

DOWN+UP DATE is een bijlage van het SDS-magazine Down+Up ten behoeve van werkers in het veld, zoals medici, logopedisten, fysio- en ergotherapeuten, psychologen, pedagogen en maatschappelijk werkers

DOWN+UP DATE

Hepatitis B bij mensen met Downsyndroom

• Els de Witte-van der Schoot

Pathogenese

Het HBV nestelt zich na binnenkomst in het lichaam en na herkenning van de specifieke receptoren in de cellen van de lever, maar beschadigt de cellen niet. De immunologische reactie van de gastheer op de aanwezigheid van het HBV bepaalt het klinische beeld. Cellen die HBV bevatten worden door een goed functionerend immuunsysteem via humorale en cellulaire processen opgeruimd met als gevolg een acute icterische hepatitis. Indien het immuunsysteem onvoldoende functioneert, zoals bij kinderen en bij personen met Downsyndroom veelvuldig het geval is wordt het HBV getolereerd en in onvoldoende mate of niet opgeruimd. De infectie verloopt heel vaak asymptomatisch en gaat gemakkelijk over in een chronische hepatitis B, waarbij de betrokkene drager van HBV blijft. Op den duur leidt de chronische hepatitis tot levercirrose. In de cirrotische lever kan een hepatocellulair carcinoom (HCC) ontstaan. Delen van het DNA van het nog steeds in de levercellen aanwezige HBV worden geïntegreerd (= ingebouwd) in het chromosomale DNA van de levercelkern. Over een oorzakelijk verband tussen dit fenomeen en het zich ontwikkelen van een carcinoom bestaat onzekerheid. Waarschijnlijk is chronische hepatitis, voortschrijdend naar cirrose, de belangrijkste pre-carcinogene factor voor het ontstaan van HCC, waarbij de door het HBV aangebrachte verandering in de levercelkern (integratie) mede een rol speelt. Hoewel veranderingen in het genoom zijn

In 1964 ontdekte Blumberg bij toeval in serum van Australische aboriginals een antigeen, door hem Australia-antigeen (AuAg) genoemd, dat reageerde met antistoffen van veelvuldig getransfundeerde hemofiliepatiënten [1]. Drie jaar later, in 1967, toonde Blumberg aan dat ditzelfde antigeen regelmatig voorkwam bij mensen met Downsyndroom [2]. Prince nam in 1968 het AuAg waar bij patiënten met hepatitis B, in die tijd nog serumhepatitis genoemd [3]. Door Dane werd in 1970 aangetoond dat het AuAg een onderdeel was van het eerder door hem beschreven Dane-partikel, dat hij had ontdekt in het serum van patiënten met serumhepatitis [4]. Het Dane-partikel bleek het complete hepatitis B-virus (HBV) te zijn en het AuAg een van de kapselwitte van het HBV. Vanaf die tijd werd het AuAg het Hepatitis B Surface-antigeen genoemd (HBsAg). Met de ontdekking van deze en andere HBV-markers nam het onderzoek naar hepatitis B een grote vlucht. Veel is inmiddels bekend geworden over de eigenschappen van het virus, het ziektebeeld, de besmetting, de preventie en de behandeling van hepatitis B. Omdat al in 1967 het verband was gelegd tussen het syndroom van Down en het AuAg waren mensen met een verstandelijke handicap en in het bijzonder mensen met Downsyndroom veel betrokken bij het onderzoek naar hepatitis B.

beschreven, is een direct oncogeen effect van HBV-infectie onwaarschijnlijk. Het chronisch effect van necrose, ontsteking en regeneratie van levercellen bij persisterende HBV-infectie is waarschijnlijk de belangrijkste oorzaak van HCC [5].

