KU LEUVEN | UNIVERSITEIT GENT | UNIVERSITEIT ANTWERPEN | VU BRUSSEL

INTERUNIVERSITAIRE GGS-OPLEIDING
JEUGDGEZONDHEIDSZORG

Epidemiologie van herpes simplex bij kinderen en adolescenten: een systematisch literatuur overzicht

Siska Degloire

Promotor: Prof. Dr. G. Leroux-Roels (Ugent)
Co-promotor: Dr. K. Van Herck (UA)

Verhandeling voorgedragen tot het behalen van de graad van Gediplomeerde in de Gespecialiseerde Studies in de Jeugdgezondheidszorg

29 juni 2005

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave I
Voorwoord IV
Inleiding 1
Deel 1 : Algemeen overzicht van herpes simplex 3
1. Inleiding 3
2. Methodologie 3
3. Structuur en kenmerken van het HSV 3
4. Pathogenese en biologisch-immunologische eigenschappen van HSV 5
4.1 Primaire infectie 6
4.2 Latente infectie 7
4.3 Recidiverende infectie 7
5. Transmissie van HSV 8
6. Kliniek van herpes simplex infectie 9
6.1 Algemene kenmerken 9
6.2 Orolabiale herpesinfectie 9
6.3 Genitale herpesinfectie 10
6.4 Neonatale herpes 10
6.5 Oculaire herpesinfecties 11
6.6 Herpesencefalitis en andere neurologische complicaties 11
6.7 Andere gevolgen van HSV-infecties 11
7. Diagnostiek van HSV-infectie 12
7.1 Klinische diagnose 12
7.2 Laboratoriumdetectie 12
7.2.1 Celcultuur 12
7.2.2 PCR (Polymerase Chain Reaction) 13
7.2.3 Serologisch onderzoek 13
7.2.3.1 Western Blot (WB) 13
7.2.3.2 Glycoproteïne G (gG) testen 13
8. Epidemiologie 14
8.1 Epidemiologisch onderzoek en knelpunten 14
8.1.1 Wat wordt bestudeerd? 15
8.1.1.1 Herpes simplex ‘infectie’ versus ‘ziekte’ 15
8.1.1.2 Incidentie versus prevalentie 15
8.1.2 Wie wordt bestudeerd en welke kenmerken vertoont deze populatie? 16
8.1.2.1 Demografische verschillen tussen populaties 16
8.1.2.2 Algemene populaties versus geselecteerde groepen 16
8.2 Sero-epidemiologische gegevens en trends 16
9. Preventie en behandeling 17
9.1 Preventie 17

9.2 Behandeling 18
10. HSV-vaccinatie 19
10.1 Doel van HSV-vaccinatie 19
10.1.1 HSV-vaccin ter preventie van herpesinfecties 20
10.1.2 HSV-vaccin ter beïnvloeding van klinische herpes 20
10.1.2.1 Vaccin ter reductie van klinische herpes en ter preventie van infectie van de sensorische ganglia 20
10.1.2.2 Vaccin ter reductie van klinische herpes 21
10.2 Moeilijkheden bij het ontwikkelen van een HSV-vaccin 21
10.3 Types van HSV-vaccin 21
10.3.1 Gedode whole virus vaccins 22
10.3.2 Levend verzwakte HSV-vaccins 22
10.3.3 Subunit vaccins 22
10.3.4 Peptide vaccins 22
10.3.5 Heterologe virale vector vaccins 22
10.3.6 Replicatie gestoorde HSV-vaccin 23
10.3.7 DNA-vaccins 23
11. Conclusie: hiaten in de kennis en onderzoeksprioriteiten 23
Deel 2 : Seroprevalenties van HSV-1 en HSV-2 bij kinderen en adolescenten : systematisch literatuuronderzoek 25
1. Inleiding 25
2. Methodologie 25
2.1 Opzoeken van relevante gegevens 25
2.2 Presentatie van de geselecteerde informatie 27
3. Resultaten 28
3.1 Sero-epidemiologische studies uitgevoerd in West-Europa 28
3.1.1 Noord-Europa 28
3.1.2 Verenigd Koninkrijk (VK) 30
3.1.3 Midden-Europa 32
3.1.4 Zuid-Europa 34
3.2. Sero-epidemiologische studies uit Noord-Amerika 35
3.2.1 Canada 35
3.2.2 Verenigde Staten 36
3.3 De HSV-1 en HSV-2 prevalentie in functie van demografische factoren 39
3.3.1 HSV-1 prevalentie in functie van geografische factoren en geslacht 39
3.3.2 HSV-1 prevalenties in functie van de leeftijd 41
3.3.3 HSV-2 prevalentie in functie van geografische factoren, geslacht en subpopulaties 43
3.3.4 HSV-2 prevalentie in functie van de leeftijd 46
3.3.5 De HSV-2 prevalentie in functie van etniciteit 48
3.4 HSV-1 en HSV- 2 prevalentie in functie van tijdsperiode 48
4. Discussie 48

4.1 Algemene bemerkingen 48
4.2 Seroprevalenties in verschillende landen 50
4.2.1 HSV-1 50
4.2.2 HSV-2 51
4.3 Herpes simplex epidemiologie volgens leeftijd en geslacht 52
4.3.1 Volgens leeftijd 52
4.3.2 Volgens geslacht 52
4.4 Risicofactoren geassocieerd met HSV 53
Conclusie 55
Samenvatting 58
Referenties V
Bijlage IX

Voorwoord

In het kader van het eindwerk jeugdgezondheidszorg werden ons een aantal onderwerpen aangereikt. De titel “Herpes simplex bij kinderen en adolescenten: systematisch literatuuroverzicht” sprak mij onmiddellijk aan.

Enerzijds vond ik het interessant om een literatuuronderzoek uit te voeren. Het opzoeken en interpreteren van literatuur vormen voor mij, als startend CLB-arts, dagelijkse kost gezien de verscheidenheid aan vragen van ouders, leerlingen en collega’s en de voortdurende vooruitgang binnen het domein van de preventieve jeugdgezondheidszorg. Ik ben dan ook gestart met het opzoeken van informatie betreffende het systematisch literatuuronderzoek. Hiervoor werd ik goed op weg gezet dankzij eindwerkverantwoordelijke Prof. Dr. P. Van Damme.

Anderzijds vormen infectieziekten en preventie hiervan dankzij vaccinatie een belangrijk onderdeel van mijn werk als CLB-arts. Recente ontwikkelingen en mogelijke toekomstperspectieven hierbinnen behoren dan ook tot mijn interessegebied. De specifieke keuze voor herpes simplex is gebaseerd op de vraag aan het CLB waar ik werkzaam ben (interstedelijk CLB Gent) om deel te nemen aan een klinische studie over een herpes simplex vaccin. In het daaropvolgende overleg bleek dat zowel mijn collega’s als ikzelf geen duidelijk beeld hadden van de mogelijke rol van het HSV (= herpes simplex virus) en HSV-vaccinatie binnen onze doelgroep. Eerst heb ik getracht een globaal beeld te schetsen van het HSV via het opzoeken en doornemen van een aantal reviewartikelen opgespoord via Medline en andere verkregen door mijn promotor en co-promotor. Vervolgens heb ik een eigen systematisch literatuuronderzoek opgezet.

Voor de nauwgezette sturing en opvolging bij dit eindwerk wens ik mijn promotor Prof. Dr. G. Leroux-Roels en co-promotor Dr. K. Van Herck oprecht en van harte te danken. Bedankt!

Ook Mieke Degloire voor het kritisch nalezen en Stijn Goeminne voor de “technische ondersteuning” wil ik bedanken! Robbe Goeminne wil ik bedanken voor de “relatief” rustige nachten na zijn geboorte op 16 maart 2005! Zus, man en ventje : bedankt!

Inleiding

Koortsblaasjes of orolabiale herpes simplex is een algemeen gekend ziektebeeld. Heel wat mensen worden af en toe geconfronteerd met die vervelende, jeukende blaasjes op de lip. Het is ook met deze orolabiale vorm dat de jeugdarts het meest geconfronteerd wordt. Binnen de zuigelingenzorg is er een kort stukje over herpes simplex in de infectieklapper van Kind en Gezin opgenomen. Er wordt aangeraden enkel kinderen met seborroe hiervoor uit crèches te verwijderen. Uitsluiten van kinderen uit epidemische overwegingen is weinig zinvol aangezien er al meerdere asymptomatische kinderen kiemdrager zijn. Herpes simplex is niet opgenomen binnen het draaiboek over besmettelijke ziekten voor de CLB's (Centra voor Leerlingen Begeleiding). Maatregelen bij orolabiale herpes zijn dan ook niet noodzakelijk binnen het schools functioneren.

Het herpes simplex virus veroorzaakt echter een veel bredere waaier aan ziektebeelden zoals neonatale herpes, herpes keratitis, herpes encefalitis en vooral genitale herpes. Genitale herpes is één van de meest voorkomende seksueel overdraagbare infecties en dit wereldwijd en in alle lagen van de bevolking. Het is ook deze klinische vorm die recent de aanzet vormde tot het onderzoek en de ontwikkelingen en publicaties rond vaccinatie tegen herpes simplex (1). Dit zorgt, ook binnen de preventieve jeugdgezondheidszorg, voor een toegenomen interesse in het herpes simplex virus.

Om de rol van dit nieuwe vaccin binnen de preventieve gezondheidszorg op een rationele manier te kunnen onderbouwen, is er nood aan uitgebreide kennis van de epidemiologie en het algemene gezondheidsbelang van HSV-1 en HSV-2. In het bijzonder is er meer informatie nodig met betrekking tot:

- De typespecifieke HSV-seroprevalenties en de leeftijdsspecifieke en geografische verschillen hiervan binnen en tussen landen.
- De risicofactoren in verschillende populaties geassocieerd met infecties.
- De belasting van deze infecties op de algemene gezondheidszorg.
- De huidige stand van zaken in de ontwikkeling van herpes simplex vaccins.

Het betreft dus een brede waaier aan vragen en informatie. Aan de hand van de structurele/immuunbiologische kenmerken, de pathogenese, de transmissie, de kliniek en de epidemiologie van herpes simplex zal in een eerste deel getracht worden om een globaal beeld te schetsen van de huidige kennis over herpes simplex en zijn gevolgen voor de algemene gezondheid. Vervolgens zal de stand van zaken betreffende herpesvaccinatie kort samengevat worden.

In een tweede deel zal uitgebreider worden ingegaan op de typespecifieke HSV-seroprevalenties en de geografische en leeftijdsspecifieke verschillen, alsook op de hiermee geassocieerde risicofactoren. Dit hoofdstuk zal zich beperken tot onze doelgroep, namelijk kinderen en adolescenten uit West-Europa en Noord-Amerika. Hierbij worden de volgende doelstellingen beoogd:

- Het vormen van een globaal beeld van de verspreiding van het herpes simplex virus in deze populatie.
- Het determineren van een optimale timing voor preventie/ vaccinatie.
- Het identificeren van een doelpopulatie voor preventie.
- Het bekomen van gegevens nuttig voor gezondheidseconomische analyses.

Deze studie zal gebeuren op basis van een systematisch literatuuronderzoek. Op die manier zal duidelijk worden welke informatie beschikbaar is en waar zich nog belangrijke hiaten bevinden binnen de wetenschappelijke literatuur betreffende herpes simplex bij kinderen en adolescenten.

Deel 1 : Algemeen overzicht van herpes simplex

1. Inleiding

In dit eerste deel willen we een algemeen beeld schetsen van het herpes simplex virus (HSV) met als doel het belang van dit virus en de recente ontwikkelingen op gebied van herpesvaccinatie binnen de publieke gezondheidszorg te schetsen. Dit vormt de basis van het gericht literatuuronderzoek dat het onderwerp uitmaakt van het tweede deel.

Eerst worden de structurele en biologische kenmerken, de pathogenese en de transmissiewegen van het virus kort beschreven; vervolgens schenken we aandacht aan de diagnostiek, de kliniek en de epidemiologie van herpes simplex. Daarna worden de preventie en behandeling van herpes simplex samengevat, gevolgd door enkele doelstellingen, moeilijkheden en types van herpesvaccinatie. Tot slot worden enkele van de belangrijkste hiaten in de kennis betreffende het virus en de HSV-vaccinatie vermeld.

2. Methodologie

De informatie gebruikt om dit globale beeld te schetsen, werd via verschillende bronnen bekomen. In eerste instantie kreeg ik een overzichtsartikel van mijn co-promotor (1). Vervolgens werden publicaties opgezocht via Medline. Hiervoor werden de sleutelwoorden ‘Herpes Simplex’ en ‘HSV’ in de titel gebruikt. Er werd gekozen voor reviews gepubliceerd na 1999. Aan de hand van de abstracts werden de meest interessante publicaties geselecteerd. Bijkomende informatie werd opgezocht in de handboeken ‘Medical Microbiology’(2), ‘Immunobiology. The immune system in health and disease’ (3) en ‘Pediatrics (4). Aangezien ik bij het doornemen van de reviews vaak gelijkaardige informatie vond en ik uit de laatst doorgenomen publicaties nog weinig nieuwe informatie kon selecteren, leidde ik af dat verder opzoeken van algemene reviews nog weinig zou bijdragen. Wel werden ter verduidelijking van een aantal aspecten zoals de structuur, de immuunbiologie en HSV-vaccinatie nog een aantal reviews opgespoord met specifieke zoektermen.

3. Structuur en kenmerken van het HSV

Herpes simplex maakt deel uit van de familie van de humane herpesviridae (HHV). Deze familie wordt verder ingedeeld in 3 subfamilies en omvat 8 verschillende virussen (Tabel

1)(5). Herpes simplex heeft twee gekende subtypes, namelijk HSV-1 en HSV-2. Deze twee subtypes zijn nauw met elkaar verwant. Ze delen verschillende epitopen en zijn klinisch niet van elkaar te onderscheiden. Toch zijn er belangrijke verschillen in de epidemiologie en het verloop van de ziektes veroorzaakt door deze twee types. Het HSV-1 is hoofdzakelijk geassocieerd met de orolabiale vorm van herpes simplex, terwijl HSV-2 vooral genitale herpes veroorzaakt (5).

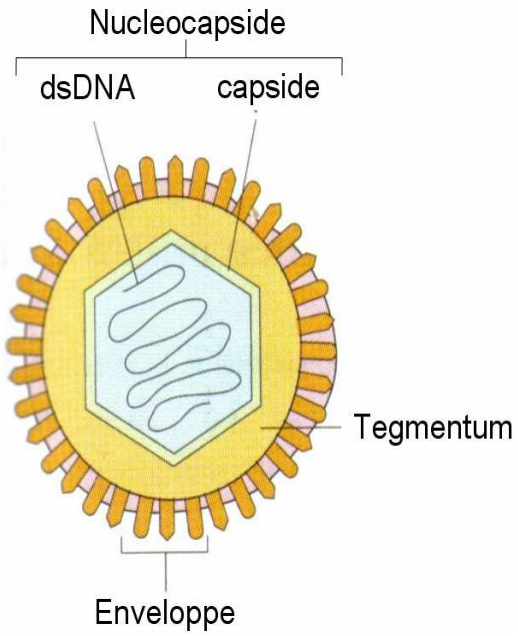
Tabel 1: Humane Herpesviridea

Alfa herpesvirus	Bèta herpesvirus	Gamma herpesvirus
Herpes simplex virus type 1 (HHV-1 of HSV-1)	Cytomegalovirus (HHV-5 of CMV)	Epstein-Barr virus (HHV-4 of EBV)
Herpes simplex virus type 2 (HHV-2 of HSV-2)	Humaan herpesvirus type 6 (HHV-6)	Humaan herpesvirus 8 (HHV-8) of Kaposi's sarcoomgeassocieerd herpesvirus
Varicella zoster virus (HHV-3 of VZV)	Humaan herpesvirus type 7 (HHV-7)	

Het begrijpen van de virale structuur van HSV is onontbeerlijk voor het onderzoek naar antivirale middelen en vaccins als voor de ontwikkeling van diagnostische testen.(6)

De structuur van het HSV bestaat uit drie delen: een nucleocapside met er rond het tegmentum en daarrond de enveloppe of virusmantel (Figuur 1).

Figuur 1 : Structuur Herpes Simplex Viruspartikel



1. De nucleocapside omvat

- Het dubbelstrengig DNA-genoom dat codeert voor minstens 84 verschillende polypeptiden.
- En het capside dat is opgebouwd uit 162 capsomeren met een typisch symmetrische icosahedrische (20-vlak) vorm.

2. Het tegmentum

- Is een amorfe laag proteïnen, ook matrixproteïnen genoemd.
- Heeft minstens 2 functies namelijk een structurele (50% volume van viruspartikel) en een regulatorische functie (oa transactivator transcriptie, afstoppen gastheer proteïne synthese,…).

3. De enveloppe of virusmantel

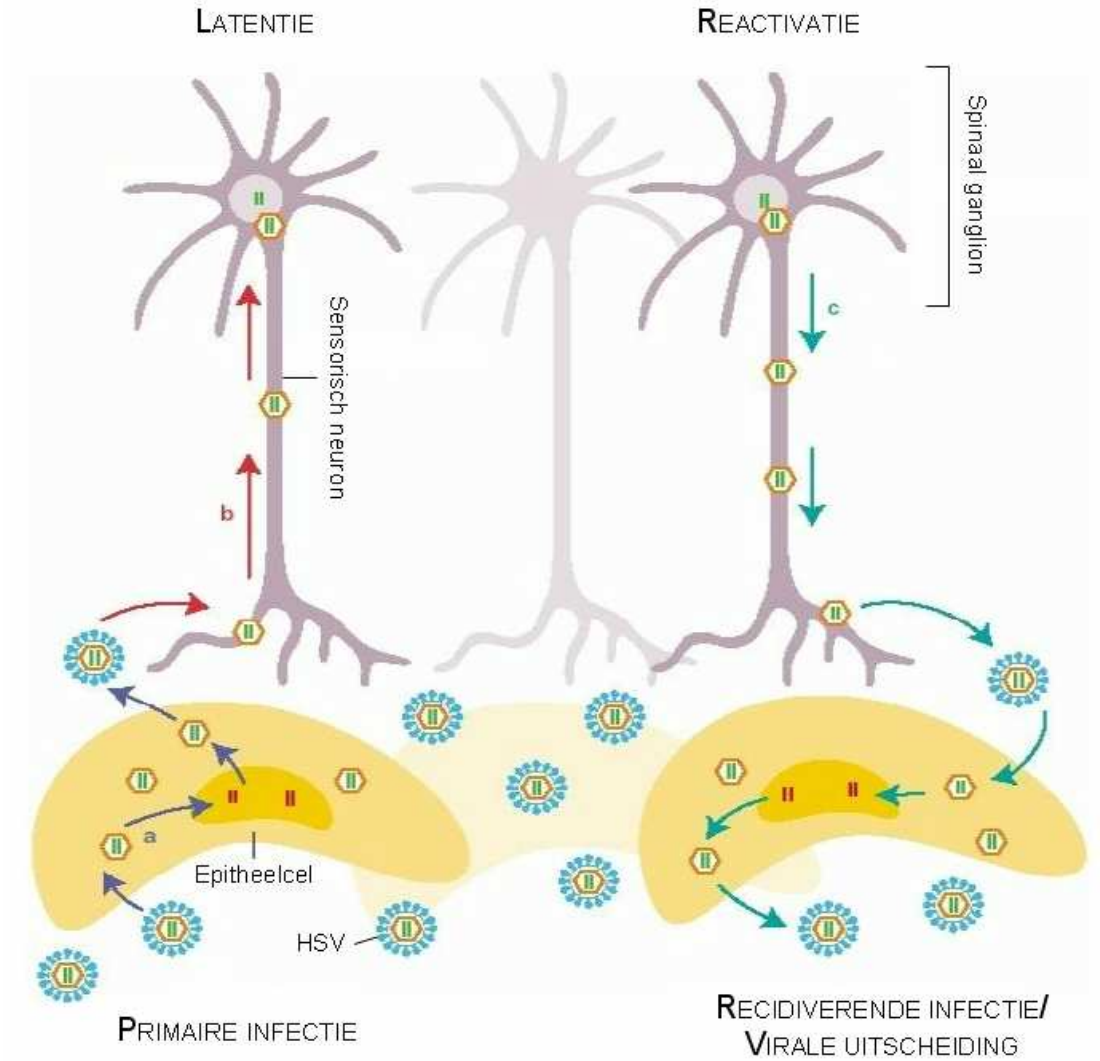
- Bestaat uit lipoproteïnen afgeleid uit de gastheercelmembraan.
- In deze membraan bevinden zich virale glycoproteïnen (g):

- gB/gH en gL: spelen een rol in de penetratie van de celmembraan.
- gC: is een receptor voor C3b component van het complementsysteem en heeft een faciliterend effect in de aanhechting op gastheercel.
- gD: is een krachtige inducer van neutraliserende antilichamen en speelt een rol in de neuroninvasie en in de penetratie van de celmembraan.
- gE/gI: zijn receptoren voor het Fc-fragment van immunoglobulines G.
- gG: waarvan de functie nog niet gekend is maar die typespecifiek is voor HSV-1 en HSV-2 waardoor er geen kruisactiviteit optreedt tussen de HSV-1 en HSV-2 IgG's (7).

