bilthoven en UMC Utrecht
- R. (Reinoud) Wolter, projectcoördinator 'China aan de Maas', GGD Rotterdam-Rijnmond
- Prof. dr. H. (Hans) L. Zaaijer, hoogleraar Bloedoverdraagbare Infecties, afdeling Virologie, AMC Amsterdam

Illustratieverantwoording

Foto omslag: Shutterstock

Shutterstock.com: p. 3, 4, 7 o, 14, 18, 20, 26, 28, 32,
44, 46, 52 o, 65, 81

Pim Rusch Fotografie / B en U, Diemen: p. 6

CDC / Dr. Thomas F. Sellers / Emory University: p.
7 b

Theo Pasveer BNO Cartographics, Deventer: p. 8, 61

Prof. Dr. Janssen / Erasmus MC, Rotterdam: p. 9,
16, 48, 50

© Pierre Holtz / UNICEF: p. 11

Roel Burgler / B en U, Diemen: p. 13, 17, 42

Hollandse Hoogte, Amsterdam: p. 15, 27, 30, 34, 54,
56, 67, 69, 78, 82

Merlijn Michon Fotografie / B en U, Diemen: p. 22

Jos van den Broek, Leiden: p. 23, 24, 25, 38, 40, 49,
52 b, 53, 55, 70

Piet Legerstee, Hilversum: p. 31

Fotolia.com: p. 35, 58, 64, 74

Delft School of Microbiology Archives: p. 36

Gerard op het Veld / B en U, Diemen: p. 43

Hans Vroege / B en U, Diemen: p. 60

Visual Photo Design / B en U, Diemen: p. 63 b

iStockphoto.com: p. 63 o, 72

Lucas van der Wee / B en U, Diemen: p. 71

Nationale Beeldbank, Amsterdam: p. 75

GGD Rotterdam-Rijnmond: p. 76

TheeErin / Flickr.com: p. 83

In dit nummer:

- > **Besmettelijker dan Hiv**
- > **Ouder dan de mens**
- > **Van kont-tot-mond**
- > **Migranten de klos**
- > **Prikken van baby's**
- > **Spookverhalen**

Redactie:

Greet Boland

Marijke Mostert

Joost Drenth

Jannes van Everdingen

Maarten Evenblij (eindredactie)

Met een voorwoord van
het Nationaal Hepatitis Centrum

Hepatitis komt zeer veel voor. Wereldwijd zijn twee miljard mensen ooit in hun leven geïnfecteerd door de virussen die leverontsteking kunnen veroorzaken. Dat heeft lang niet altijd dramatische gevolgen. Hepatitis-A bijvoorbeeld, gaat meestal vanzelf over. Maar sommige vormen van hepatitis kunnen de lever ernstig beschadigen en tot de dood leiden, andere vormen worden chronisch en veroorzaken pas na vele (tientallen) jaren blijvende leverschade of leverkanker. Een wereldwijde strategie van vaccineren moet hepatitis-B de wereld uit werken, zoals ooit het pokkenvirus is uitgeroeid. Zover is het nog niet. Nog steeds sterven enkele miljoenen kinderen en volwassenen aan hepatitis. In Nederland komt acute hepatitis niet heel veel voor, wel hebben 100.000 Nederlanders een chronische infectie. Zij kunnen niet alleen het virus op anderen overdragen, maar lopen ook het risico ernstige complicaties te krijgen. Door de globalisering neemt de kans om geïnfecteerd te raken met hepatitis toe. Daarom is het belangrijk te weten hoe besmetting is te voorkomen via veilig gedrag en vaccinatie, hoe het hepatitisvirus valt op te sporen en welke behandelingen er zijn. Daarover gaat dit cahier Hepatitis.

**Bio-Wetenschappen
en Maatschappij**