Symptomen en verschijnselen

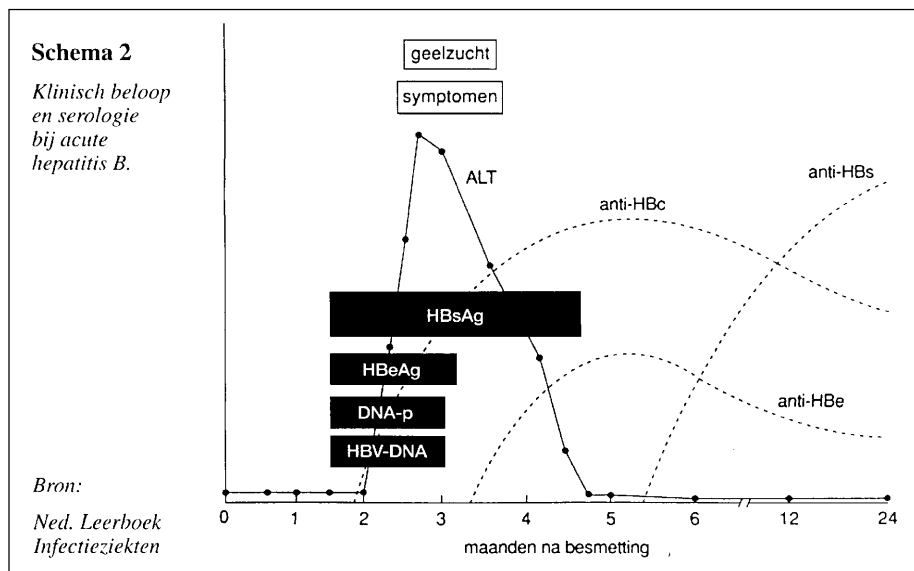
De incubatieperiode is gemiddeld 2 tot 3 maanden. De symptomen zijn afhankelijk van de hoeveelheid virus die het lichaam binnenkomt, de besmettingsweg en van gastheerfactoren en kunnen de volgende zijn [6,7]:

- *Subklinisch beloop, ongeveer 60% van de besmettingen.* Mensen worden besmet, maar vertonen geen ziekteverschijnselen. Komt met name veelvul-

dig voor bij kinderen en bij Downsyndroom.

- *Acute HBV-infectie, met klachten van algemene malaise en geelzucht (icterus).* De totale duur van de ziekte is enkele weken tot 6 maanden. Bij een klinisch manifeste acute HBV-infectie is de letaliteit 1% vanwege het soms optreden van acute gele leveratrofie of fulminante hepatitis. Bij een icterisch beloop (sterke immuunreactie en leverschade) treedt in 90-95% van de gevallen genezing op zonder dragerschap.

- *Chronische HBV-infectie. Komt vooral voor na subklinisch beloop, soms ook na acuut beloop.* Factoren die bijdragen aan het overgaan in chronisch dragerschap zijn jonge leeftijd, Downsyndroom en immuundeficiënties. Een chronische



figuur 1: HBV-markers bij acute hepatitis B

HBV-infectie kent een mild en een progressief beloop. Bij 15-25% van de patiënten ontstaat na 5-25 jaar levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom.

Diagnostiek

Diagnostiek berust op 'het aantonen van HBV-markers in serum door middel van ELISA- of RIA-bepalingen. De routinediagnostiek komt in grote lijnen op het volgende neer. Vier tot zes weken na de besmetting wordt een deel van het HBV-kapsel, het hepatitis B surface-antigeen (HBsAg), in bloed aantoonbaar. Kort daarna verschijnt het hepatitis Be-antigeen (HBeAg), een deel van de kern. Vervolgens komt de antistofvorming tegen een van de kernantigenen, het anti-HBc op gang. Ge-

leidelijk komt het ook tot antistofvorming tegen HBeAg (anti-HBe) en als laatste tegen HBsAg (anti-HBs). Zie figuur 1 en 2.

Anti-HBc is een uitstekende parameter voor het aantonen van een (doorgemaakte) HBV-infectie (acuut dan wel chronisch). Het anti-HBc wordt namelijk aantoonbaar tijdens de primaire infectie en blijft vervolgens het gehele leven in het bloed aanwezig, ook als de ziekte geheel genezen is.

Transmissie

Overdracht is bewezen via bloed, transplantatieweefsel, sperma en andere genitale vloeistoffen. Speeksel zelf speelt geen rol bij de transmissie, wel speeksel vermengd met (minimale hoe-

veelheden) bloed. Indien deze besmette lichaamsvloeistoffen in contact komen met een beschadigde huid of met slijmvliezen en zo in de bloedbaan van de gastheer terecht komen kan besmetting plaatsvinden.