4. Pathogenese en biologisch-immunologische eigenschappen van HSV

In het kader van de ontwikkeling van therapeutische en profylactische strategieën is het interessant de pathogenese en de belangrijkste kenmerken van de immuunrespons kort te overlopen. Het herpes simplex virus kan onder 3 vormen aanwezig zijn in het lichaam: als primaire infectie, als latente infectie en ten slotte als recidiverende infectie (Fig 2).

Figuur 2 : De Herpes Simplex Virus Levenscyclus. (a) Het HSV ondergaat de lytische cyclus (penetratie en ontmanteling, virale transcriptie en DNA replicatie in de kern, partikelassemblage en uitstoot uit de cel) in epitheliale cellen bij primaire infectie. (b) Een aantal virussen zullen de terminale sensorische neuronen binnendringen en zich retrograad verplaatsen naar de nucleus waarin ze zich latent vestigen. (c) Periodische reactivatie resulteert in een antegraad transport van virale partikelen welke door neuronen kunnen uitgescheiden worden en een recidiverende infectie van de epitheliale cellen kunnen veroorzaken. Dit leidt tot asymptomatische uitscheiding of recidiverende letsels.



4.1 Primaire infectie

De primaire infectie (Figuur 2; a) wordt veroorzaakt door inoculatie van het virus ter hoogte van mucosale oppervlakken of wondjes van de huid (1). De incubatieperiode schommelt van 2 tot 12 dagen (6). De kliniek wordt veroorzaakt door een cytopathisch effect van het replicerende virus dat celdood uitlokt en weefsel vernietigt (1,6).

Deze primaire infectie lokt een belangrijk immuunantwoord uit. De humorale immuniteit wordt vooral gekenmerkt door de productie door B-lymfocyten van neutraliserende antilichamen

(Al) tegen de glycoproteïnen gG en gB en gD. Dit vormt ook de basis van de subunit vaccins die momenteel worden onderzocht (7).

Naast deze immuunrespons die in staat is de infectie van cel naar cel te voorkomen maar die geen geïnfecteerde cellen kan elimineren, is de specifieke cellulaire immuniteit zeer belangrijk. Het herpes virus bezit echter een systeem waardoor cytotoxische CD8 lymfocyten in hun werking gehinderd worden. Virale geïnfecteerde cellen degraderen bepaalde nieuw gesynthetiseerde virale proteïnen. De ontstane peptiden of degradatieproducten worden vervolgens getransporteerd naar het endoplasmatisch reticulum (ER) en deze met de correcte vorm en grootte worden gepresenteerd door MHC-klasse 1 proteïnen waardoor CD8 cellen in actie treden. HSV blokkeert de presentatie van deze peptiden door de productie van een klein eiwit dat bindt op het transporteiwit en zo het transport van peptiden naar het ER stopt. Hierdoor infiltreren de CD8 lymfocyten pas laattijdig in de letsels. Dit mechanisme wordt op zijn beurt tegengegaan door cytokines geproduceerd door Th1CD4 cellen waardoor de CD4 cellen een essentiële rol spelen. Glycoproteïnes D en B vormen de belangrijkste targets voor CD4 cellen en voor CD8 cellen is dit het ICP27 (intracellulair proteïne gevormd in vroeg stadium van de infectie). Dit immuunmechanisme suggereert dat het nuttig kan zijn in de ontwikkeling van herpesvaccinaties om naast neutraliserende Al ook een CD4 (vooral Th1 cel) respons te induceren (9).

4.2 Latente infectie

Een typisch kenmerk van het herpes simplex virus is de snelle migratie naar perifere sensorische zenuwen. Vervolgens vestigt het virus zich in sensorische of autonome zenuwwortelganglia waar het onder de vorm van een latente infectie aanwezig blijft (6) (figuur 2; b).

Op die manier ontloopt het de immuunrespons; vooreerst omdat het virus in de neuronen niet transcriptioneel actief is waardoor het weinig virale peptiden produceert die kunnen binden met MHC-1 moleculen en ten tweede omdat neuronen weinig MHC-1 moleculen bezitten, waardoor het voor CD8 cellen moeilijk is om geïnfecteerde cellen te herkennen (5).

4.3 Recidiverende infectie

Recidiverende infecties (Figuur 2; c) zijn het gevolg van reactivatie van het latente virus in geïnfecteerde zenuwwortelganglia (1). Het virus wordt hierbij antegraad getransporteerd vanuit ganglia via de neuronen naar de epitheelcellen. Daar zorgen ze voor asymptomatische virusafgifte of voor het ontstaan van recidiverende letsels. Deze

reactiveringen kunnen worden uitgelokt door fysieke en emotionele stress, koorts, ultraviolet licht en weefselbeschadiging (6).

De specifieke immuunrespons bij recidieven is vergelijkbaar met deze beschreven bij de primaire infectie (9). Doordat er al een HSV-specifieke immuniteit werd opgebouwd, verloopt de kliniek bij recidiverende infecties bijna altijd milder en is de virusuitscheiding ter hoogte van de letsels beperkter (6,10).

5. Transmissie van HSV

Transmissie van het HSV verloopt hoofdzakelijk via nauw contact tussen personen. Viruspartikels worden uitgescheiden ter hoogte van klinische letsels, mucosale oppervlaktes en in secreties (11). Inoculatie gebeurt ter hoogte van mucosale oppervlaktes en wondjes van de huid. De overdracht van HSV-1 gebeurt hoofdzakelijk via mond-mond contact en speeksel terwijl HSV-2 vooral via seksueel contact en genitale secreties overgedragen wordt (1). Naast de twee tradionele vormen van transmissie (oraal voor HSV-1 en genitaal voor HSV-2) stelt men een toename vast van genitale HSV-1 infecties. Dit kan het gevolg zijn van een veranderend seksueel gedrag met een toename van orogenitaal contact (10).

HSV wordt tijdens primaire en recidiverende infecties zowel door symptomatische letsels als door asymptomatische virusuitscheiding overgedragen. Recidieven zouden echter een kortere duur van virale uitscheiding kennen. De transmissie zou efficiënter zijn gedurende de symptomatische infecties omdat de hoeveelheid uitgescheiden virus dan hoger is. Dit verschijnsel is echter niet in alle studies even duidelijk aangetoond. Desondanks vermoedt men dat asymptomatische virale uitscheiding voor het grootste deel van de transmissies instaat aangezien een groot deel van de volwassen populatie drager is van het herpes simplex virus, zonder daar zelf van op de hoogte te zijn gezien het asymptomatische en subklinische karakter bij een groot deel van de primo-infecties (1,6).

Transmissie van HSV-2 verloopt efficiënter van man naar vrouw. Dit is ten dele het gevolg van het hogere aantal recidieven bij mannen wat hen meer infectieus maakt (1). Bovendien hebben vrouwen ook meer klinische last wat hun seksueel gedrag tijdens de acute infectie kan beïnvloeden en bezitten de vrouwelijke geslachtsorganen een veel groter en dus kwetsbaarder mucosaal oppervlak (12).

Voorafgaande HSV-1 infecties zouden het risico op het verwerven van een HSV-2 infectie reduceren en leiden tot een korter en meer subklinisch verloop. Toch bestaat er nog heel wat controverse over deze kruisbescherming tussen HSV-1 en HSV-2 (1).

6. Kliniek van herpes simplex infectie

6.1 Algemene kenmerken

Het herpes simplex virus veroorzaakt een waaier aan verschillende ziektebeelden. Een belangrijk deel van de infecties (zowel primair als recidiverend) verloopt echter subklinisch tot asymptomatisch! Slechts een klein aantal geïnfecteerden vertonen duidelijke symptomen (1). De immuunstatus van de gastheer, de plaats van inoculatie en het subtype van het virus bepalen ten dele hoe de infectie zich klinisch manifesteert. Verder onderzoek naar andere factoren die hiertoe bijdragen is noodzakelijk.

Afhankelijk van de immuunstatus van de gastheer worden primaire, initiële en recidiverende infecties onderscheiden (10). Een primaire herpes infectie is een eerste ziekte episode bij een persoon die voordien niet blootgesteld werd aan HSV-1 of HSV-2. Een initiële herpesinfectie treedt op bij een individu dat antilichamen heeft tegen of HSV-1 of HSV-2 en voor het eerst geïnfecteerd wordt met het andere type virus. Tot slot zijn er ook de reactiveringen van latent aanwezige infecties. Hierbij is reeds een humorale en celgemedieerde immuniteit aanwezig. Primaire infecties gaan over het algemeen gepaard met een ernstiger en meer uitgebreide kliniek, een langere duur en meer systemische symptomen dan de initiële en zeker de recidiverende vormen (1,6).

Naast de immuunstatus van de gastheer zijn ook het virus subtype en de plaats van inoculatie belangrijk. Zo wordt herpes simplex type-1 vooral geassocieerd met orolabiale herpes en HSV-2 vooral met genitale herpes. Toch wordt het HSV-1 ook gerapporteerd in 20 tot 60% van de genitale herpes ziektes. HSV-2 veroorzaakt bijna uitsluitend genitale herpes (1).

6.2 Orolabiale herpesinfectie

Symptomatische orofaryngeale infecties worden gekenmerkt door letsels op de buccale en gingivale mucosa.

Herpetische gingivostomatitis is de primo-infectie in de orolabiale regio. Deze treedt vooral op bij kinderen en wordt gekenmerkt door koorts (38.3-40°C), algemeen ziek zijn en gezwollen lymfeklieren in de hals. De mondmucosa is rood, erosief en er zijn grote pijnlijke ulceraties aanwezig. Op de huid rond de mond kunnen grote vesikels voorkomen. De aandoening geneest binnen een 2-tal weken.

Herpes labialis of de koortsblaar is de recidiverende vorm van een primo-infectie ter hoogte van de mond. Het begint met pijn, een brandend gevoel, tintelingen of jeuk ter hoogte van de

lip. Vervolgens verschijnen drie tot vijf blaasjes op de liprand die 48 uur aanwezig blijven. Deze worden pustels of ulceraties die tot korsten evolueren. De letsels genezen volledig binnen de 8 à 10 dagen. De pijn is het grootst in het begin van de infectie en vermindert in de volgende 72 tot 96 uur. De frequentie van herval varieert sterk van persoon tot persoon.

Naast de orolabiale lokalisatie kan herpes simplex ook elders voorkomen zoals op de wangen, het voorhoofd, de pols, de borst, de voet…. Tandartsen en verpleegkundigen hebben nogal eens herpes simplex ter hoogte van de vingers (herpetisch fijt) (6).

6.3 Genitale herpesinfectie

Herpes genitalis wordt gekenmerkt door maculae en papels, die evolueren tot vesikels, pustels en ulcera. Bij de man vindt men letsels op het preputium, de glans of de schacht van de penis. Bij de vrouw bevinden de letsels zich vooral ter hoogte van de labia, in de vulva en zelfs op de cervix. Peri-anale infecties en proctitis komen vooral voor bij mannelijke homoseksuelen (6).

Bij primaire herpes genitalis gaan deze letsels vaak samen met een griepaal syndroom (13). Er komen ook vaker complicaties voor zoals paresthesie en dysesthesie van de benen en het perineum, dysurie, gelokaliseerde inguinale adenopathie en malaise (6). Complicaties zoals aseptische meningitis en urinaire retentie zijn zeldzaam bij mannen en zijn frequenter bij vrouwen.

Vele gevallen van genitale herpes hebben echter een atypisch voorkomen met subjectieve klachten van lokale roodheid, inwendige en uitwendige jeuk, vaginaal en urethraal discomfort, doffe perineale pijn of irritatie. Het is niet altijd eenvoudig om genitale herpes te onderscheiden van andere ziektes zoals gonnoree, uretritis, syfilis, erosieve lichen sclerosis, candidiase, follicullitis, bacteriële vaginose, atopische dermatitis, ziekte van Beçhet, vaginale fissuur, trauma enz. Dit zorgt voor een onderdiagnose van genitale herpes (13).

6.4 Neonatale herpes

Neonatale herpesinfecties vormen een ernstige complicatie van genitale herpes. Transmissie van moeder naar baby kan zowel intra-uterien, intrapartum als postpartum optreden. Meest frequent is de transmissie gedurende de bevalling. Er is een risico van 1 op 3 tot 1 op 2 bij moeders die een primaire genitale herpes doormaken (10).

Er kunnen drie grote categorieën van neonatale herpes onderscheiden worden; de gedissimineerde infectie (32%) met aantasting van verschillende viscerale organen, de aantasting van het centrale zenuwstelsel met als voornaamste vorm de encefalitis (35%) en

de lokale herpesinfecties ter hoogte van de huid, de ogen en/of de mond (35%). De eerste twee vormen zijn, ondanks therapie, frequent fataal (60%) en kinderen die het overleven hebben vaak (tot 50%) blijvende neurologische letsels (1,10).

6.5 Oculaire herpesinfecties

De primo-infectie is niet altijd even gemakkelijk te herkennen. Er treedt een unilaterale ooglidzwelling en conjunctivitis op, al of niet geassocieerd met een griepaal syndroom. Soms treden er ook typische herpesblaasjes op. Dit geneest meestal na enkele dagen zonder sequellen, doch het virus nestelt zich in het ganglion van Gasser (N Trigeminus).

Bij een daling van de algemene weerstand ontstaat recidiverende virale keratitis. Dit gaat gepaard met irritatie, matige tot hevige pijn, fotofobie, epifora en ciliaire injectie. Bij correct en vroegtijdig ingrijpen met virostatica is een goed herstel mogelijk. Wanneer er echter geen optimale behandeling wordt ingesteld, kunnen er onomkeerbare complicaties met functioneel en eventueel anatomisch verlies van het oog ontstaan (10).

6.6 Herpesencefalitis en andere neurologische complicaties

Herpesencefalitis gaat gepaard met de algemene klinische kenmerken van encefalitis zoals hoofdpijn, braken, lethargie en anorexie gevolgd door verwardheid, geheugenverlies, convulsies, hallucinaties en coma. Typisch voor een HSV-encefalitis zijn de gelateraliseerde convulsies en neurologische uitvalverschijnselen. Meestal zijn er geen andere tekenen van een HSV-infectie aanwezig (14). Niet behandelde gevallen kennen een mortaliteit van 70% en een zeer groot risico op neurologische sequellen. Mortaliteit en morbiditeit worden sterk gereduceerd door antivirale medicatie.

Andere neurologische complicatie die bij HSV-infectie kunnen optreden zijn aseptische meningitis, disfunctie van het autonome zenuwstelsel, myelitis, sacrale radiculopathie en Bell's palsy (10).

6.7 Andere gevolgen van HSV-infecties

Steeds vaker blijkt er een duidelijke associatie te bestaan tussen HSV en HIV. HSV genitale ulceraties zouden de transmissie en verwerving van HIV vergemakkelijken. De primaire HSV-infectie en de reactiveringen zouden de HIV replicatie stimuleren en zo de immuunsupressie en progressie tot AIDS versnellen. Dit suggereert een belangrijke rol van HSV in de HIV-epidemie

Bij immuunsupressie, zoals bij HIV- en transplantpatiënten, bestaat een risico op ernstige HSV-infecties. Enerzijds zijn de mucocutane letsels uitgebreider en anderzijds kunnen deze patiënten ook een progressieve ziekte ontwikkelen waarin de respiratoire tractus, de oesofagus of het gastro-intestinale systeem betrokken raken (6).

Tot slot suggereren studies dat de psychosociale morbiditeit geassocieerd met de diagnose van genitale herpes vaak even ingrijpend is als de fysieke gevolgen. De consequenties van genitale herpes omvatten vaak emotionele stress, isolatie, angst om afgewezen te worden, angst om de ziekte over te dragen, verlies van vertrouwen, depressie, veranderingen in seksuele attitude en gedrag én een verstoring van persoonlijke relaties (13).

7. Diagnostiek van HSV-infectie

7.1 Klinische diagnose

Anamnese en klinisch onderzoek vormen de eerste stap bij de diagnostiek van herpes simplex in de praktijk.

Nadeel:

- Lage sensitiviteit: ten gevolge van het breed klinisch spectrum van HSV-infecties (1).
- Geen opsporing van asymptomatisch dragerschap.

7.2 Laboratoriumdetectie

7.2.1 Celcultuur

Door het aanprikken van een met vocht gevuld letsel of via een wisser afgenomen ter hoogte van de letsels kan het virus via celcultuur direct geïsoleerd worden (15). Subtypes kunnen vervolgens bepaald worden via specifieke antigendetectie. Dit diagnostisch onderzoek wordt als gouden standaard beschouwd in het vroege klinische stadium.

Voordelen:

- Hoge sensitiviteit in vroeg klinisch stadium en continue hoge specificiteit (1,15).
- Laat toe om de gevoeligheid voor virostatica te onderzoeken (15,16).

Nadelen:

- Lage sensitiviteit bij latere presentatie (ulceraties of korsten) en bij recidieven (1,13).
- Geen asymptomatische infecties gediagnosticeerd.
- De test duurt lang (5 dagen) en is arbeidsintensief. Het resultaat laat op zich wachten.

7.2.2 PCR (Polymerase Chain Reaction)

Een tweede techniek om HSV rechtstreeks aan te tonen, is de amplificatie van viraal DNA aanwezig in de stalen via PCR techniek.
Voordelen: Snel en zeer gevoelig (1,16).
Nadelen: Duur en niet beschikbaar voor routine diagnose (1).
PCR analyse van cerebrospinaal vocht is wel de voorkeursdiagnostiek bij vermoeden van herpesencefalitis (6).

7.2.3 Serologisch onderzoek

Serologisch onderzoek detecteert antilichamen (AI) in het bloed en is dus een indirecte manier om een voorafgaand contact met het herpes simplex virus aan te tonen. De oudere serologische testen maakten geen onderscheid tussen HSV-1 en HSV-2. Het is pas de laatste 20 jaar dat verschillende betrouwbare typespecifieke serologische testen ontwikkeld werden. Deze kunnen opgedeeld worden in 2 types; de Western blot en de glycoproteïne G (gG) gebaseerde testen (16).

7.2.3.1 Western Blot (WB)

Testen op basis van de Western blot techniek onderzoeken een breed spectrum van herpes simplex antigenen (16). Deze test wordt beschouwd als de gouden standaard voor typespecifiek serologisch onderzoek (13).

Voordelen:

- WB is typespecifiek, kan seroconversie aantonen en laat differentiatie tussen maternele en neonatale AI toe (11).
- Heeft een goede testperformantie (WB: sensitiviteit: 85% < 1 maand en 99% > 1 maand na infectie; specificiteit van 99% tov cultuur) (13).

Nadelen:

- WB techniek vraagt specifieke kennis, kan niet geautomatiseerd worden, heeft een hoge kost en wordt slechts in een beperkt aantal labo's uitgevoerd (11).
- Laat geen differentiatie tussen orolabiale of genitale HSV-1 infectie toe.

7.2.3.2 Glycoproteïne G (gG) testen

Deze testen zijn gebaseerd op AI tegen het glycoproteïne G en laten een goede differentiatie tussen het HSV-1 en HSV-2 toe. De 2 belangrijke vormen zijn de ELISA (enzym-linked immunoassay) en de immunoblot testen (16).

Voordelen:

- Type specifieke testen die seroconversie kunnen aantonen (11).
- Enkele door FDA (Food and Drug Administration) erkende commerciële testkits beschikbaar (in de Verenigde Staten).

Nadelen:

- Laten geen differentiatie tussen orale en genitale herpes infectie bij HSV-1 toe.
- Laattijdig positief waardoor niet geschikt voor onmiddellijke therapeutische beslissingen (6).

Testperformantie (zie bijlage 1)

- Commerciëel beschikbare testen hebben een gemiddelde sensitiviteit van 95% (van 81 tot 100%) en specificiteit van 98% (97 tot 100%).
- De positive predictieve waarde is afhankelijk van de prevalentie van het HSV in de onderzochte populatie:
  - Lage prevalenties beperken de positieve predictieve waarde.
    * Screenen van de algemene populatie als preventiestrategie is daardoor ook controversieel (13).
    * Gebruik in epidemiologisch onderzoek geeft een schatting van de prevalentie, doch waarde bij specifieke groepen zoals kinderen wordt hierdoor sterk in vraag gesteld (zie bijlage).
  - Hoge prevalenties zorgen voor een hogere positive predictieve waarde. Hierdoor zijn deze testen wel nuttig bij het aantonen van recidieven of atypische letsels, counseling van koppels waarvan 1 van de partners HSV positief is en screenen van personen met risicovol seksueel gedrag.
- De negatieve predictieve waarde is hoog (bij afname van het staal binnen een normale tijdsperiode, zie volgende punt).
- De waarde van de test kan ook beïnvloed worden door het tijdstip van afname.
  - Vals negatieven treden vooral op kort na de infectie omdat seroconversie tot 6 maand kan uitblijven.
  - Enkele publicaties stellen zich vragen betreffende de betrouwbaarheid van deze testen lang na de initiële infectie, omdat IgG's op lange termijn dalen (16).

8. Epidemiologie

8.1 Epidemiologisch onderzoek en knelpunten

Epidemiologisch onderzoek naar herpes simplex kan op zeer veel verschillende manieren gebeuren. Bij het interpreteren en vergelijken van gegevens is het steeds belangrijk

volgende 2 aspecten van het onderzoek te evalueren. Wat wordt onderzocht en in welke populatie?

8.1.1 Wat wordt bestudeerd?

8.1.1.1 Herpes simplex 'infectie' versus 'ziekte'

Gezien een zeer groot aantal infecties subklinisch tot asymptomatisch verlopen is er een belangrijk verschil in de epidemiologie van HSV-infectie en die van HSV-ziekte.

Epidemiologische gegevens omtrent herpes simplex ziektes vormen parameters voor de belasting van de algemene gezondheid door HSV en worden bekomen via studies gebaseerd op anamnese en klinische kenmerken. De manier waarop deze kenmerken onderzocht en bevraagd worden (lijsten, gesprekken, gebruikte diagnostische criteria,…) kan een belangrijke invloed hebben op de bekomen resultaten. Een andere factor die de resultaten kan beïnvloeden is het prospectief versus retrospectief design van het onderzoek. Retrospectieve studies gaan gepaard met recall en onzekerheidsbias en leiden waarschijnlijk tot onderschatting. Bij prospectieve studies wordt symptoomherkenning sterk beïnvloed door counseling en dus komen resultaten ook niet overeen met een normale therapeutische setting. Het afleiden van deze gegevens uit serologisch onderzoek blijft moeilijk zolang de proportie van seropositieven die klinisch de ziekte ontwikkelen niet gekend is.

Epidemiologische gegevens over herpes simplex infectie geven een beeld van de verspreiding van het virus in de populatie en zijn gebaseerd op antilichaamdetectie. Er zijn opmerkelijk verschillen in de sensitiviteit, specificiteit en diagnostische predictieve waarde van de gebruikte opsporingmethodes (Deel 1.7 "Diagnostiek" en blijlage 1). Het afleiden van dergelijke gegevens uit klinisch onderzoek is enkel mogelijk indien de proportie niet-herkende en asymptomatische infecties gekend is en de proportie van de ziektebeelden veroorzaakt door HSV-1 en HSV-2 (1).

8.1.1.2 Incidentie versus prevalentie

De incidentie is de proportie van vatbare individuen die binnen een vastgestelde tijdsperiode de ziekte/infectie verwerven. Het is dus een meting van de primaire ziekte/infectie. Het wordt bepaald via cohorte onderzoek waarbij respectievelijk seroconversie of klinische kenmerken bepaald worden.

De prevalentie meet het voorkomen van HSV-infectie of HSV-ziekte op een bepaald moment binnen een populatie. De HSV-infectie prevalentie is dus een weergave van de verspreiding

van het virus in de populatie en wordt bepaald via cross-sectioneel onderzoek waarbij de seroprevalentie en/of de klinisch kenmerken gemeten worden (1).

8.1.2 Wie wordt bestudeerd en welke kenmerken vertoont deze populatie?

8.1.2.1 Demografische verschillen tussen populaties

De leeftijdsverdeling van de bestudeerde populatie is zeer belangrijk! Een samenvattende schatting is misleidend als de leeftijdverdeling van de populatie niet gespecificeerd is. Daarnaast kunnen ook geografische regio, geslacht, socio-economische status, seksueel gedrag enz. bias veroorzaken bij het vergelijken van gegevens. Ook het tijdstip waarop de populaties onderzocht werden, is belangrijk aangezien er zich tijdsgebonden trends kunnen voordoen.

8.1.2.2 Algemene populaties versus geselecteerde groepen

Epidemiologische gegevens over de algemene populatie worden vaak afgeleid uit gegevens van patiëntengroepen. Dit kan echter bias veroorzaken door verschillen tussen deze beide groepen in bewustzijn over ziekte en verwachtingen ten opzichte van en patronen in het gebruik van gezondheidsdiensten. Daarnaast worden epidemiologische gegevens in specifieke doelgroepen bestudeerd. Vergelijken van epidemiologische gegevens gebaseerd op verschillende geselecteerde populaties is weinig zinvol, evenals het vergelijken van resultaten van studies bij algemene en specifieke populaties (1).

8.2 Sero-epidemiologische gegevens en trends

Een recente seroprevalentiestudie in België (Vlaanderen) toonde een leeftijdsgestandaardiseerde HSV-1 prevalentie van 67% en een HSV-2 prevalentie van 11,1%. Deze waarden bevinden zich tussen de seroprevalenties vastgesteld in andere Europese landen. In de onderstaande tabel (Tabel 2) worden de resultaten van een Europese studie samengevat. Hieruit blijkt dat er belangrijke verschillen worden vastgesteld in de sero-epidemiologie in de verschillende landen en dit zowel voor HSV-1 als HSV-2 (17). Dit wordt ook in andere studies bevestigd.

Tabel 2 : Leeftijdsgestandaardiseerde HSV-1 en HSV-2 seroprevalenties in Europa

	Bulgarije	VK	Duitsland	Finland	Nederland	Tsjechië
HSV-1	83.9			52.4	56.7	80.6
HSV-2	23.9	4.2	13.9	13.4	8.8	6.0

Nota: HSV-2 bepaald vanaf 12 jaar, uitz VK >14 j en Duitsland > 18j; VK= Verenigd Koninkrijk

In de USA werden in de NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey's) studies ook HSV-1 en HSV-2 seroprevalenties bepaald. De recente studie (1988-1994) toonde een HSV-1 prevalentie van 68% en een HSV-2 prevalentie van 22% bij een doorsnee populatie van + 12-jarigen (18). De HSV-2 prevalentie in de USA ligt dus hoger dan in de meeste West-Europese landen.

Momenteel worden een aantal trends in de epidemiologie van HSV-1 en HSV-2 bestudeerd. Gegevens en onderzoek hierover zijn echter nog beperkt, evenals de mogelijk onderliggende verklaringen. Volgende trends werden beschreven:

- **Een daling van de leeftijdsspecifieke HSV-1 prevalenties in geïndustrialiseerde landen** (1). Dit kan gebaseerd zijn op veranderende socio-economische omstandigheden.
- **Een stijging in HSV-2 seroprevalenties.** Deze trend is niet in alle landen vastgesteld en wordt mogelijks veroorzaakt door een daling in HSV-1 infecties.
- **Een toenemende proportie van genitale infecties veroorzaakt door HSV-1 ten opzichte van HSV-2.** In het Verenigd Koninkrijk is HSV-1 de belangrijkste oorzaak van primaire genitale herpes bij vrouwen. In andere Europese landen blijft HSV-2 genitale herpes het meest frequent. Dit heeft mogelijk te maken met veranderingen in orogenitaal seksueel gedrag en/of met een latere blootstelling aan HSV-1 waardoor de HSV-1 infectie zich eerder genitaal dan oraal gaat manifesteren (1).
- **Een toename in meldingen van genitale herpes.** Dit kan beïnvloed worden door veranderingen in bewustzijn, verwachtingen en in patronen van gebruik van gezondheidsdiensten. Een andere mogelijke oorzaak is een daling in leeftijdsspecifieke HSV-1 prevalenties en gedaalde humorale immuniteit wat kan leiden tot enerzijds een stijging van de proportie van HSV-2 infecties die ziekte veroorzaken en anderzijds een toename van HSV-2 infecties (1). Een derde factor die mogelijk een rol speelt is een toename van HSV-1 genitale infectie en ziekte.

9. Preventie en behandeling

9.1 Preventie

De huidige preventie van herpes genitalis berust op het promoten van veilig seksueel gedrag, zowel bij personen waarbij de diagnose gesteld werd als algemeen. Verrassend hierbij is de onduidelijkheid over de efficiëntie van condoomgebruik ter preventie van transmissie van HSV (1). De meeste recente onderzoeken ondersteunen de effectiviteit van condooms bij de bescherming van vatbare vrouwen. Men vermoedt dat dit ook geldt voor vatbare mannen, maar op dit punt zijn de studieresultaten niet eenduidig (13).

Primaire screening ter opsporing van dragers wordt ethisch sterk in vraag gesteld. Bovendien is het informeren van mensen met een ongekende of asymptomatische infectie dat zij seropositief zijn, in de afwezigheid van goedkope en effectief eliminerende behandelingen, niet wenselijk omwille van de mogelijkheid van het ontstaan van psychosociale morbiditeit.

Op basis van de hoge prevalentie van asymptomatische of niet herkende infecties, de hoge proportie van infecties overgedragen door asymptomatische virusuitscheiding en de lage sensitiviteit van klinische screening kan geconcludeerd worden dat het anamnestisch en/of klinisch vaststellen van de infectie niet als basis kan dienen voor effectieve populatie controle programma's.

Ter preventie van neonatale herpes wordt geadviseerd een sectio uit te voeren bij zwangere vrouwen met een primaire infectie en/of met actieve letsels op het moment van arbeid. Een algemene HSV-2 screening bij zwangeren is duur en het kostenvoordeel is afhankelijk van de prevalentie van neonatale herpes in de onderzochte populatie (1).

9.2 Behandeling

Tot op heden is er nog geen behandeling die leidt tot de klaring van het herpes simplex virus uit het lichaam.

De aanpak van genitale herpes bestaat uit antivirale medicatie aangevuld met het informeren, adviseren en psychoseksueel ondersteunen van de patiënt. Antivirale middelen verminderen de ernst en de duur van de ziekte-episodes, voorkomen complicaties en reduceren de virale uitscheiding, maar elimineren het virus niet (1). Bij frequente opstoten van herpes genitalis worden deze middelen ook preventief gebruikt. Geïnfecteerde personen moeten ook geleerd worden recidieven snel te herkennen zodat vroegtijdig met antivirale middelen kan gestart worden. De aangeraden dosissen volgens de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) zijn in Tabel 3 weergegeven (13).

Bij orolabiale herpes heeft systemische toediening van deze producten geen zin behalve bij frequente recidieven en bij immuungedeprimeerde personen (19).

Tabel 3 : Aanbevolen therapie bij genitale herpes door CDC

		Therapie Primaire infectie	Therapie Recidief	Supressieve therapie (Preventie recidieven)
Acyclovir	200mg PO	5x/d; 7 tot 10 d	3X/d; 5d	2X/d
	400mg PO	3X/d; 7 tot 10 d	5X/d; 5d	
Famciclovir	125mg PO		2X/d; 5d	
	250mg PO	3X/d; 7 tot 10d		2X/d
Valacyclovir	500mg PO		2X/d; 3 tot 5d	1X/d
	1g PO	2X/d; 7 tot 10d	1X/d; 5d	1X/d

PO= per os

10. HSV-vaccinatie

De recent toegenomen interesse voor herpes simplex is grotendeels te wijten aan de ontwikkelingen van nieuwe vaccins tegen HSV. Daarom is het interessant om kort het doel van herpesvaccinatie, de moeilijkheden bij ontwikkeling van een HSV-vaccinen en de recente vooruitgangen en de onderzoeken naar effectieve vaccins tegen HSV te beschrijven.

10.1 Doel van HSV-vaccinatie

De huidige HSV-kandidaatvaccins zijn gericht op de preventie van genitale herpes. De keuze voor genitale herpes boven een andere HSV-ziekte om de vaccinatie efficiëntie en veiligheid te beoordelen, is gebaseerd op het nut voor de algemene volksgezondheid en de uitvoerbaarheid van de vaccinatietrials.

Als een genitaal herpesvaccin succesvol kan ontwikkeld worden, zal het belangrijk zijn om vervolgens het gebruik ervan in de controle van andere HSV-ziekten te evalueren. De efficiëntie van dergelijke vaccins voor het volledige spectrum van HSV-ziekten zal eventueel bepalend zijn voor de keuze van de doelgroep voor immunisatie en de timing van de vaccinatie. Bij vaccins die beschermen tegen genitale herpesziekte maar niet tegen de infectie moet ook de impact van het vaccin op de verspreiding van HSV van moeder naar kind onderzocht worden. Daarnaast moet ook het effect van subklinische genitale infectie bij geïmmuniseerde personen op het risico van het verwerven van HIV infectie bij seksuele blootstelling, bestudeerd worden (10).

De voor- en nadelen van het gebruik van HSV-vaccins zullen beïnvloed worden door de uitgebreidheid en de leeftijd waarop het vaccin zal toegediend worden:

- Universele toediening versus immunisatie van doelpopulaties (voordelig voor de ontvanger, weinig effect op de algemene volksgezondheid)
- Enkel vaccinatie van meisjes of ook jongens
- Immunisatie van kinderen versus adolescenten en volwassenen.

Aangezien genitale HSV-infecties zich niet beperken tot hoogrisico groepen en orolabiale HSV-1 infectie kan bijdragen tot het behoud van een genitale herpes pandemie, zal eradicatie van het virus waarschijnlijk een universele vaccinatie op kinderleeftijd vereisen. Bovendien zou het vaccin dan langdurige, bij voorkeur levenslange, immuniteit moeten induceren tegen zowel HSV-1 als HSV-2 (1). Hoewel deze strategie duurder zal zijn dan een strategie gericht op risicopopulaties, kan ze geïncorporeerd worden in het bestaande vaccinatieprogramma en kan ze significante medische en economische voordelen opleveren (10).

Bij het ontwikkelen en evalueren van HSV-vaccins wordt onderscheid gemaakt tussen enerzijds vaccins die in staat zijn HSV-infectie en de daaruit volgende klinisch symptomen te voorkomen en anderzijds vaccins die het verloop van de klinische herpes kunnen beïnvloeden (10).

10.1.1 HSV-vaccin ter preventie van herpesinfecties

Dit is de ideale vorm van herpesvaccinatie, waarbij zowel de klinische als de latente infectie (en dus ook recidieven) voorkomen worden. Dergelijke vaccins zorgen theoretisch voor inductie van een steriliserende immuniteit zodat eerst de infectie en vervolgens de replicatie van het virus ter hoogte van de mucosa vermeden wordt.

Op basis van de huidige immuunbiologische kennis van het HSV is de ontwikkeling van dergelijke herpesvaccins waarschijnlijk niet onmiddellijk bereikbaar. Dierenstudies en klinische studies tonen dat zelfs de respons geïnduceerd door de natuurlijke primaire genitale herpesinfectie de gastheer niet beschermt tegen een recidief. Het is weinig waarschijnlijk dat een vaccin in staat is om een immuunrespons te induceren die beter beschermt dan de natuurlijke infectie. Een mogelijke manier zou erin bestaan gebruik te maken van de HSV-genen die coderen voor genproducten die bijdragen tot het ontduiken van de gastheer immuunrespons (10).

10.1.2 HSV-vaccin ter beïnvloeding van klinische herpes

10.1.2.1 Vaccin ter reductie van klinische herpes en ter preventie van infectie van de sensorische ganglia

Dergelijke vaccins zijn een tweede en meer realistisch doel in de ontwikkeling van een HSV-vaccin. Ze zijn in staat de ontwikkeling van een symptomatische genitale herpes en de infectie van sensorische ganglia (en dus recidieven!) te voorkomen maar kunnen niet voorkomen dat genitale tractus geïnfecteerd wordt. Dit is vergelijkbaar met het geïnactiveerde poliovaccin. Het poliovaccin voorkomt infectie in het neurologische systeem maar niet de virale replicatie ter hoogte van de epitheliale cellen van het gastro-intestinale systeem.

Dierenstudies tonen dat de immuunrespons van een initiële genitale infectie wel beschermt tegen reïnfectie van de sensorische ganglia. Theoretisch is het mogelijk een vaccin te ontwikkelen dat eenzelfde bescherming van de ganglia induceert als een natuurlijke infectie (10).

10.1.2.2 Vaccin ter reductie van klinische herpes

Een derde mogelijkheid is een HSV-vaccin dat in staat is tot de inductie van een gedeeltelijke bescherming waarbij reductie bekomen wordt in de ernst en het voorkomen van genitale herpes. Het is mogelijk dat de hoeveelheid viruspartikels nodig om een mucosale en ganglionale infectie te veroorzaken groter wordt bij gevaccineerden. In dit geval zou het vaccin symptomatische infecties voorkomen bij een aantal mensen en de ernst van primaire infecties reduceren bij de anderen. Dit is vergelijkbaar met het influenzavaccin. Gedeeltelijk bescherming van de ganglia kan resulteren in reductie van de grootte van latente infecties en in een significante daling van de frequentie en ernst van recidiverende infecties. Dit werd in dierenstudies aangetoond. Dergelijke vaccins zullen waarschijnlijk ook de uitscheiding van viruspartikels en dus de verspreiding van het virus reduceren. Dit zal enkel gelden onder de voorwaarde dat een gedeeltelijk effectief vaccin de verspreiding van de infectie niet zal bevorderen door het aanmoedigen van bepaalde personen tot risicovol seksueel gedrag (10).

10.2 Moeilijkheden bij het ontwikkelen van een HSV-vaccin

Vaccinatiestrategieën ter preventie van genitale en neonatale herpes waren vaak efficiënt in dierenstudies maar faalden in klinische studies. Pogingen om een effectief vaccin te ontwikkelen tegen HSV waren meestal zonder succes. Mogelijke obstakels in de ontwikkeling van een effectief vaccin zijn ondermeer:

- De snelle opname van het HSV axonaal en de latente vestiging in de ganglia waar het virus beschermd wordt tegen het immuunsysteem. Hierdoor heeft de immuunrespons weinig tijd om tussen te komen.
- De mogelijkheid van HSV om via verschillende strategieën de immuunrespons te vermijden of te vertragen.
- Het uitgebreide aantal mogelijke target proteïnen (meer dan 80 verschillende HSV-proteïnen) voor immuunrespons en vaccinatie.
- En het ontbreken van goede dierenmodellen (10).

10.3 Types van HSV-vaccin

Het onderzoek naar HSV-vaccinatie gebeurde vooral in de laatste twee decennia. Initieel waren er de traditionele kandidaatvaccins zoals levend-geattenueerde virale vaccins, gedode vaccins en subunit vaccins. Recent ontwikkelden zich ook vaccinatievormen gebaseerd op heterologe virale vectoren die HSV-proteïnen tot expressie brengen, op replicatie gestoorde HSV-virussen en peptide- en DNA-vaccins (20).

10.3.1 Gedode whole virus vaccins

Hierbij wordt het HSV geïnactiveerd door chemische stoffen of ultraviolet licht. Er zijn weinig goede klinische rapporten betreffende deze vaccins waardoor de resultaten moeilijk te interpreteren zijn.

10.3.2 Levend verzwakte HSV-vaccins

Deze vaccins bestaan uit gemuteerde HSV-stammen die minder virulent zijn dan de wild type HSV-stammen, maar die wel nog infectieuze virionen produceren. Dergelijke vaccins genereren een breder en duurzamer immuunantwoord dan geïnactiveerde vaccins. Een belangrijk nadeel van deze vaccins is echter hun mogelijkheid terug te keren naar virulentere stammen tijdens de productie of nadien “in vivo”.

Recent zijn er nieuwe geattenueerde vaccins in commerciële ontwikkeling gegaan. Deze vaccins beschermden tegen HSV-ziekte in diermodellen en werden getolereerd door mensen in fase 1 en 2 onderzoek in Mexico (20).

10.3.3 Subunit vaccins

Deze vaccins bestaan uit gezuiverde HSV virale proteïnen en verschillende adjuvanten. Recombinant virale proteïne vaccins worden geproduceerd via recombinant DNA technologie in E. coli. Recombinant HSV-glycoproteïnen gB en gD worden het meest gebruikt.

Een recent onderzoek van HSV-2 glycoproteïne D vaccins gekoppeld aan monofosforyl lipide A adjuvant, toonde als eerste een (gedeeltelijke) efficiëntie tegen genitale herpes. Een efficiënte bescherming tegen de klinische ziekte werd vastgesteld bij HSV-1 en HSV-2 seronegatieve vrouwen. Tot deze efficiëntie wordt vermoedelijk bijgedragen door veranderingen van de Th1 immuniteit door het adjuvant. Er werden echter geen significante effecten gevonden bij mannen en bij HSV-1 positieve vrouwen. Tijdens de onderzoeken waren de bijwerkingen beperkt tot ongeveer 5% lokaal en minder dan 1% systemisch (10,20).

10.3.4 Peptide vaccins

Dergelijke vaccins zijn gebaseerd op HSV-specifieke T-of B-cel immuundominante epitopen. Totnogtoe werden geen gegevens van klinische studies gerapporteerd.