Op verschillende manieren kan transmissie plaatsvinden

Parenteraal

Besmette lichaamsvloeistoffen komen via de beschadigde huid direct in de bloedbaan; het 'directe bloed-bloedcontact'. Bijvoorbeeld via besmette naalden en spuiten (gezondheidszorg, druggebruikers), besmette donorproducten (bloed, sperma), tatoeage en piercing en acupunctuur, bijtverwondingen.

Seksueel

Bij seksueel contact dringen besmette lichaamsvloeistoffen (sperma, menstratiebloed) via (kwetsbare) slijmvliezen het lichaam binnen.

Perinataal

Verticale overdracht, van geïnfecteerde moeders naar hun kind, met name tijdens de bevalling en in mindere mate intra-uterien of tijdens de verzorging.

Horizontaal

Overdracht vindt plaats via onopgemerkt bloed-bloedcontact. Kleine wondjes en speeksel, vermengd met minimale hoeveelheid bloed, spelen daarbij een belangrijke rol. Dit komt met name voor in omstandigheden waar voortdurend nauw contact bestaat, zoals in gezinnen, in residentiële instellingen (voor verstandelijk gehandicapten), in dagverblijven. De kans op overdracht is afhankelijk van de

Tabel 1

Hepatitis B bij mensen met een verstandelijke handicap, met en zonder Downsyndroom (DS/NDS)

(naar: 'van Schrojenstein Landman: Comorbidity in people with Down's syndrome' 1996 [8], aangevuld met eigen waarnemingen)

No	Jaar	Referentie	Aantal DS / NDS	Leeftijd	Woonvorm	HBs Ag (%) DS/NDS	Odds ratio + 95% BHI	HBV-markers pos (%) DS/NDS	Odds ratio + 95% BHI
1	1972	Szmaness [9]	134/134	(5)	instituut	35.1/17.2	2.6 (1.4-5.0)	65.7/69.4	0.8 (0.5-1.5)
2	1977	Chaudhary [10]	95/95	alle	instituut	38/4	14.7 (6.0-36.0)	76/81	0.7 (0.4-1.5)
3	1984	Heytink [11]	87/73	33-63	instituut	25.2/9.6	3.2 (1.5-6.9)	74.7/57.5	2.2 (1.2-4.0)
4	1985	Renner [12]	125/106	4-42	thuis	12.8/2.8	5.1 (1.5-17.2)	20.0/11.3	2.0 (0.9-4.3)
5	1985	Wagemans [13]	104/573	2-88	instituut	15.4/4.0	4.4 (1.5-12.7)	51.0/24.4	3.2 (1.8-5.8)
6	1988	Ditzhuysen [14]	117/117	0-60	instituut	22.2/7.7	3.4 (1.5-7.9)	70.9/62.4	1.5 (0.8-2.6)
7	1989	Scanlon [15]	56/193	3-76	instituut	23/6	4.7 (1.9-11.4)	96/73	8.9 (3.4-23.1)
8	1991	Devuyst [16]	41/122	5-42	instituut en thuis	61.0/18.0	7.1 (3.8-13.3)	87.7/19.6	29.3(14.7-58.1)
9	1991	Pueschel [17]	180/155	1-29	instituut en thuis	0.5/1.3	0.4 (0.02-9.0)	1.1/1.3	0.8 (0.1-10.3)
10	1993	Devlin [18]	94/145	13-61	thuis	7/1	7.5 (1.2-46.1)	15/11	1.4 (0.6-3.3)
11	1995	De Witte [19]	228/1123	10-	GVT's en thuis	2.2/0.6	3.7 (0.3-54.6)	8.3/4.4	2.0 (0.6-6.4)
								4.6(3.5-6.1) *	2.3 (1.9-2.8) *