10.3.5 Heterologe virale vector vaccins

Worden gevormd door incorporatie van HSV-antigenen in vreemde levende recombinant virale vectoren zoals het vacciniavirus. Ze zijn dus een variant van de levend geattenueerde

vaccinatiestrategie. Het grote nadeel van deze benadering is de mogelijke interferentie met een immuunresons opgebouwd door voorafgaand contact met de specifieke virale vector.

Vacciniavirus recombinanten die HSV-genproducten tot expressie brengen, hebben een bescherming aangetoond tegen ernstige lokale ziektes en letale encefalitis in dierenmodellen.

10.3.6 Replicatie gestoorde HSV-vaccin

Dit type vaccins toont enige overlap tussen de eigenschappen van geattenueerde en geïnactiveerde vaccins. Efficiëntie van dergelijke vaccins bij mensen werd nog niet aangetoond.

10.3.7 DNA-vaccins

Dergelijke vaccins worden momenteel bestudeerd naar veiligheid en efficiëntie bij mensen (20).

11. Conclusie : hiaten in de kennis en onderzoeksprioriteiten

Op basis van de samenvatting betreffende herpes simplex en HSV-vaccins kan besloten worden dat, ondanks het feit dat reeds heel wat informatie beschikbaar is, er nog een belangrijk aantal vragen en discussiepunten aanwezig zijn. Hieronder volgen de vaakst voorkomende problemen en vragen.

1. De HSV-immuunbiologie

De HSV-immuunbiologie en de respons bij zowel acute ziektes als recidieven zijn nog niet volledig gekend. Optimalisering van vaccins vereisen verdere opheldering en kennis.
Ook het schijnbare protectieve effect van een voorafgaande HSV-1 infectie op HSV-2 ziekte leidt nog steeds tot discussies. De controverse over de kruisbescherming tussen HSV-1 en HSV-2, voor beide ziekten en infecties, dient opgeklaard te worden.

2. De HSV-kliniek

Factoren die het ontstaan, de ernst en het verloop van klinische herpes beïnvloeden bij HSV-geïnfecteerden zijn nog niet volledig gekend en moeten verder onderzocht worden. Ook de mechanismen die recidieven veroorzaken dienen uitgeklaard te worden.

3. HSV-therapie

Er is een nood aan een kosten-baten analyse van de huidige aanpak van genitale herpes. Dit is ondermeer belangrijk bij het evalueren van de rol van vaccinatie.

4. HSV-epidemiologie

De variatie binnen testen, methodologie en populatiestalen beperken de mogelijkheid om testresultaten te vergelijken. Om een objectieve vergelijking mogelijk te maken, is er nood aan standaardisatie van serologische onderzoeken en van demografische kenmerken van de bestudeerde populaties.

5. HSV-vaccinatie

Er zijn meer uitgebreide gerandomiseerde en gecontroleerde studies nodig om de doeltreffendheid en veiligheid van de verschillende HSV-vaccins te evalueren.

De noodzaak om het juiste adjuvans of misschien de juiste cytokines en chemokines te vinden, om het beste virale immunogeen te vergezellen vereist verder onderzoek. Ook het stimuleren van andere mechanismen van de immuniteit; zoals CD8 lymfocyten en natural killer cells, mucosale en aangeboren immuniteit; moeten verder onderzocht worden. Misschien heeft het meest effectieve vaccin nood aan een stimulatie van de meeste, zoniet alle sleutelsystemen van natuurlijke en adaptieve immuniteit, zowel systemisch als mucosaal (20).

Tot slot is het ook belangrijk dat de basis van de geslachtelijke verschillen in HSV-efficiëntie bij recente trials uitgeklaard wordt.

Deel 2 : Seroprevalenties van HSV-1 en HSV-2 bij kinderen en adolescenten : systematisch literatuuronderzoek

1. Inleiding

In dit tweede deel wordt een systematisch literatuuronderzoek beschreven over herpes simplex bij kinderen en adolescenten. Meer specifiek wordt een overzicht geven van de beschikbare typespecifieke seroprevalentiegegevens uit West-Europa en Noord-Amerika. Ook de leeftijdsspecifieke en geografische verschillen binnen deze seroprevalentiestudies en de mogelijke risicofactoren geassocieerd met de sero-epidemiologie van HSV worden beschreven. Deze informatie is noodzakelijk bij de inschatting van de verspreiding van het virus in deze populatie en het bepalen van de optimale timing en doelpopulatie voor preventie en eventueel voor vaccinatie. Op basis van deze literatuurstudie kan geëvalueerd worden welke informatie al beschikbaar is en waar verder onderzoek nog noodzakelijk is.

2. Methodologie

2.1 Opzoeken van relevante gegevens

Het is belangrijk om voor de start van dit onderzoek nog een aantal aspecten uit de onderzoeksvraag te verduidelijken en zo eventuele bias, door beslissingen tijdens het onderzoek, te beperken.

Ten eerste is het nuttig er nogmaals op te wijzen dat dit onderzoek zich beperkt tot epidemiologische gegevens gebaseerd op typespecifiek serologisch onderzoek van herpes simplex type 1 en 2. Studies die enkel algemene HSV-prevalenties bepaalden werden niet in het overzicht opgenomen, evenals studies die zich niet baseerden op serologisch onderzoek. De sero-epidemiologie is duidelijk verschillend van de klinische epidemiologie van herpes simplex, maar is een betrouwbare manier om de verspreiding van het virus in een populatie te evalueren. Bij het gebruik van zoekmachines zoals Pubmed en Medline wordt dan ook gekozen voor de sleutelwoorden ‘seroprevalenc*’ of ‘sero-epidemiolog*’ gecombineerd met de termen ‘herpes simplex OR HSV OR HHV-1 OR HHV-2 OR simplexvirus OR genital herpes’.

Ten tweede wordt de onderzoekspopulatie van kinderen en adolescenten beter gespecificeerd op basis van de leeftijd namelijk van 0 tot en met 19 jaar. Dit omvat enerzijds de doelpopulatie van de jeugdgezondheidszorg, vanuit welk perspectief dit onderzoek startte en waarbinnen we de rol van preventie en vaccinatieprogramma's tegen herpes wensen te evalueren. Anderzijds is dit ook de leeftijdscohorte zoals frequent gedefinieerd in onderzoeken en door zoekmachines. De beperking in verband met leeftijd wordt bekomen via het invoeren van 'limits' in de zoekmachines en bij het doornemen van mogelijk relevante artikelen. Ook de begrenzing van 'human' wordt aangegeven aangezien dit natuurlijk de te bestuderen doelgroep is.

Ten derde beperkt deze literatuurstudie zich ook tot artikelen gepubliceerd tussen 1984 en 2004 omdat enerzijds de kwaliteit van de serologische onderzoeken uitgevoerd voor 1984 niet meer vergelijkbaar is met deze van de huidige methodes en anderzijds om tijdsgebonden veranderingen in de sero-epidemiologie enigszins te beperken. Ook deze begrenzing wordt bij het zoeken via de zoekmachines via de 'limits' ingebracht. Er worden geen andere beperking ingevoerd via de zoekmachines.

Vervolgens worden de bekomen publicaties verder geselecteerd op basis van de titel, het abstract en in laatste instantie op basis van de volledige tekst.

Een eerste belangrijk selectiecriterium is de herkomst van de onderzoekspopulatie aangezien de epidemiologie van herpes simplex duidelijk varieert tussen landen en regio's. Deze literatuurstudie wordt, op basis van een gelijkaardige socioculturele en economische achtergrond beperkt tot West-Europa en Noord-Amerika. Aangezien heel wat onderzoek gebeurt in Noord-Amerika is het nuttig ook deze gegevens mee in kaart te brengen zodat nieuwe ontwikkelingen en onderzoeken uit deze regio kritisch kunnen geëvalueerd worden naar hun waarde voor West-Europa. Met Noord-Amerika wordt de VS (Verenigde Staten) en Canada aangeduid. Tot West-Europa rekenen we Zweden, Noorwegen, Finland, Denemarken, Duitsland, Nederland, België, Frankrijk, Spanje, Italië, Portugal, het VK (Verenigd Koninkrijk) en Ierland. Hierbinnen treden, zoals eerder beschreven, ook belangrijke epidemiologische variaties op. Deze variaties zullen in rekening gebracht worden bij de interpretatie van de gegevens, doch wordt hiermee met het oog op het verruimen van de onderzoeksgegevens, geen rekening gehouden bij de verdere selectie.

Een tweede selectiecriterium is de taal van de publicatie; deze wordt beperkt tot Engels, Nederlands, Duits en Frans.

Tot slot worden ook enkel de gegevens gebruikt waarvan het serologisch onderzoek gebeurde na 1984. Dit omdat enerzijds typespecifieke testen voordien nog weinig

betrouwbaar waren en anderzijds om tijdsgebonden veranderingen in sero-epidemiologische gegevens te beperken.

Er wordt bij het zoeken en selecteren van de literatuur geen onderscheid gemaakt tussen algemene populaties en specifieke, eerder risicovolle populaties; dit om een ruimer beeld te krijgen van de beschikbare gegevens en mogelijke risicofactoren te evalueren. Uiteraad worden de resultaten van deze specifiek populaties wel apart besproken.

Op basis van de hierboven beschreven zoek-en selectieprocedure worden in eerste instantie de publicaties geselecteerd via de databank Medline en beschikbaar via elektronische weg of in Vlaamse bibliotheken (Antilope). Vervolgens worden de publicaties die door Medline met deze artikelen gerelateerd worden, evenals de referenties van deze artikelen, overlopen en getoetst aan de eerder beschreven criteria.

Ook de referenties vermeld bij conferenties over dit onderwerp (oa werkgroep van de WHO : Epidemiology of Herpes simplex virus infections and surveillance of other STD's in Europe, juni 1995) worden overlopen en getoetst (11).

Tot slot wordt ook nagegaan of bijkomende gegevens te vinden zijn via de statistische gegevensbanken van de verschillende landen en van de WHO. Opnieuw worden de eventueel beschikbare gegevens getoetst aan de eerder beschreven criteria.

2.2 Presentatie van de geselecteerde informatie

De seroprevalenties uit de publicaties worden weergegeven volgens geografische regio, per land en per jaar waarin de serumstalen afgenomen werden. West-Europa wordt nog verder opgesplitst in een noordelijke, midden en zuidelijke regio waarvan de grenzen arbitrair werden vastgelegd. Tot de noordelijke regio, verder kortweg beschreven als Noord-Europa, behoren Denemarken, Noorwegen, Zweden en Finland. De centraal gelegen landen uit West-Europa namelijk België, Nederland, Luxemburg, Frankrijk en Duitsland worden gegroepeerd onder de term Midden-Europa. Spanje, Portugal en Italië worden als Zuid-Europa aangeduid. Het Verenigd Koninkrijk (VK) en Ierland worden afzonderlijk beschreven.

Er wordt ook een onderscheid gemaakt tussen studies gebaseerd op populaties representatief voor onze doelpopulatie in het algemeen en studies die eerder specifieke deelpopulaties (zoals bezoekers van klinieken voor SOI, seksueel overdraagbare infecties of zwangere tieners enz.) bestuderen. Omdat uit algemeen onderzoek gebleken is dat deze specifieke populaties hoger risico lopen op het verwerven van een herpes infectie is het belangrijk deze resultaten gescheiden weer te geven.

Voor elke geselecteerde studie worden de volgende data weergegeven: locatie van de studie, jaar van de staalname, serologische testmethode, studiedesign en kenmerken bestudeerde populatie, geslacht, leeftijd, etniciteit en grootte van de onderzochte populatie. Deze gegevens zijn noodzakelijk bij het analyseren en interpreteren van de weergegeven seroprevalenties. Ze zijn bepalend voor de kwaliteit en de vergelijkbaarheid van de sero-epidemiologische studies. Tot slot worden ook de seroprevalenties weergegeven, uitgedrukt in procent.

Wanneer gepubliceerde gegevens enkel grafisch beschikbaar zijn, worden schattingen gemaakt van de prevalenties op basis van deze grafieken. Dit wordt eveneens in de samenvattende tabellen aangeduid.

3. Resultaten

Er werden via de beschreven methodiek een 30-tal geschikte publicaties gevonden. Er werd geen bijkomende informatie verkregen via het zoeken op Internet naar gegevens beschreven door nationale of internationale gegevensbanken. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat herpes in de meeste landen, net zoals in België, niet behoort tot de verplicht te melden infectieziektes.

3.1 Sero-epidemiologische studies uitgevoerd in West-Europa

In eerste instantie zijn we geïnteresseerd in de beschikbare gegevens over dit onderwerp in België en West-Europa. Hierbij komen eerst de noordelijk gelegen landen aanbod, gevolgd door studies uit het Verenigd Koninkrijk en het midden van West-Europa waarbij Belgische gegevens besproken worden en tot slot komen de zuiderse landen aanbod. Ter vereenvoudiging wordt vanaf nu kortweg gesproken over Noord-, Midden- en Zuid-Europa.

In een tweede deel zullen de resultaten uit Noord-Amerika bekeken worden.

3.1.1 Noord-Europa

Voor het noordelijk deel van West-Europa werden 6 studies geselecteerd (Tabel 4).

In de grootste populatiegebaseerde studie, uitgevoerd in Zweden, wordt bij kinderen en adolescenten een HSV-1 prevalentie van 31% vastgesteld. De verschillende studies tonen een toename van herpes simplex type 1 infectie bij stijgende leeftijd. Een uitzondering hierop zijn de eerste levensmaanden waar reeds opvallend hoge prevalenties (tot 57%) genoteerd worden. Hier speelt overdracht van maternele antistoffen vermoedelijk een rol. In de tweede

helft van het eerste levensjaar is er een daling en vanaf het 2de levensjaar start de systematische toename (24% bij 1-4-jarigen, 37% bij 15-19-jarigen in Göteborg, Zweden en respectievelijk 7%♀/8%♂ tot 40%♀/26%♂ in Finland). De enige studie die jongens en meisjes afzonderlijk bestudeerde toont bij kinderen weinig verschil in voorkomen van HSV-1 volgens geslacht. Bij adolescenten daarentegen worden duidelijk hogere prevalenties vastgesteld bij meisjes (40%♀tov 26%♂). Een Zweedse studie toont ook een significant verschil in HSV-1 prevalentie tussen seksueel actieve (51%) en niet-seksueel actieve tienermeisjes (24%).

De HSV-2 seroprevalentie bij de doorsnee tienerpopulaties in Noord-Europa varieert tussen de 0% en 4,4 %. Ook hier worden hogere waarden vastgesteld naarmate de leeftijd stijgt. Er worden ook hogere prevalenties genoteerd bij meisjes (4,4%) dan bij jongens (0,62%). De twee studies bij zwangere tieners tonen relatief hoge HSV-2 seroprevalenties (14 tot 24%).

Tabel 4: HSV-seroprevalenties in Noord-Europa

Studielocatie, -jaar, (referentie)	Serologische test	Studiedesign / Onderzochte Populatie	Ge-slacht	Leeftijd /etnici-teit	HSV-2		HSV-1	
					N	Prev %	N	Prev %
ZWEDEN, populatiegebaseerde studies								
Göteborg; 1996-1997 (21)	Alg ELISA: ⊕ TS ELISA (gG1:SmithKline; gG2 lecethine gebaseerd); bij discussie WB	CS/Residuele sera uit allergiekliniek	V+M	0-19	2106	0.5	2016	31
				< 1			151	31
				0-5 mnd			48	57
				6-8 mnd			45	29
				9-11 mnd			58	12,5
				12-23 mnd			146	22
				24-35 mnd			114	22
				36-47 mnd			90	26
				1-4			451	24
				5-9			527	31
				10-14			536	32
				15-19			441	37
Karlstad; 1989-1990 (18;22;23)	Alg ELISA:⊕ HSV-2 ELISA *= Alg ELISA ⊕ en HSV-2 negatief	Prospectief 1j/ Secundaire school : 1ste onderzoek	V	15-17	98	1,0	97	41*
		5de onderzoek			89	2	89	40*

ZWEDEN, studies bij specifieke doelgroep								
Karlstad; 1989-1990 (18;22;23)	*Alg ELISA:⊕ HSV-2 ELISA *= Alg ELISA ⊕ en TS HSV-2 ELISA negatief*	*Prospectief 1j/ Secundaire school :**seksueel actief** 1ste onderzoek*	*V*	*15-17*	*61*	*2*	*61*	*51**
		5de onderzoek			*72*	*2*	*72*	*47**
		***Niet-seksueel actief**, 1ste onderzoek*			*37*	*0*	*37*	*24**
		5de onderzoek			*17*	*0*	*17*	*12**
FINLAND, populatiegebaseerde studies								
1997-1998 (17)	TS assay (HerpesSelect ®, FocusTech), bij discussie WB (CPHL London)	CS/Residuele sera, 2 hoofdlabo's	V/M	0-9			779	
				0-4				7 g /8 g
				5-9				18 g /20 g
				10-19	797		797	
				10-14		0 g /0 g		25 g /22 g
				15-19		4,4 g /0,62 g		40 g /26 g
FINLAND, studies bij specifieke doelgroep								
Helsinki; 1988-1989 (22)	*TS ELISA*	*CS/Zwangeren*	*V*	*< 20*	*36*	*14*		
NOORWEGEN, studies bij specifieke doelgroepen								
≠ plaatsen; 1992-1994 (22)	*TS ELISA*	*CS/Zwangeren*	*V*	*< 20*		*24*		

CS= cross-sectioneel; V= vrouwen; M=mannen, g= afgeleid uit grafieken/figuren, Prev= seroprevalentie uitgedrukt in procent, N= aantal onderzochte stalen, mnd= maanden; TS= Typespecifiek, Alg= algemeen of niet typespecifiek, ELISA=enzym linked immunosorbent assay, CPHL=Central Public Health Laboratory, WB= Western Blot

3.1.2 Verenigd Koninkrijk (VK)

Voor het VK werden 4 studies bij algemene populaties en 1 studie bij seksueel actieve tieners geselecteerd (Tabel 5).

De HSV-1 prevalentie in een studie uit de jaren '90 in Engeland en Wales, steeg van 17%♀/27%♂ bij 1 tot 4-jarigen tot 29,5%♀/29%♂ bij 15- tot 19-jarigen. In het eerste levensjaar ligt ook hier de HSV-1 seropositiviteit beduidend hoger (46%) waarna ze terug daalt. Een studie halverwege de jaren '80 in Engeland bij 10-14 jarigen toonde iets hogere prevalenties (37%♀/32%♂%) aan. In de studies is geen beduidend verschil in HSV-1 seroprevalentie naargelang het geslacht waar te nemen. De studie bij seksueel actieve vrouwen, toont een hogere HSV-1 prevalentie bij vrouwen die een kliniek voor genito-urinaire ziektes bezochten (60,4%) dan bij zwangere tieners (41%).

Het voorkomen van HSV-2 seropositieve testen binnen de algemene adolescenten groep schommelt tussen 2 en 6,5 %. Studies waar meisjes en jongens apart onderzocht werden, tonen iets hogere prevalenties bij meisjes. Een studie waarbij de HSV-2 seroprevalentie bepaald werd op residuele sera in 1991 en 2000 toont geen duidelijke verandering in functie van de tijd (2,7% tov 3,5%).

Tabel 5: HSV-seroprevalenties in het Verenigd Koninkrijk

Studielocatie, -jaar, (referentie)	Serologische test	Studiedesign / Onderzochte populatie	Ge-slacht	Leeftijd / Etnici-teit	HSV-2		HSV-1	
					N	Prev%	N	Prev%
VERENIGD KONINKRIJK, populatiegebaseerde studies								
England; 2000 (24)	TS ELISA (HerpesSelect ®,Focus)	CS/Residuele sera 9 publieke gezondheidslabo'	V/M (V+M)	16-19		6,5[g] /2,6[g] (3,6)		
		4 (van de 9) labo's	V+M			3,5[g]		
England Wales; 1994-1995 (18;17;25)	TS Mab blocking ELISA	CS/residuele sera immuun-competent populatie	V/M	0-9	1000		1000	
				0-4				25[g]/28[g]
				0				49[g]/46 [g]
				1-4				17[g]/27[g]
				5-9				25[g]/ 25,5[g]
				10-14				26[g]/ 21,5[g]
				15-19		3,13[g] /2,5[g]		29,5[g]/ 29[g]
				16-19		3,0[g]/ 2,0[g]		
England; 1991(24)	TS ELISA (HerpesSelect ®,Focus)	CS/Residuele sera 4 gezondheids-labo's	V+M	16-19		2,7[g]		
England Wales; 1986-1987 (18;25)	TS Mab blocking LISA	CS/Immuun-competente populatie	V/M	10-14			250/ 250	37/32
VERENIGD KONINKRIJK, studies bij specifieke doelgroepen								
Engeland, Middles-brough 19961997 (26)	*TS ELISA (HSV-1: Bioelisa SA, HSV-2 Biokit SA)*	*CS/Zwanger*	*V*	*< 19*	*29*	*0*	*29*	*41*
		CS/bezoekers kliniek voor genito-urinaire ziektes			*48*	*10,4*	*48*	*60,4*

CS= cross-sectioneel; V= vrouwen; M=mannen, [g]= afgeleid uit grafieken/figuren, Prev= seroprevalentie uitgedrukt in procent, N= aantal onderzochte stalen, TS= Typespecifiek, ELISA=enzym linked immunosorbent assay.

3.1.3 Midden-Europa

Dit is de regio waartoe België behoort. Er werd echter slechts 1 publicatie geselecteerd waarin de seroprevalentie van HSV bij kinderen (0-12j) en adolescenten (12-19j) in België, meer specifiek in Vlaanderen werd bestudeerd. De studie beperkte zich tot Vlaanderen en werd uitgevoerd op residuele sera van 1916 kinderen en adolescenten. De vastgestelde HSV-1 seroprevalentie nam toe naarmate oudere leeftijdscategorieën onderzocht werden en dit tot een prevalentie van 59% bij 15-19 jarigen. De HSV-2 prevalentie werd bepaald vanaf 10 jaar en steeg van 3,1 à 3,8% bij 10-14-jarigen tot 6,5 à 7,5% bij 14-19 jarigen (17).

Globaal werden in deze regio 9 studies gevonden, waarvan 1 uitgevoerd bij bezoekers van een kliniek voor seksueel overdraagbare infecties (Tabel 6).

In de studies worden hogere HSV-1 prevalenties vastgesteld naarmate oudere populaties onderzocht worden. Bij peuters varieert de prevalentie tussen de 12 en 37%, bij kinderen tussen de 27 en 44% en bij adolescenten tussen de 32 en 62%. Zoals reeds eerder beschreven, vormen de eerste levensmaanden hierop een uitzondering. In deze regio zijn er wel duidelijke interlandelijke variaties in HSV-1 seropositiviteit. Hierbij vallen vooral de lagere waarden in Nederland op. Studies waarbij de HSV-1 prevalentie voor jongens en meisjes afzonderlijk bepaald werden, tonen weinig verschil tussen de geslachten. Studies uitgevoerd in Frankfurt tussen 1993-97 en 1997-98 tonen geen opvallende veranderingen in de HSV-1 seroprevalenties in de tijd.

Het voorkomen van herpes simplex type 2 varieert in deze regio tussen de 1 en 7,5%. Ook hier is de HSV-2 prevalentie gerelateerd aan de leeftijd en wordt de hoogste prevalentie genoteerd in bij tieners (7,5%♀/6,5%♂ in de Belgische, 5%♀/1,25%♂ in de Nederlandse en 5 à 6,5 % in de Duitse studie). Ook de HSV-2 prevalentie ligt in de Nederlandse studie lager dan in Duitse en Belgische onderzoeken. Geslachtelijke verschillen in het voorkomen van HSV-2 zijn niet eenduidig. De Nederlandse studie (jaren ’80) bij bezoekers van een kliniek voor seksueel overdraagbare infecties, toont vooral bij vrouwelijke patiënten een hoge HSV-2 seroprevalentie (30%).

Tabel 6 : HSV-seroprevalenties in Midden-Europa

Studielocatie, -jaar, (referentie)	Serologische test	Studiedesign /Onderzochte Populatie	Ge-slacht	Leef-tijd/etnici-teit	HSV-2		HSV-1	
					N	Prev%	N	Prev%
BELGIË, populatiegebaseerde studies								
Vlaanderen; 1992-2000 (17)	TS assay (Herpes Select®, Focus Tech); bij discussie TS ELISA (CPHL London)	CS / residuele sera hospitaal labo's	V/M	0-9			909	
				0-4				28[g]/28[g]
				5-9				35[g]/35[g]
				10-19	1007		1007	
				10-14		3,8[g] 3,1[g]		45[g]/45[g]
				15-19		7,5[g]/ 6,5[g]		59[g]/59[g]
NEDERLAND, populatiegebaseerde studies								
1996 (17)	TS assay (HerpesSelect , Focus Tech®), bij discussie TS assay (CPHL London)	CS/ Algemene populatie	V/M	0-9			1212	
				0-4				15[g]/12[g]
				5-9				30[g]/27[g]
				10-19			979	
				10-14		1,75[g]/ 2,5[g]		40[g]/38[g]
				15-19		5[g]/ 1,25[g]		35[g]/32[g]
NEDERLAND, studies bij specifieke doelgroepen								
1986-1988 (22;27)	*TS Mab-blocking ELISA*	*CS/Hetero-seksuele bezoekers SOA kliniek*	*V/M*	*< 20*		*30[g]/ 4,0[g]*		
		Homosek-sueelen	*M*			*34[g]*		
DUITSLAND, populatiegebaseerde studies								
Frankfurt; 1997-2001 (18)	TS ELISA (Gull)	Hospitaal patiënten		5-14				50/48 [g]
Frankfurt; 1997-1998 (15)	TS ELISA (Gull)	Algemene populatie (geen selectiege-gevens !!)	V+M	0-->60	1212		1222	
				0-11 mnd		7,5[g]		61[g]
				1-4		3,5[g]		28[g]
				5-9		2[g]		35[g]
				10-12		3[g]		54[g]
				13-14		2,5[g]		50[g]
				15-19		5[g]		57[g]
1997 (17)	TS Assay (HerpesSelect®, Focus Techn); bij discussie TS assay (CPHL London)	CS/ Residuele sera ; hospitaal en privé labo's	V/M	18-19	244	3,8[g]/ 4,4[g]	244	62/60

Stedelijke en rurale gebieden; 1996-1997 (18;22;28)	Screening met TS ELISA (Gull) en immunoblot (MRL Diagn); bij discussie WB	CS/Residuele sera hospitaal patiënten	V/M (V+M)	1-5		1,3[g] (2,0[g]/ 1,0[g])		31[g]
				6-11		3[g] (3,8/ 1,0[g])		44[g]
				12-16		7[g] (7,0/ 6,7[g])		49[g]
				17-19		6,2[g] (5,5[g]/ 5,5[g])		60[g]
Stuttgart; 1996-1997 (18;22;29)	TS EIA (CobasCore ®, Roche Diagn)	CS/Residuele sera routine-onderzoek	V+M	< 6 mnd	133	4,5		
				6-9	31	0,0		
Frankfurt; 1993-1997 (15)	TS ELISA (Radiem)	Algemene populatie (geen selectiege-gevens !!)	V+M	0->60	7934		8016	
				0-11 mnd		12[g]		59[g]
				1-4		3[g]		37[g]
				5-9		3[g]		44[g]
				10-12		2[g]		55[g]
				13-14		0[g]		40[g]
				15-19		6,5[g]		57[g]

CS= cross-sectioneel; V= vrouwen; M=mannen, [g]= afgeleid uit grafieken/figuren, Prev= seroprevalentie uitgedrukt in procent, N= aantal onderzochte stalen, mnd= maanden; TS= Typespecifiek, Alg= algemeen of niet typespecifiek, ELISA=enzym linked immunosorbent assay, EIA= enzym immuno assay, WB= Western Blot, CPHL= Central Public Health Laboratory

3.1.4 Zuid-Europa

Voor de zuidelijke regio van West-Europa werden 5 publicaties, representatief voor de algemene populatie van kinderen (0-12 jaar) en/of adolescenten (12-19 jaar) geselecteerd (Tabel 7).

In Spanje werd begin jaren ‘90 een HSV-1 seroprevalentie van 45,7% vastgesteld bij 14- tot 17-jarigen. Een Italiaanse studie uit deze jaren toont hogere prevalenties aan evenals een toename met stijgende leeftijd (51,6% bij 11-jarigen en 61,4% bij diezelfde cohorte 6 jaar later). Een tweede Italiaanse studie, waarvan de gegevens betreffende populatiekenmerken minder duidelijk zijn en die werd uitgevoerd halverwege de jaren ’80, toont een HSV-1 seroprevalentie van 62% tussen de 2 en 17 jaar.

De HSV-2 seroprevalentie bij jongeren onder de 20 schommelde, begin jaren ’90, in deze regio tussen 1,6 en 6,2%. De Italiaanse studie uit de jaren ’90 toont, net zoals andere studies uit West-Europa, een stijging van herpes simplex type 2 met toenemende leeftijd (2,6% op 11 jaar en 4,9% op 17-jarige leeftijd binnen dezelfde cohorte). In de Spaanse studie werd deze trend echter niet vastgesteld. Zowel in de Spaanse als Italiaanse studies wordt een hogere HSV-2 seropositiviteit vastgesteld bij jongens dan bij meisjes.

Tabel 7 : HSV-seroprevalenties in Zuid-Europa

Studielocatie, -jaar, (referentie)	Serologische test	Studiedesign /Onderzochte populatie	Ge-slacht	Leeftijd /etni-citeit	HSV-2		HSV-1	
					N	Prev%	N	Prev%
ITALIË, populatiegebaseerde studies								
Rome; 1998 (30)	TS ELISA (Meridian Diagn)	CS/Residuele sera	V+M	1-19	168	3,6		
Jesa, Centraal Italië; 1998-'99/ 1992-'93 (31)	TS ELISA (HerpesSelect ®,Focus Tech); bij discussie immunoblot (HerpesSelect ®, FocusTech) :1998-'99	Retrospectief Longitudinaal / deelnemers HepB vaccinatie-campagne	V/M (V+M)	17	183/ 162	3,8/6,2 (4.9)	183/ 162	64,5/ 58,0 (61.4)
	1992-'93			11	183/ 162	1,6/3,7 (2.6)	183/ 62	51,9/ 51,2 (51,6)
1984 (18)	TS ELISA	Gezonde kinderen	V+M	2-17			142	62
SPANJE, populatiegebaseerde studies								
Madrid; 1993 (18;32)	ELISA (Menarini Diagn), waarde test in publucatie in vraag gesteld!!!!	CS/Publieke scholen	V+M	14-17	1191	4,8	1188	45,7
			Stedelijk					
					643	4,3	640	39,8
			Niet-stedelijk					
					548	5,3	548	52,5
8 regio's; 1992-1993 (18;22;33)	TS EIA (Capita Select®, Centocor); bij discussie TS EIA (HerpesScan ®, Eurodiagn)	CS/ Eerstelijns-gezondheids-centra	V+M (V/M)	5-12	634 (306/ 328)	4,1(2,6 /5,5)		
				13-19	682 (350/ 332)	3,7(3,4 /3,9)		

CS= cross-sectioneel; V= vrouwen; M=mannen, [g]= afeleid uit grafieken en figuren, Prev= seroprevalentie uitgedrukt in procent, N= aantal onderzochte stalen, TS= Typespecifiek, Alg= algemeen of niet typespecifiek, ELISA=enzym linked immunosorbent assay

3.2. Sero-epidemiologische studies uit Noord-Amerika

3.2.1 Canada

Voor Canada werden twee studies geselecteerd. Een eerste studie is representatief voor de algemene populatie van adolescenten; de tweede studie werd uitgevoerd bij zwangere tieners (Tabel 8).

De seroprevalentie van HSV-1 bij adolescenten in de algemene populatie varieert tussen de 27% en 32%. De prevalenties bij meisjes liggen iets hoger dan bij jongens (29-32% tov

27%). Er is geen duidelijke toename in prevalentie bij toenemende leeftijd. Er worden wel hogere HSV-1 prevalenties (50-55%) aangetroffen bij de groep van zwangere tieners.

De HSV-2 seroprevalentie bij Canadese tieners varieert tussen de 0 en 5 %. Er is geen duidelijkheid betreffende de toename van HSV-2 prevalentie met toenemende leeftijd. Het voorkomen van herpes simplex type 2 is groter bij zwangere adolescenten (7,1 à 9 %).

Tabel 8: HSV-seroprevalenties in Canada

Studieloca-tie, -jaar (referentie)	Serologische test	Studiedesign / Onderzochte Populatie	Ge-slacht	Leeftijd / etnici-teit	HSV-2		HSV-1	
					N	Prev%	N	Prev%
Canada, populatiegebaseerde studies								
Ontario; 2000 (34)	TS ELISA (MRL/Focus vgl met Gull/Meridian), discordantie: RIBA (Med Research Lab)	CS/Residuele sera publieke gezondheids-labo's (V= niet zwanger)	V/M	15-16	75/ 104	0,0/3,8	75/ 104	32/27
				17-18	90/ 126	5[g]/3[g]	90/ 126	29[g]/27[g]
Canada, studies bij specifieke doelgroepen								
Ontario; 2000 (34)	*TS ELISA (MRL/Focus vgl met Gull/Meridian), discordantie: RIBA (Med Research Lab)*	*CS/Residuele sera publieke gezondheids-labo's van zwangeren*	*V*	*15-16*	*87*	*3,4[g]*	*87*	*55*
				17-18	*100*	*9[g]*	*100*	*50[g]*
British Colombia; 1999 (18;35)	*TS ELISA (Gull/Meridian)*	*CS/Zwangeren*	*V*	*15-19*	*337*	*7,1*	*337*	*52,1*

CS= cross-sectioneel; V= vrouwen; M=mannen, [g]= afgeleid uit grafieken en figuren, Prev= seroprevalentie uitgedrukt in procent, N= aantal onderzochte stalen; TS= Typespecifiek, Alg= algemeen of niet typespecifiek, ELISA=enzym linked immunosorbent assay, RIBA=recombinant immunoblot assay

3.2.2 De Verenigde Staten (VS)

In de VS werden heel wat seroprevalentiestudies uitgevoerd waarbij ook kinderen en adolescenten bestudeerd werden (Tabel 9). De meerderheid van de studies gebeurden bij specifieke populaties (bezoekers van klinieken voor SOI en seksueel actieve jongeren) en zijn moeilijk met de algemene populatie van kinderen en adolescenten te vergelijken. Er gebeurden wel een aantal grote nationaal representatieve studies, de National Health and Nutrition Examination Survey's (NHANES). De gegevens uit de derde editie, uitgevoerd tussen 1988 en 1994, worden hier weergegeven. Er werd ook nog een kleinere populatiegebaseerde studie geselecteerd, waarin enkel meisjes onderzocht werden.

De HSV-1 prevalentie schommelt bij de Amerikaanse adolescenten tussen de 44 en 49 %. Er werden duidelijk hogere seroprevalenties genoteerd bij zwarte (52%) dan bij blanke (38%) tieners. De HSV-1 seroprevalentie in specifieke groepen varieert tussen de 46 en 64% en is ook hier hoger bij Afro-Amerikanen. De enige studie waar jongens en meisjes afzonderlijk bestudeerd werden, toonde iets lagere prevalenties bij de meisjes.

De HSV-2 seroprevalentie bij 12 tot 19-jarigen is 5,6% volgens de NHANES 3 studie. Hierbij werden duidelijk hogere prevalenties vastgesteld bij zwarten (8,7%) dan bij blanken (5,4%). In de populatiegebaseerde studie waar enkel meisjes onderzocht werden, lag de prevalentie tussen de 7 en 14%. In de studies uitgevoerd bij specifieke doelgroepen worden over het algemeen hogere seroprevalenties waargenomen. De HSV-2 prevalentie bij seksueel actieve tieners ligt tussen de 0 en 22% en stijgt tot 45% bij bezoekers van klinieken voor seksueel overdraagbare aandoeningen. Uit de verschillende studies komt een trend van toenemende HSV-2 seropositiviteit met toenemende leeftijd naar voor. Er worden ook steeds hogere prevalenties teruggevonden bij meisjes dan bij jongens. Verschillen in prevalentie in functie van etniciteit zijn niet in alle studies eenduidig. Eén studie toont weinig verschil tussen zwarte en blanke jongeren; terwijl 3 andere studies duidelijk hogere HSV-2 prevalenties bij zwarten, vooral bij meisjes (25 tov 1,7%) aantonen. De enige studie die een aantal risicofactoren voor SOI (aantal seksuele partners, condoomgebruik, voorgeschiedenis van een SOI) bestudeerde in relatie tot de HSV-2 seroprevalentie bij adolescenten kon geen duidelijke verschillen naar voor schuiven (mogelijks door het te beperkte aantal onderzochte jongeren).

Tabel 9: HSV-seroprevalenties in de Verenigde Staten (VS)

Studieloca-tie, -jaar; (eferentie)	Serologische test	Studiedesign/ Onderzochte populatie	Ge-slacht	Leeftijd / etnici-teit	HSV-2		HSV-1	
					N	Prev%	N	Prev%
VS , populatiegebaseerde studies								
Ohio, Cincinnati (stedelijk); 1996 (36)	Alg ELISA (GlaxoSmithKline); ⊕ of onbepaald ⇒ TS ELISA (GlaxosmithKline); bij discussie WB	3 jarige longitudinale studie: 1s staal	V	12-16	174	7	174	44
		Laatste staal			174	14	174	49
				Blank/ Zwart			42/ 132	38/ 52
Nationaal, 1988-94 (18;22;37;38)	TS immunodot	CS/random niet-geïnstitutionali-seerde burgers, NHANES III	V+M	12-19	2396	5,6	2396	44
				Blank	605	4,5		
				Zwart	806	8,7		
				Latijns-Am	870	5,4		

VS, studies bij specifieke doelgroepen								
Alabama/ Birmingham; voor 1999 (22;39)	TS assay (Emoroy University School of Medicine)	CS/SOI kliniek	V	≤ 19	126	45	129	64
Washington, Seattle; 1998 (18;22;40)	TS ELISA (Gull/Meridian) ; WB bij twijfel	CS/SOI kliniek, geen VG van genitale herpes	V+M	≤ 19	29	24		
Ohio, Cincinnati; 1996 (36)	Alg ELISA (GlaxoSmithKline): ⊕ of onbepaald ⇒ TS ELISA (GlaxosmithKline); bij discussie WB	3 jarige longitudinale studie/ seksueel actief; 1ste staal	V	12-16	71	15		
		Laatste onderzochte staal			127	19		
				blank/ zwart	26/ 101	8/22		
Ohio, Cincinnati (stedelijk gebied); 1996 (41)	Alg ELISA: ⊕ TS immunoblot	CS/Eerstelijns adolescenten kliniek en adolescenten met een SOI	V/M	12-22	265/ 134			
				12-16		16		
				12-14		5g/0g		
				15		12g/0g		
				16		18g/0g		
				17		12g/ 4,5g		
				18		18g/10g		
				19		8,5g/ 4,5g		
Washinton, Seattle, 1994-1996; (18;22;42)	WB	CS/Hoog risico adolescenten (96% seksueel actief)	V/M	14-19	379	17/4	379	46/53
				blank	179	1,7g/ 1,5g	179	37g/38g
				zwart	102	25g/10g	102	50g/59g
California/ Santa Clara; 1994-1995 (22;43)	TS in-house assay (Victor Lab Builingame); bij discussie WB	CS/Seksueel actief; niet-zwanger	V/M (V+M)	13-18	41/ 94 (135)	19,5/ 14,9 (16,3)		
				Latijn-Am	66	16,7		
				Zwart	18	22		
				Blank	18	22		
				Ander	33	9		
			Aantal seksuele partners					
			1		14	26,8		
			2-5		46	13		
			6-9		29	17,2		
			> 9		40	15		
			?		6	16,7		
			Condoomgebruik > 50% van contacten					
					94	18		
			Voorgeschiedenis andere SOA					
					35	17		
Stedelijke gebieden(Baltimore,	TS immunoblot (Chiron)	CS/5 SOI klinieken,	V+M	14-19	724	23,6		
			V/M	Niet-zwart		25,8/ 7,5g		

Denver, Long Beach, Newark, San Francisco); 1993-1996 (22;44)		*exclusie HIV⊕*		*Zwart*		*36,8/ 15,5[g]*		
Pennsylvania, Pittsburgh; 1991-1995 (18;45)	*TS ELISA (Gull/Meridian)*	*Seksueel actief, met en zonder alcoholproblemen*	*V*	*14-17*	*78*	*17*		
Georgia/ Atlanta; 1991-1993 (22;46)	*TS immunoblot*	*Prospectief longitudinaal/ seksueel actief, exclusie VG SOA (93% zwart): 1[ste] onderzoek*	*V*	*14-19*	*589*	*13,8*		
		Na 6 maand	*V*		*414*	*16,9*		
Santa Clara, California, 1987-1989 (47)	*TS ELISA*	*Zwanger (lager SES)*	*V*	*10-14*	*6*	*0*		
				14-19	*214*	*11*		

CS= cross-sectioneel; V= vrouwen; M=mannen, [g]= afgeleid uit grafieken/figuren, Prev= seroprevalentie uitgedrukt in procent, N= aantal onderzochte stalen; TS= Typespecifiek, Alg= algemeen of niet typespecifiek, ELISA=enzym linked immunosorbent assay, WB= Western Blot, SOI=seksueel overdraagbare infecties, SES= socio-economische status

3.3 De HSV-1 en HSV-2 prevalentie in functie van demografische factoren

Nadat de data per geografische regio werden beschreven, is het ook nuttig om de gegevens vanuit een andere invalshoek te analyseren. Zo kunnen eventueel aanwezige trends in het voorkomen van HSV-1 en/of HSV-2 in relatie tot demografische factoren (leeftijd, geslacht, regio en etniciteit) gemakkelijker beoordeeld worden.