* Gepoolde Odds ratio volgens Mantel Haensel over 11 studies

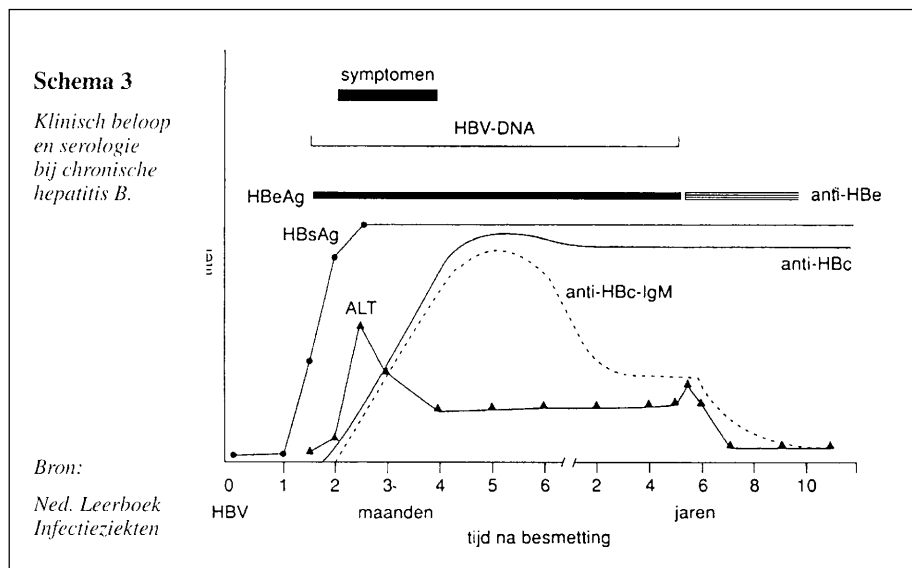
leeftijd, de besmettelijkheid van de drager(s), het aantal HBV-dragers, de duur van de blootstelling, en de mate waarin hygiënemaatregelen uitvoerbaar zijn. Overdracht is onder meer mogelijk door gemeenschappelijk gebruik van tandenborstels, scheerapparaten of andere scherpe voorwerpen.

Behandeling

Een standaard behandeling voor acute hepatitis B bestaat niet. Rust en dieetmaatregelen kunnen verlichting bieden. Chronische hepatitis B-dragers, met name diegene die ook HBeAg positief zijn, worden tegenwoordig behandeld met interferon. Daarmee wordt bereikt dat de kans op levercirrose en leverkanker met 50% afneemt.

Preventie

Preventie van hepatitis B is heel goed mogelijk met behulp van vaccinatie. In Nederland komen alleen risicogroepen direct voor vaccinatie in aanmer-



figuur 2: HBV-markers bij chronische hepatitis B

king. Dit in tegenstelling tot een aantal andere (Westerse) landen die het advies van de WHO (World Health Organization) opvolgen. De WHO bepleit

wereldwijde hepatitis B-vaccinatie voor alle jonge mensen, ongeacht het risico dat gelopen wordt.

Mensen met Downsyndroom een risicogroep. Waarom?

Om verschillende redenen lopen mensen met Downsyndroom extra risico's met betrekking tot hepatitis B:

- mensen met Downsyndroom worden gemakkelijker dan anderen geïnfecteerd met het hepatitis B-virus
- een hepatitis B-infectie verloopt bij mensen met Downsyndroom meestal subklinisch
- mensen met Downsyndroom merken doorgaans weinig van de acute infectie, waardoor zij ongemerkt drager worden en anderen kunnen besmetten
- mensen met Downsyndroom hebben een verhoogde kans op chronische hepatitis B met daardoor een grotere kans op levercirrose en leverkanker
- mensen met Downsyndroom reageren bij het ouder worden minder op vaccinatie

Mensen met Downsyndroom worden gemakkelijker dan anderen geïnfecteerd met het hepatitis B-virus.

Mensen met Downsyndroom zijn over het algemeen gevoeliger voor infecties. Oorzaak is een onvoldoende functioneren van het afweersysteem. Tekorten aan immuunglobulinen en T-lym-

phocyten zijn beschreven. Ook voor hepatitis B blijken mensen met Downsyndroom gevoeliger te zijn, zoals blijkt uit tabel 1 (blz. 2).