3.3.1 HSV-1 prevalentie in functie van geografische factoren en geslacht

Alle HSV-1 prevalenties uit de studies bij adolescenten (12-19 jaar) werden per land en indien mogelijk per geslacht grafisch weergegeven (zowel voor de algemene als specifieke populaties). Deze studies werden allemaal uitgevoerd tussen 1988 en 2000. Figuur 3 geeft deze gegevens grafisch weer voor West-Europa.

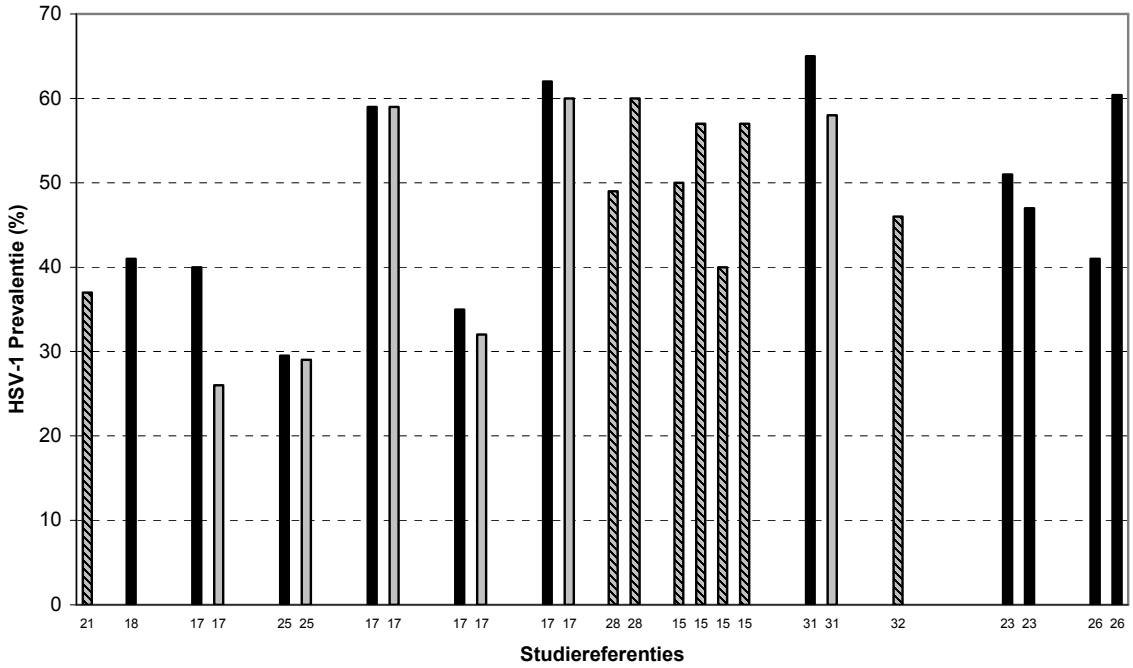
Uit deze figuur blijkt een belangrijke variatie voor te komen in herpes simplex 1 antilichamen binnen landen en vooral tussen de verschillende West-Europese landen. De HSV-1 seroprevalenties schommelen tussen 26 en 65%.

De laagste prevalenties worden vastgesteld in de noordelijk gelegen landen en het VK en schommelen tussen de 26 en 41%. Midden- en Zuid-Europa kennen hogere prevalenties, namelijk tussen de 40 en 62 %. De resultaten uit de Nederlandse studie sluiten eerder aan bij de noordelijk gelegen landen (32-35%).

Het verband tussen HSV-1 prevalentie en het geslacht van de adolescenten is niet overduidelijk uit de grafiek af te leiden, hoewel in bijna alle studies waar meisjes en jongens afzonderlijk onderzocht werden gelijke of hogere prevalenties vastgesteld worden bij meisjes.

De vastgestelde HSV-1 prevalenties bij de specifieke populaties liggen duidelijk hoger dan deze bij de doorsnee adolescenten uit deze landen.

Figuur 3: HSV-1 Prevalentie bij adolescenten volgens geografische regio en geslacht in West-Europa



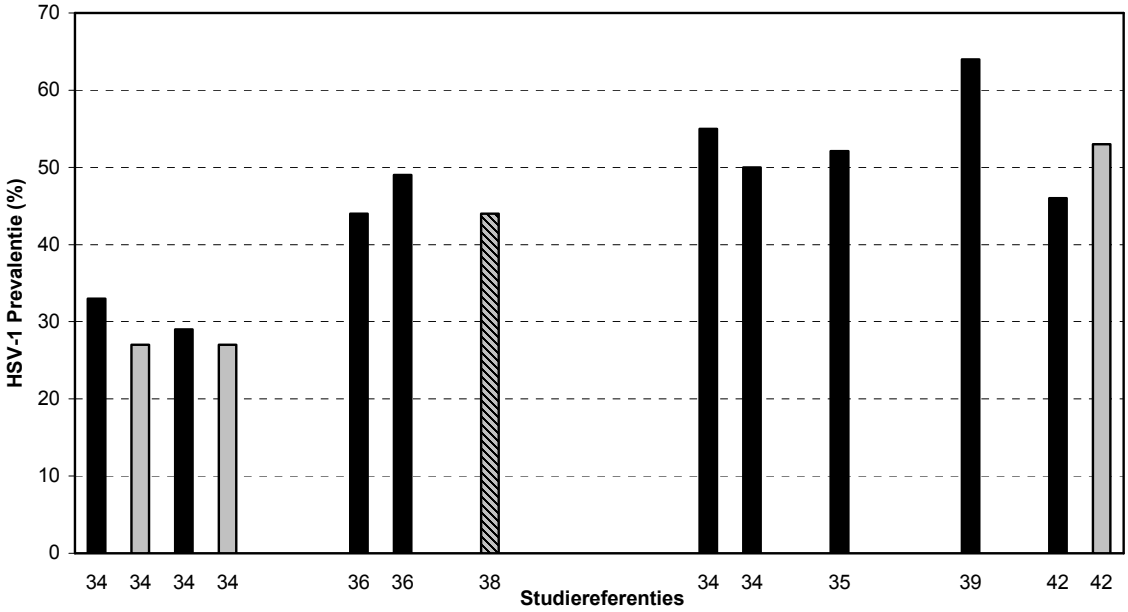
Algemene populaties								*Specifieke populaties*	
Zweden	Finland	VK	België	Nederland	Duitsland	Italië	Spanje	*Zweden*	*VK*

Zwart= studies bij vrouwen, grijs= studies bij mannen, gearceerd= studies in gemengde populaties

Eenzelfde grafische voorstelling werd opgesteld voor de HSV-1 prevalentie bij adolescenten uit Noord- Amerika (Fig 4). Hier worden duidelijk hogere prevalenties vastgesteld in de VS (44 à 48%) dan in Canada. Verschillen tussen de geslachten zijn moeilijk af te leiden uit het beperk aantal studies waarin jongens en meisjes afzonderlijk bestudeerden werden. Ook hier worden hogere prevalenties aangetroffen in de groep van specifieke adolescenten (seksueel actief, zwanger of vermoeden van SOI).

Vergelijken van de HSV-1 prevalentie in Noord-Amerika met deze in West-Europa is moeilijk gezien de grote variatie binnen West-Europa zelf.

Figuur 4: HSV-1 Prevalentie bij adolescenten volgens geslacht en populatiekenmerken in Noord-Amerika



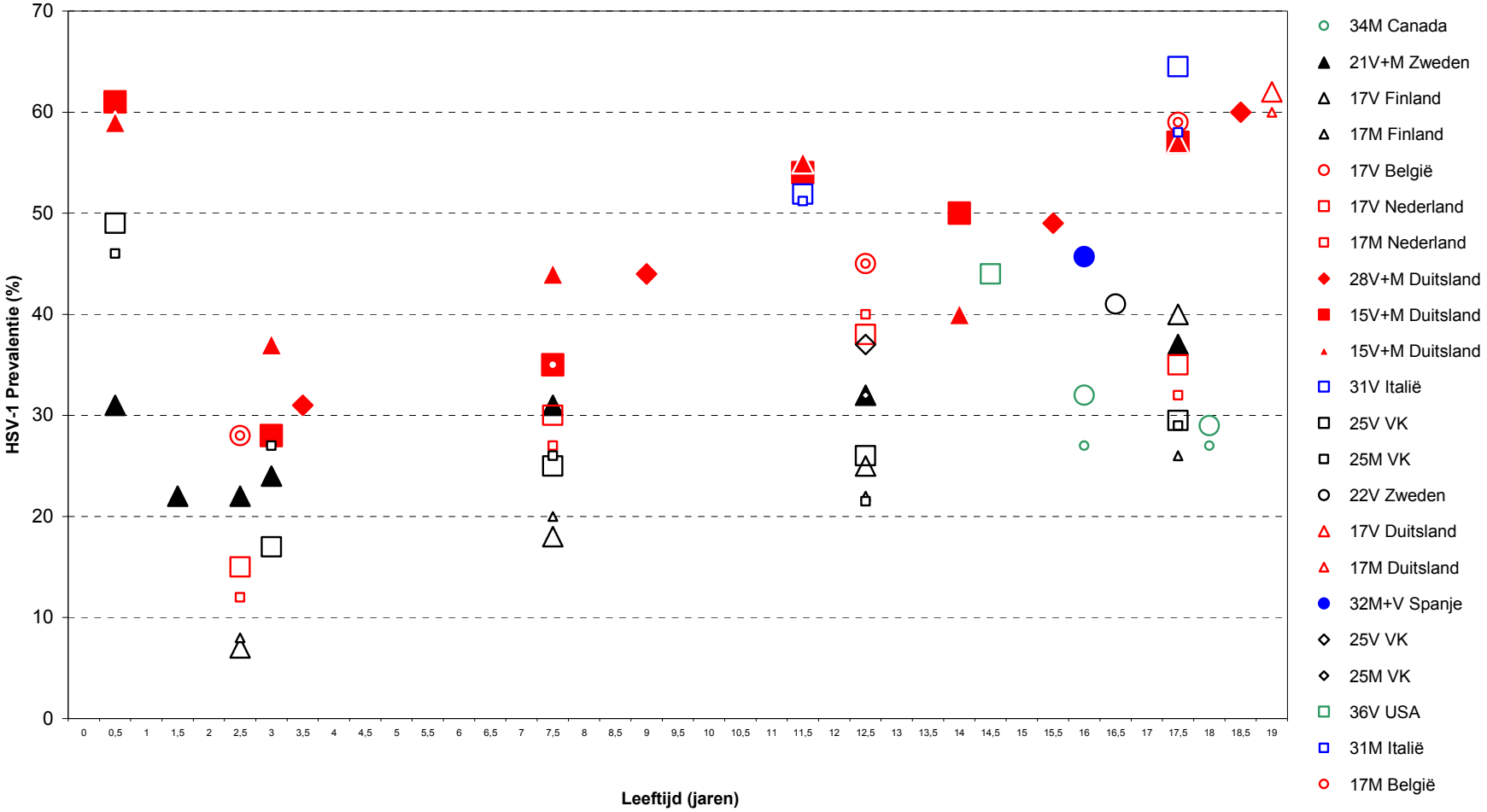
Algemene populaties		*Specifieke populaties*	
Canada	VS	*Canada*	*VS*

Zwart= studies bij vrouwen, grijs= studies bij mannen, gearceerd= studies bij gemengde populaties

3.3.2 HSV-1 prevalenties in functie van de leeftijd

Om de relatie tussen HSV-1 en de leeftijd te evalueren, werden alle prevalenties grafisch uitgezet in functie van de mediane leeftijd van de onderzochte leeftijdscategorie (voorwaarde: leeftijdsverschil binnen de categorie is maximaal 5 jaar). In de grafiek werden bovendien enkel studies betreffende de algemene populatie uitgezet (Fig 5). Deze studies zijn alle 15 uitgevoerd tussen 1986 en 2000 en 13 zelfs tussen 1992-2000.

Figuur 5: HSV-1 Prevalentie in functie van leeftijd



Zwart= studies in Noord-Europa (Zweden, Finland)+VK; Rood= studies uit Midden-Europa (België, Nederland en Duitsland), Blauw= studies Zuid-Europa (Spanje en Italië); Groen= Noord-Amerika
Volle figuren= studie bij V+M, Holle grote figuren= studies V, Holle kleine figuren= studies M

Uit de grafische voorstelling kan, ondanks de brede spreiding, een toename van de HSV-1 prevalentie met stijgende leeftijd afgeleid worden. Uitzondering hierop is het eerste levensjaar waar hoge prevalenties (31-61%) vastgesteld werden. Bij peuters varieert de HSV-1 prevalentie tussen de 7 en 37 %. De prevalentie stijgt tot 18-55% bij schoolgaande kinderen en tot 26-64% op het einde van de adolescentie (18-19j).

Ook hier komen de hogere HSV-1 prevalenties in Noord-Europa ten opzichte van deze in Midden- en Zuid-Europa naar voor. Prevalenties uit Nederland situeren zich tussen beide groepen.

3.3.3 HSV-2 prevalentie in functie van geografische factoren, geslacht en subpopulaties

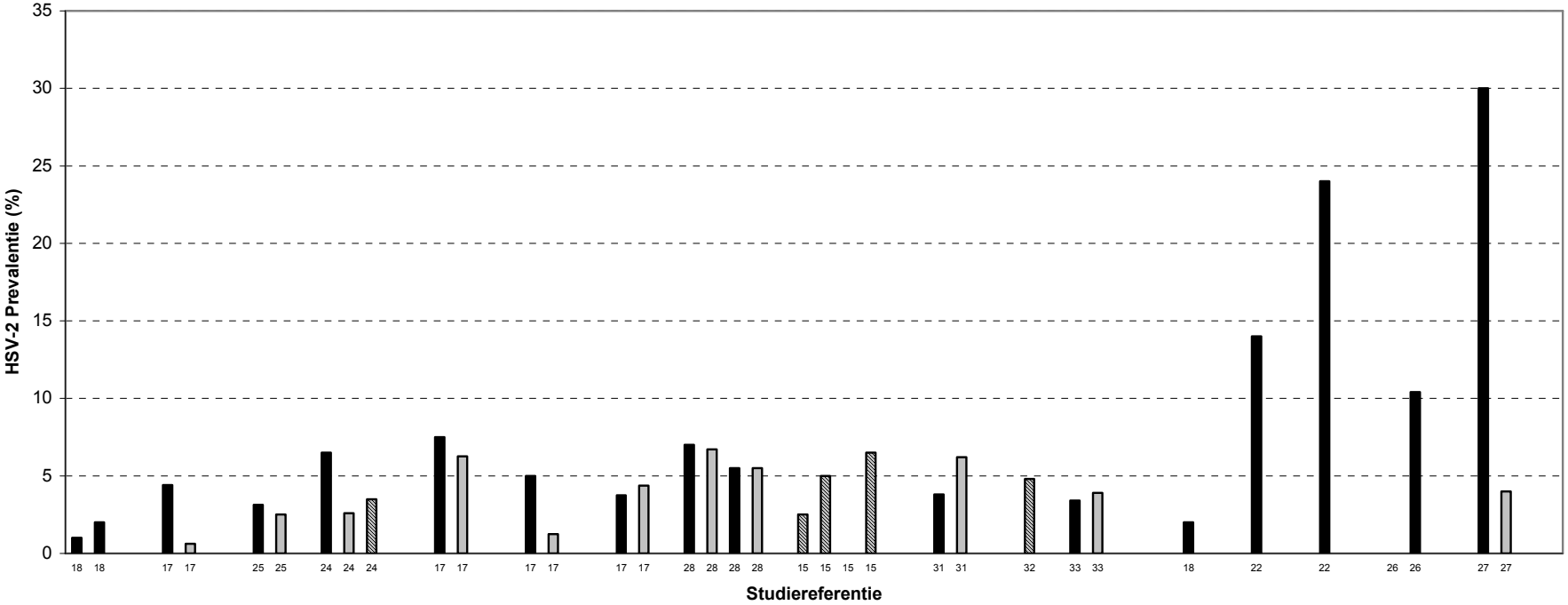
Om het voorkomen van herpes simplex type 2 te bestuderen in functie van geografische regio werden alle studieresultaten bij 12 -19 jarigen per land uitgezet. Studies bij algemene populaties en subpopulaties werden afzonderlijk gegroepeerd, aangezien de resultaten niet op eenzelfde manier kunnen geïnterpreteerd worden. Wanneer een studie de HSV-2 prevalentie bij jongens en meisjes afzonderlijk bepaalde, werden de prevalenties afzonderlijk grafisch weergegeven. Op deze manier werd een grafiek opgesteld voor West-Europa (Fig 6) en Noord-Amerika (Fig 7).

De 15 studies uit West-Europa vonden plaats tussen 1986 en 2000.

De HSV-2 prevalentie bij adolescenten uit West-Europa schommelt tussen 0 en 7,5%. Hoewel er belangrijke variaties binnen de landen zijn, zijn er toch lagere prevalenties in Noord-Europa en in het Verenigd Koninkrijk ten opzichte van Midden- en Zuid-Europa. Bezoekers van klinieken voor SOI tonen een duidelijk hoger risico op HSV-2 seropositiviteit, gaande tot 30%.

Het verschil in voorkomen van HSV-2 bij jongens en meisjes is niet eenduidig. In de noordelijk gelegen landen, het VK, België en Nederland is de prevalentie bij meisjes duidelijk hoger. In Duitsland zijn er studies die hogere prevalenties vaststelden bij meisjes terwijl andere studies hogere prevalenties bij jongens aantoonden. In de zuidelijke landen, Italië en Spanje, is de prevalentie het hoogst bij jongens.

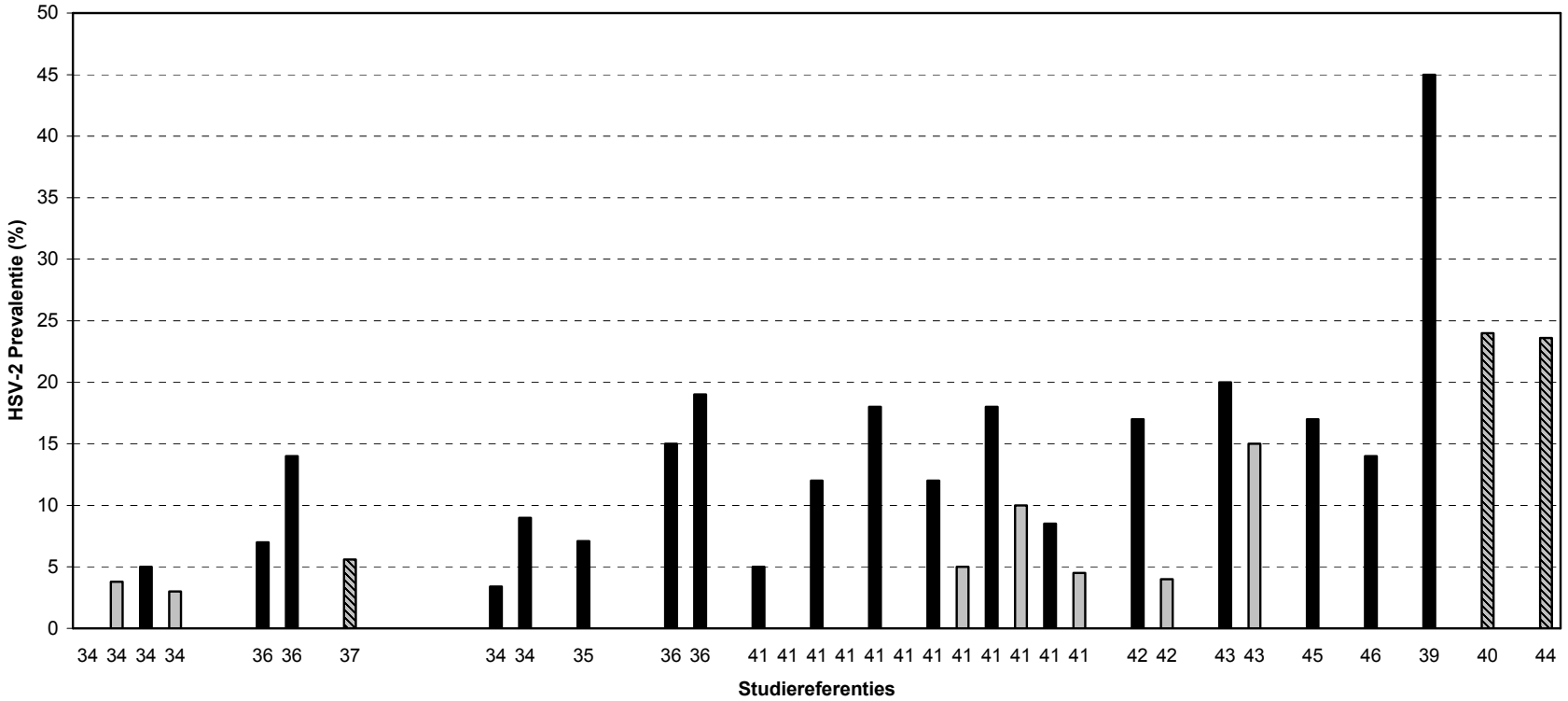
Figuur 6: HSV-2 Prevalentie bij adolescenten (12-19j) in West-Europa volgens land en geslacht bij algemene en populatiegebaseerde studies



Algemene populaties								*Specifieke doelgroepen*				
Zweden	Finland	VK	België	Nederland	Duitsland	Italië	Spanje	*Zweden*	*Finland*	*Noorwegen*	*VK*	*Nederland*

Zwart= studies bij V, grijs=studies bij M, gearceerd= stuies bij M+V

Figuur 7: HSV-2 Prevalentie bij adolescenten in Noord-Amerika volgens land en geslacht, bij algemene en specifieke onderzoekspopulaties



Algemene populaties		*Specifieke doelgroepen*	
Canada	USA	*Canada*	*USA*

Zwart= studies bij V, grijs=studies bij M, gearceerd= studies bij M+V

De 14 studies uit Noord-Amerika vonden plaats tussen 1987 en 2000. Slechts 3 werden uitgevoerd in een algemene populatie.

In Canada blijft de HSV-2 prevalentie bij adolescenten onder de 5%. In de USA varieert de HSV-2 prevalentie tussen 5,6 en 14%. Bovendien is er eveneens de trend van hogere prevalenties bij specifieke doelgroepen (zwangere tieners, bezoekers van klinieken voor seksueel overdraagbare aandoeningen, …). Gezien deze groepen onderling sterk verschillen is onderlinge vergelijking minder zinvol. Wel opvallend zijn de resultaten van de 3 laatst weergegeven studies waar meer dan 1 op 5 HSV-2 positief is. Dit zijn de enige 3 studies uitsluitend gebaseerd op bezoekers van klinieken voor SOI.

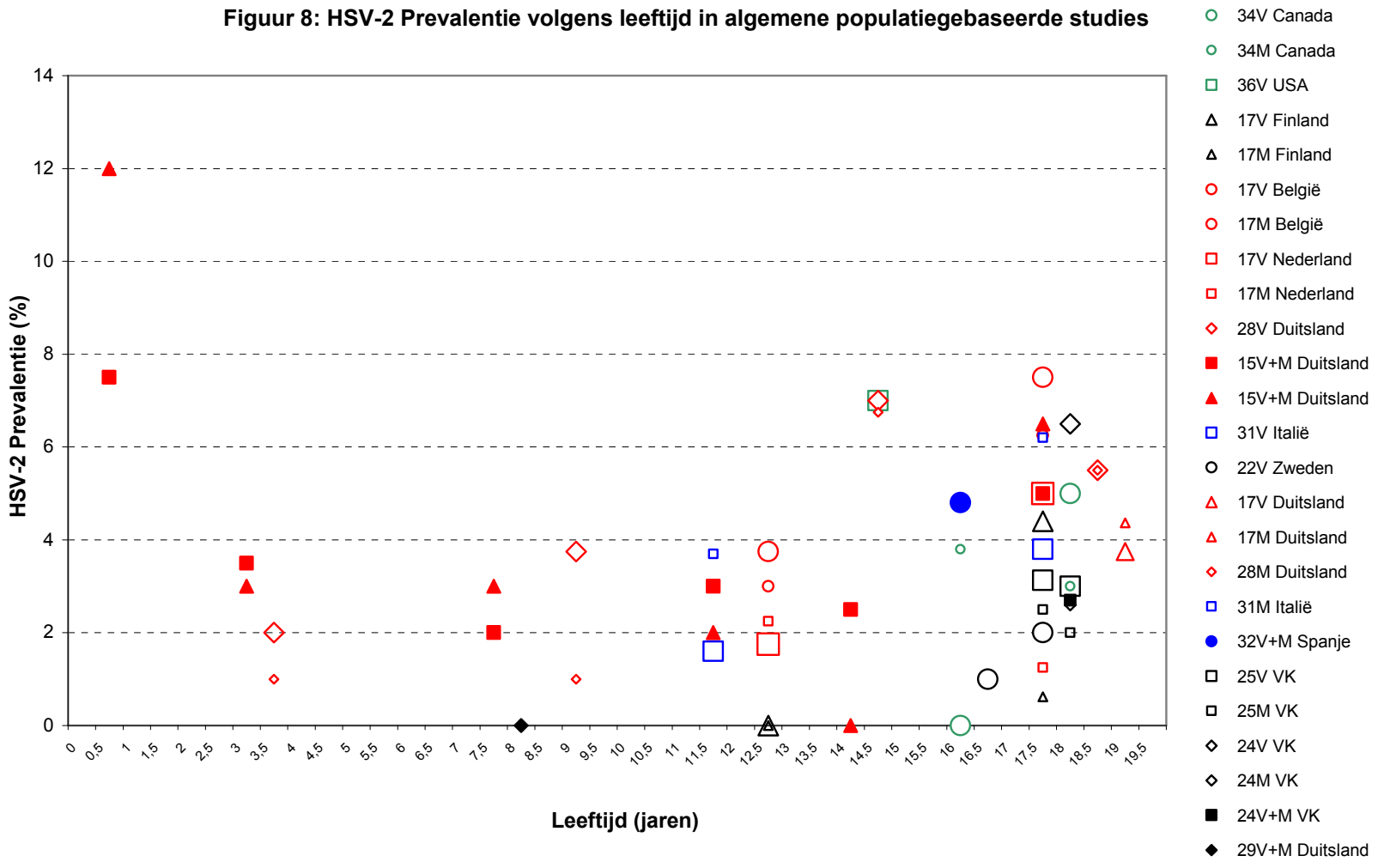
Studies waarbij de HSV-2 prevalentie bij meisjes en jongens afzonderlijk bepaald werden, tonen duidelijk hogere prevalenties bij meisjes dan bij jongens en dit zowel in de algemene als specifieke populaties. De Canadese studie vormt hierop een uitzondering.

3.3.4 HSV-2 prevalentie in functie van de leeftijd

Ook voor HSV-2 werden leeftijdsspecifieke prevalenties grafisch weergegeven ten opzichte van de mediane leeftijd van de onderzochte leeftijdscategorie (Fig 8). De populaties werden geselecteerd tussen 1989 en 2000.

De grafiek toont de invloed van de leeftijd op het voorkomen van HSV-2. Ondanks de zeer brede spreiding zijn toch enkele trends waar te nemen. Voor het eerste levensjaar vallen de relatief hoge prevalenties (tussen de 7,5% en 12%) op. Vervolgens is er een daling tot onder de 3.75% bij peuters en deze prevalentie blijft min of meer constant tot de leeftijd van 14 jaar. Vanaf 14 jaar neemt de spreiding van HSV-2 prevalentie toe en worden er vaker hogere prevalenties waargenomen, zelfs tot 7,5% bij adolescenten rond de 18 jaar.

Figuur 8: HSV-2 Prevalentie volgens leeftijd in algemene populatiegebaseerde studies

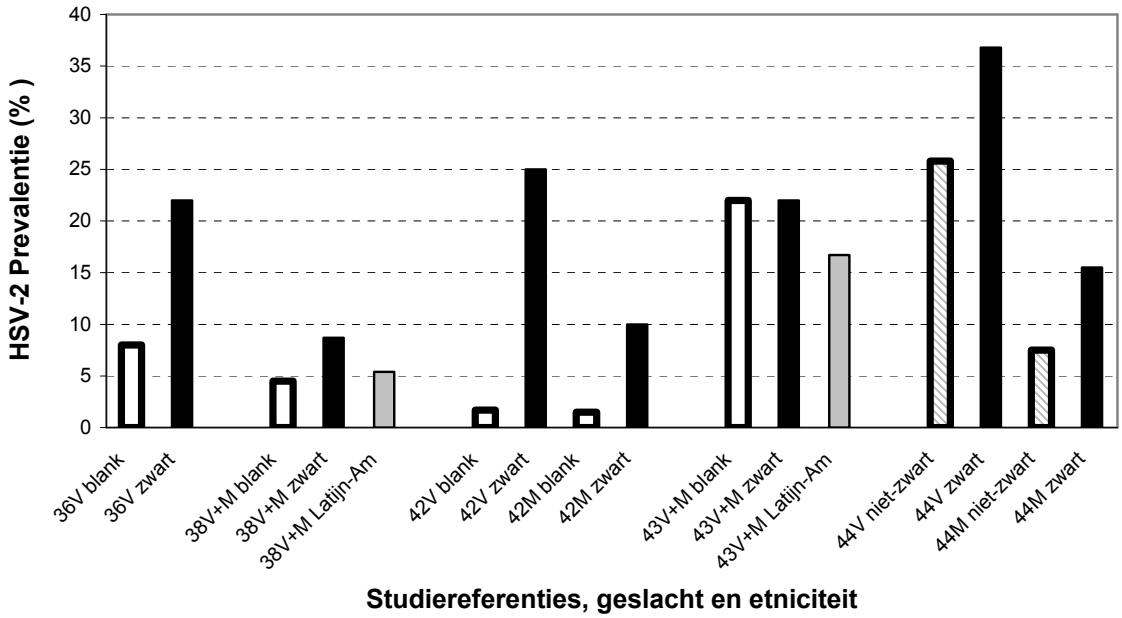


Zwart= studies in Noord-Europa (Zweden, Finland)+VK; Rood= studies uit Midden-Europa (België, Nederland en Duitsland), Blauw= studies Zuid-Europa (Spanje en Italië), groen= studies Noord-Amerika; Volle figuren= studie bij V+M, Holle grote figuren= studies V, Holle kleine figuren= studies M

3.3.5 De HSV-2 prevalentie in functie van etniciteit

Aan de hand van Amerikaanse studies kan de relatie tussen de HSV-2 prevalentie en etniciteit grafisch weergegeven worden voor zowel de algemene als de specifieke populaties.

Figuur 9: HSV-2 prevalentie volgens etniciteit



Zwart= zwarte ras, Wit= blanke ras, grijs= Latijs-Amerikaans, gearceerd= niet zwart of blank

Alle studies tonen hogere of gelijke HSV-2 prevalenties bij zwarten en de grootste verschillen zijn aanwezig bij meisjes. De relatie tussen de prevalentie bij de Latijns-Amerikaanse en blanke populaties is niet eenduidig.

3.4 HSV-1 en HSV-2 prevalentie in functie van tijdsperiode

Heel wat algemene publicaties betreffende herpes simplex wijzen ook op veranderingen in het voorkomen van herpes simplex met de tijd.

Binnen deze literatuurstudie zijn er relatief weinig gegevens die toelaten dit bij kinderen en adolescenten te bestuderen. Alle besproken studies werden uitgevoerd tussen 1984 en 2000 en slechts 4 van de 37 studies gebeurden vóór 1990.

4. Discussie

4.1 Algemene bemerkingen

Ons onderzoek toont aan dat er nog geen systematisch literatuuronderzoek betreffende de seroprevalentie van herpes simplex bij kinderen en adolescenten in West-Europa en/of Noord-Amerika bestaat. Ook het aantal geselecteerde studies is relatief beperkt rekeninghoudend met de uitgestrekte regio en tijdsperiode waarbinnen gezocht werd. Dit is in tegenstelling tot het groot aantal studies over dit onderwerp bij volwassenen.

De resultaten die in dit werk worden beschreven zijn meestal slechts een klein onderdeel van een grotere studie waarin hoofdzakelijk volwassenen onderzocht werden. Er werden slechts enkele studies teruggevonden specifiek bij kinderen en adolescenten.

Alvorens een aantal aspecten en trends uit het onderzoek verder toe te lichten, is het belangrijk te wijzen op een aantal mogelijke verstorende factoren waarmee we rekening moeten houden bij het interpreteren van de resultaten en het formuleren van conclusies.

Een eerste factor is de verscheidenheid van de serologische testen gebruikt in de verschillende studies. In bijlage 1 worden de (diagnostische) performanties van de belangrijkste testen kort weergegeven. Deze parameters zijn voor verschillende testen bepaald, doch meestal enkel in een volwassen populatie. Kinderen en adolescenten vormen, naast zwangere vrouwen, een specifieke groep waardoor ook deze gegevens met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden (21). Typisch voor onze groep zijn de lage prevalenties en de invloed hiervan op de predictieve waarde van de testen. Dit geldt in het bijzonder voor HSV-2. Lage prevalenties geven aanleiding tot een predominantie van vals positieven en dus mogelijke overschattingen (24).

Een tweede belangrijke factor is de verscheidenheid van de onderzochte populaties. Om grote verschillen te beperken werd reeds een opsplitsing gemaakt in algemene en in specifieke populaties. Doch, ook binnen deze groepen, zijn er nog verschillen waarmee rekening gehouden moet worden. Ook studies gebaseerd op residuele sera (spijtsera) werden in de reeks ‘algemene populaties’ opgenomen. Deze populaties verschillen mogelijks van de gemiddelde populatie doordat de betrokkenen allemaal toegang hadden tot de gezondheidszorg, wat aanleiding kan geven tot een selectiebias (17). Binnen de specifieke populaties bestaat er een grote verscheidenheid waardoor algemene uitspraken betreffende deze populaties met grote voorzichtigheid moeten gebeuren.

Ten derde werden resultaten verzameld die vastgesteld werden gedurende een tijdsperiode van 20 jaar. Binnen deze periode kunnen verschuivingen opgetreden zijn in de prevalentie van herpes simplex type 1 en 2 infecties.

Tot slot zijn de meeste geselecteerde studies cross-sectioneel en slechts enkele zijn longitudinaal. Bij cross-sectionele studies moet ook altijd de mogelijkheid van een cohorte effect in rekening gebracht worden.

4.2 Seroprevalenties in verschillende landen

4.2.1 HSV-1

In de internationale literatuur werd slechts in één studie gegevens over Belgische kinderen en adolescenten terug gevonden. De HSV-1 prevalentie bij 0-4 jarigen, 15-19 jarigen en 40-plussers was respectievelijk 28%, 59% en 80-85% (17). Deze waarden zijn vergelijkbaar met de prevalenties in Duitsland, maar liggen hoger dan deze in Noord-Europa. In deze laatste regio schommelen de HSV-1 prevalenties bij 0-4 jarigen tussen de 7% en 24%, bij adolescenten tussen de 22%-40% en bij 40-plussers tussen de 70% à 80%. Ook de Nederlandse HSV-1 seroprevalenties (15%♀ en 12%♂ bij 0-4 jarigen; 35%♀ en 32%♂ bij 15-19-jarigen en 75 à 80% bij 40-plussers) liggen duidelijk lager dan in België en Duitsland. De prevalenties in Nederland bevinden zich dan ook tussen die uit Midden-Europa en uit Noord-Europa. De vermelde prevalenties werden bepaald binnen eenzelfde studie-opzet wat methodologische bias beperkt (17). De Belgische seroprevalenties waren echter wel gebaseerd op residuele sera in tegenstelling tot de populatiegebaseerde Nederlandse, Duitse en Noord-Europese studies. Het gebruik van residuele sera kan een zekere mate van selectiebias veroorzaken door een verschil in toegang tot de gezondheidszorg. Dit kan echter het verschil tussen de Duitse en Nederlandse seroprevalenties niet verklaren. Bovendien zijn de verschillen vrij groot en spelen mogelijks andere factoren (zoals socio-economische) een rol. Uitgebreider onderzoek is echter noodzakelijk om dit verschil te kunnen verduidelijken. De HSV-1 seroprevalenties in het Verenigd Koninkrijk zijn vrij laag (17%♀ à 27%♂ bij 1-4 jarigen, 29% bij 15-19 jarigen) en sluiten bij kinderen en adolescenten aan bij de Noord-Europese niveau's. (17).

Literatuurgegevens betreffende een gelijkaardige studie uit Oost-Europa tonen prevalenties van reeds 75 à 80% bij 10-14 jarigen en prevalenties boven de 90% bij volwassenen. Dit alles wijst op het bestaan van een noord-zuid-oost gradiënt in het voorkomen van HSV-1. Deze gradiënt is bij kinderen en adolescenten het meest uitgesproken en is omgekeerd gerelateerd aan het bruto nationaal product (17). Dit kan wijzen op een relatie tussen de socio-economische status en het voorkomen van HSV-1. Een aantal mogelijke verklaringen

van deze relatie zijn verschillen in gezinsgrootte, bevolkingsdichtheid, in leefomstandigheden (samen slapen van kinderen, opvang van kinderen,…), hygiënische en andere omgangsvormen.

In Noord-Amerika zijn de HSV-prevalenties lager in Canada dan in de USA. In Canada schommelt de HSV-1 prevalentie bij tieners rond de 27%-32% en bij 40-plussers rond de 55% (7). Hiermee sluit Canada eerder aan bij de laagste prevalenties in West-Europa. In de USA schommelt de prevalentie bij adolescenten rond de 44%-49% en bij 40-plussers tussen de 70 en 90% (13). Deze waarden zijn ongeveer gelijk met de seroprevalenties vastgesteld in Midden-Europa.

HSV-1 infecties komen dus frequent voor. Er blijft echter, zeker in Noord-Europa en Canada, een belangrijke fractie van de adolescenten vatbaar voor het HSV-1 virus.

4.2.2 HSV-2

Wat betreft HSV-2 seroprevalentie zijn er eveneens belangrijke variaties tussen de onderzochte landen en regio's.

Bij de Belgische (Vlaamse) adolescenten werd een HSV-2 prevalentie tussen 3,1% en 7,5% vastgesteld terwijl 10% tot 20% van de volwassenen HSV-2 seropositief bleek.

In ons onderzoek schommelde de prevalentie bij adolescenten in West-Europa tussen 0% en 7,5%. De hoogste prevalenties worden in Midden-Europa vastgesteld, de laagste in Noord-Europa. Toch is deze geografische trend niet eenduidig. Gelijkaardige literatuur uit Oost-Europa, welke in onze studie niet opgenomen werd, toont eveneens geen eenduidige trend. Intra- en interlandelijke variatie in HSV-2 prevalentie blijft aanwezig bij volwassenen. Opvallend zijn de lage prevalenties in het Verenigd Koninkrijk bij volwassenen. Gedurende de adolescentie liggen de prevalenties in het VK rond de waarden in andere Noord-Europese landen. Bij de Europese volwassenen schommelt de HSV-2 prevalentie tussen de 8,8% en 25 % (17).

In Noord-Amerika is ook de HSV-2 prevalentie lager in Canada dan in de USA. In Canada ligt de prevalentie bij tieners rond de 3% à 5% en bij volwassenen tussen de 10% en 20% (7) en is dus vergelijkbaar met die van West-Europa. In de USA ligt de HSV-2 prevalentie bij adolescenten tussen de 5,6% en 14% en rond de 33% bij volwassenen, wat hoger is dan in West-Europa.

Aangezien HSV-2 seksueel overgedragen wordt, zouden verschillen tussen landen en regio's kunnen gebaseerd zijn op zowel huidige als historische verschillen in seksueel

gedrag (17). Deze verschillen kunnen eveneens gerelateerd zijn aan socio-economische factoren zoals verschil in toegang tot gezondheidszorg, hygiënische omstandigheden, enz.

Het herpes simplex 2 virus is veel minder verspreid dan het HSV-1 virus, toch vormt het met 10%-20% seropositieve volwassen in West-Europa en 33% seropositieven in Noord-Amerika, een belangrijk probleem bij volwassenen. Bij adolescenten blijft de HSV-2 prevalentie laag. Gezien nog 90-95 % van deze groep vatbaar is, vormen adolescenten een zeer belangrijke groep voor preventie.

4.3 Herpes simplex epidemiologie volgens leeftijd en geslacht

4.3.1 Volgens leeftijd

Tijdens het eerste levensjaar worden opvallend hoge prevalenties aangetroffen zowel voor HSV-1 als HSV-2. Deze prevalenties zijn hoofdzakelijk het gevolg van overdracht van maternele antilichamen, die tot 9 maand na de geboorte in het bloed kunnen teruggevonden worden. Seropositiviteit na het 1ste levensjaar wijst op een verworven infectie. De prevalenties bij pasgeborenen zijn dan ook eerder een weerspiegeling van de maternele seropositiviteit.

Vanaf het eerste levensjaar is er een systematische toename van HSV-1 seropositiviteit, met de sterkste stijging in de jongste leeftijdscategorieën. Dit is onder andere te verklaren door de grote groep vatbaren en het frequent contact met micro-organismen door minder hygiënische omgangsvormen en het samenleven in crèches en peutertuinen. De seroprevalentie blijft echter systematisch stijgen, ook gedurende de adolescentie. In deze groep vormt het seksuele gedrag, zowel het ‘zoenen’ als geslachtsverkeer (genitale HSV-1) een nieuwe bron van overdracht.