In tabel 1 worden elf studies vermeld, zes afkomstig vanuit traditionele instituten, twee uitgevoerd bij thuiswonenden, één bij GVT's (Gezins Vervangende Tehuizen) en thuiswonenden. Er zijn twee combinatiestudies bij thuiswonenden en mensen in een instituut. Drie studies zijn afkomstig uit Nederland. Het aantal HBV-besmettingen van personen met Downsyndroom (DS) wordt vergeleken met dat van mensen met een verstandelijke handicap zonder dat syndroom (NDS), binnen eenzelfde leefgemeenschap. Daartoe heeft men de besmettingsgraad berekend. Dat heeft op twee manieren plaatsgevonden. Men heeft binnen een groep personen zowel de dragers opgespoord (via bepaling van het HBsAG) als degenen die genezen zijn en antistoffen hebben opgebouwd (via bepaling van anti-HBs), of men heeft volstaan met de bepaling van het anti-HBc. Vervolgens is een multivariate analyse uitgevoerd.

Uit alle bovengenoemde studies blijkt dat HBV-dragerschap vaker voorkomt bij mensen met Downsyndroom (gepoolde Odds ratio: 4.6). Bij enkele stu-

dies [1,2,9] is de HBV-besmettingsgraad van mensen met Downsyndroom berekend aan de hand van het totaal aan HBV-markers, niet of maar weinig hoger is dan die van de medebewoners of medebezokers in instellingen. Uit de meeste onderzoeken blijkt echter dat hepatitis B-infecties significant vaker voorkomen bij mensen met Downsyndroom dan bij mensen met een verstandelijke handicap zonder Downsyndroom, levend in dezelfde omstandigheden. Uit de 11 onderzoeken tezamen blijkt het aantal hepatitis B-infecties significant hoger bij mensen met Downsyndroom (gepoolde Odds ratio 2.3)

Een hepatitis B-infectie verloopt bij mensen met Downsyndroom meestal subklinisch.

De reden voor het hoge aantal subklinische infecties is de eerder genoemde verminderde afweer tegen het virus bij mensen met Downsyndroom. Hoe slechter het immuunsysteem functioneert, des te vaker wordt het virus getolereerd en zal de infectie zonder symptomen verlopen.

In woongemeenschappen voor mensen met een verstandelijke handicap, waar vaak veel mensen met Downsyndroom wonen, blijkt het aantal kli-

nische hepatitis B-infecties bijzonder laag in vergelijking met het aantal subklinische infecties. Szmunnus kwam in 1971 tot een verhouding van 1:6 [20] en in een latere studie was die verhouding zelfs 1:26. Redenen daarvoor zijn enerzijds de wijze van transmissie, voornamelijk horizontaal, en anderzijds het relatief grote aantal mensen met Downsyndroom.

Mensen met Downsyndroom merken meestal weinig van de acute infectie, waardoor zij ongemerkt drager worden en anderen kunnen besmetten

Vanwege het bijzonder hoge aantal subklinische besmettingen merken mensen met Downsyndroom alsmede hun omgeving doorgaans niet dat zij een hepatitis B-infectie doormaken of doorgemaakt hebben. Als mensen dan ook nog lang drager blijven, zullen, met name diegenen die onvoldoende in staat zijn de normale hygiëne te betrachten, gemakkelijk anderen kunnen besmetten.

Mensen met Downsyndroom hebben een verhoogde kans op chronische hepatitis B, met daardoor een grotere kans op levercirrose en leverkanker

Uit de tabel is duidelijk waarneembaar dat bij mensen met Downsyndroom HBsAg-dragerschap vele malen vaker voorkomt dan bij mensen zonder Downsyndroom. Dat mensen met Downsyndroom lang HBV-drager blijven is ook nu weer gelegen in het feit van het onvoldoende functioneren van het afweersysteem. Langdurig dragerschap geeft vanwege het chronisch effect van ontsteking en necrose een verhoogde kans op leverkanker en levercirrose.

Mensen met Downsyndroom reageren bij het ouder worden minder op vaccinatie.

Diverse onderzoeken hebben plaats gevonden naar het effect van hepatitis B vaccinatie bij mensen met een verstandelijke handicap. De meeste onderzoekers melden een verminderde vaccinatierespons van mensen met Downsyndroom. Uit een onderzoek verricht in Nederland is gebleken dat

de vaccinatierespons van jonge mensen met Downsyndroom gelijk is aan die van mensen zonder Downsyndroom. Met het ouder worden echter neemt de vaccinatierespons bij mensen met Downsyndroom sterker af dan de gemiddeld bij anderen. Na het 35ste levensjaar wordt de respons op vaccinatie bij mensen met Downsyndroom bijzonder laag (gegevens worden binnenkort gepubliceerd).

Uit het oogpunt van preventie heeft de Gezondheidsraad om bovengenoemde redenen besloten dat mensen met Downsyndroom in aanmerking dienen te komen voor vaccinatie tegen hepatitis B [21]. De Gezondheidsraad raadt aan kinderen op jonge leeftijd reeds te vaccineren. De vaccinatie zal voor kinderen met Downsyndroom worden opgenomen in het reguliere vaccinatieprogramma. Voor alle anderen, die nog niet zijn gevaccineerd, zal een inhaalproject worden opgezet. Zie daartoe elders in deze speciale uitgave van Down+Up.

Literatuuropgave

[1] **Blumberg BS**, Polymorphism of the serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients. Bull NY Acad Med 1964; 40 : 377-86
[2] **Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AJ**, A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, Leukemia and Hepatitis. Ann Intern Med 1967; 66 : 924-31
[3] **Prince AM**, An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Nat Acad Sci USA 1968; 60 : 814-21
[4] **Dane V, Cameron C, Briggs W**, Viruslike particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet 1970; 1: 695-8
[5] **Sherlock S, Dooley J**, Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. 1997; 532-3
[6] **Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumelioto-Karayannis A, Gerin JL, Purcel RH**, Natural history of acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology 1987; 92 : 1844-50
[7] **Seeff LB, Gilbert WB, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG et al**, A serologic follow up of the 1942 epidemic of post vaccination hepatitis in the United States army. New Engl J Med 1987; 316 : 965-70

[8] **van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Haveman MJ, Crebolder HFJM**, Comorbidity in people with Down's syndrome: a criteria-based analysis. J Intellectual Disability Research 1996; 40 : 385-99.
[9] **Szmunnus W, Prince AM, Etling GF, Prick R**, Development and distribution of hemagglutinating antibody against the hepatitis B antigen in institutionalized populations. J Infect Dis 1972; 126 : 498-506
[10] **Chaudhary RK, Perry E, Cleary TE**, Prevalence of hepatitis B infection among residents of an institution for the mentally retarded. American J Epidemiol 1977; 10: 123-6.
[11] **Heijntink RA, de Jong P, Schalm SW, Masurel N**, Hepatitis B vaccination in Down's syndrome and other mentally retarded patients. Hepatology 1984; 4 : 611-4
[12] **Renner F, Andrie M, Horak W et al**, Hepatitis A and B in non-institutionalized mentally retarded patients. Hepatogastroenterology 1985; 32 : 175-7.
[13] **Wagemans A, Zielhuis G**, Een gedifferentieerd hepatitis B-vaccinatiebeleid in een zwakzinnigeninstituut. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129 : 1325-8
[14] **Van Ditzhuijsen TJ, de Witte-van der Schoot PPM, van Loon AM, Rijntjes PJ, Yap SH**, Hepatitis B virus infection in an institution for the mentally retarded. Am J Epidemiol 1988; 128 : 629-38.

[15] **Scanlon S, Khan SA**, Hepatitis B in a residential population with a mental handicap. Irish Medical Journal 1989; 89 : 80-2
[16] **Devuyst O, Maeeseb-Collard Y**, Hepatitis B in a Belgian institution for mentally retarded patients: An epidemiological study. Acta Gastr-Enterol Belgica 1991; IV : 12-8
[17.] **Pueschel SM, Bodenheimer HC, Giesswein P et al**, The prevalence of hepatitis B surface antigen and antibody in home-reared individuals with Down syndrome. Research in Developmental Disabilities 1991; 12 : 243-49.
[18] **Devlin J, Mulcahy M, Corcoran R et al**, hepatitis B in the non-residential mentally handicapped population. J Intellectual Disability Research 1993; 37 : 553-60
[19] **De Witte-van der Schoot E**, Hepatitis B bij mensen met een verstandelijke handicap die gebruik maken van semi-en extramurale voorzieningen. 1995
[20] **Szmunnus W, Prince AM**, The epidemiology of serum hepatitis (SH) infections: a controlled study in two closed institutions. Am J Epidemiol 1971; 94 : 585-95
[21] **Gezondheidsraad**, Bescherming tegen Hepatitis B. 1996