De HSV-2 seroprevalentie blijft gedurende de peuter- en kindertijd min of meer constant en schommelt tussen 0 en 4%. Slechts een klein deel hiervan kan verklaard worden door seksueel contact (seksueel misbruik). Het kan eventueel ook om perinataal verworven herpesinfecties gaan hoewel ook deze niet zo frequent voorkomen. Zeer waarschijnlijk is, zoals eerder ter sprake kwam, een belangrijk deel van de HSV-2 seropositive testen op deze leeftijd te wijten aan vals positieve testuitslagen aangezien de zeer lage a priori kans op HSV-2 infecties in deze leeftijdscohorte.

Vanaf 14 jaar blijkt de HSV-2 prevalentie in de meeste studies toe te nemen wat het gevolg is van toenemende seksuele activiteit. Binnen de groep van 14-19 jarigen is er echter een

zeer grote schommeling van 0% tot 7,5% vastgesteld. Preventieprogramma's zullen dan ook vóór deze leeftijd moeten plaatsvinden willen ze een zo groot mogelijke impact hebben.

Deze impressies zijn hoofdzakelijk gebaseerd op cross-sectioneel onderzoek, waardoor het cohorte effect niet kan uitgesloten worden. De longitudinale cohortenstudies tonen eveneens stijgende prevalenties met toenemende leeftijd.

4.3.2 Volgens geslacht

De geslachtelijke verschillen in HSV-1 prevalentie bij peuters en schoolkinderen zijn niet eenduidig. Bij adolescenten tonen alle studies waar het effect van geslacht mee geanalyseerd werd, gelijke of hogere HSV-1 prevalenties bij meisjes. Dit zou het gevolg kunnen zijn van het groter aantal genitale HSV-1 infecties bij meisjes (17). De verhouding van orolabiale herpes ten opzichte van genitale HSV-1 infecties is echter uit seroprevalentie studies niet af te leiden.

Wat betreft de HSV-2 prevalentie op adolescentenleeftijd is er geen duidelijk patroon waargenomen. De meeste studies uit Noord en Midden-Europa tonen duidelijk hogere prevalenties bij meisjes in de late adolescentie (17-19 jaar). Er zijn echter ook een aantal studies waar geen relatie of juist de omgekeerde relatie tussen geslacht en HSV-2 prevalentie werd vastgesteld.

Hogere herpes simplex prevalenties bij tienermeisjes kunnen eventueel verklaard worden door de partnerkeuze. Jonge meisjes kiezen over het algemeen voor een oudere partner bij wie het risico op HSV-infectie hoger ligt. Toch is dit vermoedelijk niet de enige reden, gezien in een aantal studies de HSV-2 seroprevalentie bij jonge vrouwen hoger ligt dan bij oudere mannen (44). Een andere verklaring kan het verschil in klinische uiting van genitale herpes infecties zijn. Geïnfecteerde vrouwen hebben vaker dan mannen klachten die hun seksueel gedrag beïnvloeden en waardoor minder transmissie van vrouwen naar mannen zou optreden. Een derde verklaring is het anatomische verschil tussen mannen en vrouwen. Vrouwen bezitten een veel groter eenlagig mucosaal epitheel dan mannen waarlangs transmissie gemakkelijker zou optreden.

Verdere evaluatie van deze geslachtelijke verschillen in het voorkomen van herpes simplex infectie zijn belangrijk. Zo werd ook in vaccinatiestudies belangrijke geslachtelijke verschillen in efficiëntie vastgesteld ten voordele van de vrouwen (12).

4.4 Risicofactoren geassocieerd met HSV

Een belangrijke vaststelling in verband met risicofactoren van herpes simplex type 1 en 2 infecties bij kinderen en adolescenten is het zeer beperkte aantal beschikbare studies. Duidelijke conclusies zijn hierover bijgevolg niet te formuleren; er kunnen enkel een aantal trends vastgesteld worden.

Bij adolescenten blijkt de HSV-1 seropositiviteit hoger bij seksueel actieve en zwangere tieners. Dit kan het gevolg zijn een hogere proportie genitale HSV-1 infecties, maar ook socio-economische factoren kunnen hierbij een rol spelen.

Voor herpes simplex type 2 zijn er, zoals verwacht eveneens hogere seroprevalentie vastgesteld bij seksueel actieve adolescenten dan bij de algemene populatie. Ook jongeren met risicovol seksueel gedrag (tienerzwangerschap en het vermoeden van seksueel overdraagbare aandoening) toonden een hoger risico op HSV-2 seropositiviteit.

In de USA werd bij adolescenten een relatie vastgesteld tussen etniciteit en HSV-2 prevalentie. Dit kan verband houden met verschillen in seksueel gedrag, in socio-economische status alsook met het netwerk waarbinnen de partnerkeuze gebeurt. Gezien dit verband aanwezig blijft in studies waarbij een correctie doorgevoerd werd voor een aantal kenmerken betreffende seksueel gedrag (aantal partners, leeftijd 1ste seksueel contact, …) en socio-economische factoren (oa. opleiding) zou het verwerven van HSV-2 eerder afhankelijk zijn van de dynamiek van het seksuele netwerk van de jongere dan van individueel risicogedrag. Dit is belangrijk voor de preventieve aanpak.

Conclusie

Dit onderzoek beoogde twee doelstellingen. Vooreerst het schetsen van een algemeen beeld het herpes simplex virus en zijn infectie en ten tweede het evalueren van de beschikbare literatuur over de seroprevalentie van HSV-1 en HSV-2 bij kinderen en adolescenten in West-Europa en Noord-Amerika. Op deze manier wensten we een idee te krijgen van de mogelijke plaats en rol van toekomstige preventie/vaccinatieprogramma's in het algemeen en specifiek binnen jeugdgezondheidszorg in België. Aan de hand van het onderzoek werden onderstaande conclusies geformuleerd.

De belangrijkste conclusie uit de literatuurstudie is dat er slechts een beperkte hoeveelheid data beschikbaar zijn over HSV-1 en HSV-2 seroprevalenties bij kinderen en adolescenten. Dit geldt zowel voor België als voor de rest van West-Europa en Noord-Amerika. Bovendien zijn er belangrijke methodologische beperkingen en variaties waardoor het vergelijken van de verschillende studies met grote omzichtigheid dient te gebeuren. Hierdoor vragen de volgende conclusies bijna allemaal verdere bevestiging via specifieke, methodologisch goed uitgevoerde studies.

Ten tweede toonde ons onderzoek belangrijke variaties in sero-epidemiologische gegevens over HSV uit verschillende regio's en landen. Voor HSV-1 werd een toenemende prevalentie vastgesteld van noord naar zuid. Voor HSV-2 kon geen duidelijke geografische trend aangetoond. De oorzaken van deze variatie werden echter in onze doelgroep nauwelijks onderzocht. Kennis van de oorzaken en van de onderliggende factoren is nochtans van groot belang om de beschikbare gegevens betreffende herpes simplex epidemiologie en het daarop gebaseerd onderzoek naar preventieprogramma's uit andere landen, op een correcte manier naar België te extrapoleren.

Ten derde blijkt HSV-1 een algemeen wijd verspreide infectie. Ook bij adolescenten komt HSV-1 seropositiviteit frequent voor. Toch blijft, zeker in de noordelijke regio, een belangrijke fractie van de adolescenten vatbaar voor HSV-1. Hoewel vaccinatie hoofdzakelijk gericht is op preventie van genitale herpes en dus vooral op HSV-2 infectie, is kennis van de verspreiding van HSV-1 eveneens belangrijk. Er blijkt immers een belangrijke interactie te zijn tussen herpes simplex type 1 en 2 zowel op gebied van epidemiologie, kliniek als vaccinatie. De huidige klinische vaccinatietrials tonen een interactie tussen de efficiëntie van het vaccin ter preventie van genitale herpes en de HSV-serostatus. Dit kan zeer belangrijk zijn bij het bepalen van de doelgroep voor vaccinatie. De kennis van het immuunbiologisch mechanisme aan de basis van de interactie tussen de HSV-1 en HSV-2 is echter nog

onvolledig en vraagt verder onderzoek. Dit kan bijdragen tot het verhogen van de efficiëntie van vaccins.

De vierde conclusie betreft de verspreiding van HSV-2. De HSV-2 seropositiviteit is in de algemene populatie beduidend lager dan de HSV-1 seropositiviteit, toch is een belangrijke fractie van de volwassen populatie HSV-2 seropositief. De verspreiding van de infectie vormt samen met zijn kenmerkend verloop van blijvende aanwezigheid in het lichaam en zijn recidiverende infecties een belangrijke belasting voor de algemene gezondheidszorg. Dit ondersteunt het belang van verder onderzoek naar de aanpak en preventie van deze infectie. HSV-2 seropositiviteit binnen de doelgroep van de jeugdgezondheidszorg, namelijk kinderen en adolescenten, is eerder zeldzaam. In deze groep kunnen preventieprogramma's dan ook een grote impact hebben.

Ten vijfde toont deze studie een hogere HSV-1 prevalentie bij adolescente meisjes dan bij jongens. Wat betreft HSV-2 seroprevalentie zijn de geslachtelijke verschillen niet duidelijk. Opnieuw zijn bijkomende studies nodig om deze trend te bevestigen en mogelijke risicofactoren te onderzoeken. Kennis van geslachtelijke verschillen en de onderliggende oorzaken kunnen belangrijk zijn voor de preventieve aanpak en voor mogelijke verklaringen betreffende geslachtelijke verschillen in efficiëntie in de huidige vaccinatiestudies.

Ten zesde worden hogere HSV-1 prevalenties vastgesteld bij stijgende leeftijd en dit vanaf het eerste levensjaar tot en met de adolescentie. Bij HSV-2 neemt de prevalentie toe vanaf de adolescentie. Vóór de adolescentie worden lage en onbetrouwbare HSV-2 prevalentiewaarden genoteerd. Preventieprogramma's in verband met genitale herpes (HSV-2) moeten dus vroeg in de adolescentie (vóór 14 jaar) gepland worden willen ze een zo groot mogelijke, nog vatbare groep bereiken. De mate waarin rekening gehouden moet worden met HSV-1 epidemiologie bij het opstellen van preventieprogramma's is minder duidelijk. Dit zal ondermeer afhankelijk zijn van de rol die HSV-1 seropositiviteit/negativiteit speelt bij de efficiëntie van het herpesvaccin. Ook de relatie tussen het voorkomen van orolabiale en genitale HSV-1 infectie en de evolutie in deze verhoudingen zullen in rekening moeten gebracht worden. Deze factoren vragen echter nog heel wat verder onderzoek waarvoor cross-sectionele prevalentiestudies niet volstaan.

Ten slotte beschrijft deze studie een aantal risicofactoren geassocieerd met het seksueel overdraagbare patroon van HSV-2. Seksuele activiteit, tienerzwangerschap en het vermoeden van een SOI leiden over het algemeen tot hogere HSV-2 seroprevalenties.
Doelgerichte preventie bij adolescenten met risicovol seksueel gedrag is dus belangrijk. Ook hier ontbreken echter studies naar de relaties en de mogelijke onderliggende factoren binnen

de groep van adolescenten. Bovendien betreft dit een kleine groep in vergelijking met de vrij grote groep HSV-2 positieven bij de doorsnee volwassen populatie! In Noord-Amerika is het behoren tot het zwarte ras geassocieerd met een hoger risico op HSV-2 positiviteit. De onderliggende oorzaken zijn niet gekend. Vermoedelijk spelen partnerkeuze binnen specifieke netwerken eerder een rol dan individuele risicofactoren. Uitgebreidere kennis hiervan kan echter nuttig zijn voor de keuze van de klemtonen binnen preventieprogramma's. Dit wijst namelijk in de richting van een algemeen gericht preventiebeleid eerder dan een beleid specifiek gericht tot risicovolle populaties.

Samengevat kan gesteld worden dat ons onderzoek enerzijds leidde tot een globaal beeld van de huidige kennis en stand van zaken in verband met het herpes simplex virus, de vaccinatie en tot een aantal tendensen in de sero-epidemiologie van HSV-1 en -2 bij kinderen en adolescenten. Anderzijds blijkt grote nood te bestaan aan uitgebreidere kennis en bijkomend onderzoek om een rationeel onderbouwd, preventief gezondheidsbeleid voor herpes simplex type 1 en 2 bij kinderen en adolescenten op te stellen.

Samenvatting

Aanleiding tot dit onderzoek zijn de recente ontwikkelingen en studies op gebied van vaccinatie tegen het herpes simplex virus (HSV). Dit zorgt voor een hernieuwde interesse in dit virus, ook binnen de jeugdgezondheidszorg.

Eerst wordt een globaal beeld gegeven van het herpes simplex virus en zijn gevolgen. Herpes simplex heeft twee subtypes: HSV-1 en HSV-2. Het HSV veroorzaakt een brede waaier aan klinische ziektebeelden zoals genitale, orolabiale, neonatale en oculaire herpes. Genitale herpes is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare infecties (SOI). HSV-1 veroorzaakt vooral orolabiale infecties, toch kan het ook genitale herpes veroorzaken. HSV-2 veroorzaakt hoofdzakelijk genitale herpes. De meerderheid van de infecties verlopen echter subklinisch tot asymptomatisch. De transmissie van het virus gebeurt bij nauw contact tussen mucosa en/of wondjes ter hoogte van de huid, waar het virus een primaire infectie veroorzaakt. Daarna stijgt het virus retrograad op in neuronen om zich vervolgens latent te vestigen in de sensorische ganglia. Vandaaruit kan het virus asymptomatische virusafgifte of recidiverende letsels veroorzaken. De klinische diagnose is omwille van het atypisch en asymptomatisch verloop een weinig gevoelige opsporingsmethode. Bevestiging van de diagnose kan gebeuren door celcultuur. Celcultuur is gevoelig bij de acute infectie, doch de gevoeligheid daalt bij letels met korstvorming en bij recidieven. In deze gevallen kan, evenals bij atypische letsels, serologisch onderzoek uitgevoerd worden. Dit wordt ook gebruikt bij screening van risicopersonen en bij epidemiologisch onderzoek. De verschillende methoden om HSV-antilichamen te detecteren variëren sterk in diagnostische performantie. Dit vormt naast het studiedesign en de populatie en tijdsperiode waarin het onderzoek plaats vond een mogelijke bron van bias bij het vergelijken van serologische gegevens. Globaal worden HSV-1 antilichamen in West-Europa teruggevonden bij 52% tot 84% en HSV-2 bij 4,2% tot 23% van de volwassenen. Er is geen therapie beschikbaar die in staat is het virus uit het lichaam te elimineren. Behandeling van herpes simplex is dan ook preventief en symptomatisch gericht. Binnen de preventie van genitale herpes zijn er recent heel wat studies naar kandidaatvaccins. Eén kandidaat subunitvaccin toonde bij vrouwen gedeeltelijke efficiëntie tegen genitale herpes. Er blijven echter heel wat vragen open betreffende het herpes simplex virus, de immuunrespons en een mogelijke vaccinatiestrategie.

In een tweede deel wordt een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar de seroprevalentie van HSV-1 en HSV-2 bij kinderen en adolescenten (0-19 jaar) in West-Europa en Noord-Amerika. Dit is belangrijk bij het uitbouwen van een preventief beleid voor herpes. Het laat ons toe een beeld te schetsen van het voorkomen van deze infectie en het identificeren van mogelijke doelpopulaties voor vaccintatie.

De belangrijkste conclusie was het beperkte aantal gegevens die in de literatuur werden teruggevonden. Bovendien zijn deze gegevens gebaseerd op studies met een verschillende studieopzet, bij verschillend gedefinieerde populaties en verspreid over een periode van 1984 tot 2004. Dit maakt vergelijken van deze gegevens moeilijk.

Een tweede conclusie is de wijde verspreiding van de HSV-1 infectie en de variatie hierin tussen de verschillende West-Europese landen en Noord-Amerika. De seroprevalenties liggen tussen de 7% en 37% bij 0-tot 4-jarigen, tussen de 26% en 65% bij 15 tot 19-jarigen en tussen de 70% tot 80% bij volwassenen. Daarbij zijn de laagste prevalenties waargenomen in de meest noordelijk gelegen landen en de hoogste prevalenties in Midden- en Zuid-Europa. Wat betreft de HSV-2 seroprevalentie zijn er eveneens belangrijke variaties tussen landen vastgesteld. Hierbij werd geen eenduidige noord-zuid gradiënt vastgesteld. De HSV-2 prevalentie bij kinderen onder de 14 jaar is laag waardoor serologische onderzoek weinig betrouwbaar is. HSV-2 prevalentie bij adolescenten varieert tussen de 0% en 7,5%. Bij volwassenen stijgt dit tot 8-25%. In de USA ligt de HSV-2 seropositiviteit bij adolescenten tussen de 5,6% en 14% en stijgt tot 33% bij volwassenen. HSV-2 is dus minder verspreid dan HSV-1, maar vormt door zijn kliniek en recidiverend karakter een belangrijke belasting voor de algemene gezondheid van volwassenen.

Ten derde werden ook hogere seroprevalenties gevonden in oudere leeftijdscategorieën en dit voor zowel HSV-1 als HSV-2. Uitzondering hierop zijn de hoge prevalenties in de eerste levensmaanden tengevolge van overdracht van maternele antistoffen. De HSV-1 prevalentie stijgt het sterkst in de jongste leeftijdscategorieën. De HSV-2 seroprevalentie blijft tot de adolescentie ongeveer constant en varieert sterk gedurende de adolescentie.

Ten vierde zijn er ook aanwijzingen voor geslachtelijke verschillen in het voorkomen van herpes simplex. Bij kinderen is er geen verschil in voorkomen van HSV-1 vastgesteld. Bij adolescenten is de HSV-1 seroprevalentie hoger bij meisjes. De HSV-2 seroprevalentie bij adolescenten is in de meerderheid van de studies hoger bij meisjes, maar studies uit Zuid-Europa tonen een omgekeerde relatie.

Tot slot is het voorkomen van HSV ook geassocieerd met een aantal risicofactoren. Binnen onze doelgroep zijn daar zeer weinig gegevens over beschikbaar. Voor HSV-2 werd het seksueel overdraagbare karakter van de infectie bevestigd door de relatie tussen het voorkomen van deze infectie en een aantal seksueel geassocieerde risicofactoren zoals zwangerschap en het bezoeken van klinieken voor SOI. In Noord-Amerika werd een relatie gevonden met etniciteit. Hogere HSV-2 prevalenties werden vastgesteld bij zwarten.

Uit ons onderzoek kunnen dus een aantal trends vastgesteld worden. Er blijft echter een grote nood aan bijkomend onderzoek op verschillende terreinen zoals immunologie, diagnostiek, vaccinologie en epidemiologie bij kinderen en adolescenten. Dit is essentieel om een wetenschappelijk onderbouwd preventief gezondheidsbeleid voor herpes simplex te kunnen op stellen.

Referenties

1. Brugha R, Keersmaekers K, Renton A, et al. Genital herpes infection: A Review. Int J Epidemiol 1997; 26(4):698-709
2. Nims C, Playfair J, Riott I, Wakelin D, Williams R. Medical microbiology. Second edition. London UK: Mobsy International Limited;1998
3. Janeway CA, Travers P, Hunt S, Walport M. Immunobiology. The immune system in health and disease. Thirde edition. London UK: Current Biology Ltd./Garland Publishing Inc 1997
4. Lissauer T, Clayeden G. Illustrated Textbook of Paediatrics. London UK: Mosby 1997
5. Appendix. Herpesviruses: In: Nims C, Playfair J, Riott I, Wakelin D, Williams R. Medical microbiology. Second edition. London UK: Mobsy International Limited, 1998: 504
6. Whitley RJ, Roizman. Herpes simplex virus infections. The Lancet 2001; 357(12):1513-1518
7. Haarr L, Skulstad S. The herpes simplex virus type 1 particle: structure and molecular functions. APMIS 1994, 102:321-346.
8. Failures of Host Defense Mechanisms. In: Janeway C.A., Travers P, Hunt S, Walport M. Immunobiology. The immune system in health and disease. Thirde edition.London UK: Current Biology Ltd./Garland Publisqhing Inc 1997:10:7
9. Cunningham AL, Mikloska Z. The Holy Grail: Immune Control of Human Herpes Virus Infection and Disease. Herpes 2001, 8(Suppl 1):6A-9A
10. Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunisation. Clin Inf Dis 2000; 30:549-66
11. Epidemiology of Herpes simplex infections and surveillance of other STD's in Europe. Report on a Workshop. 1995 19-20 June; Copenhagen. WHO Regional office for Europe.
12. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N Engl J Med 2002, 347(21):1652-1661
13. Mark HD, Hanahan AP, Stender SC. Herpes simplex virus type 2: An Update. The nurse practioner 2003; 28(11):34-41
14. Neurological Disorders: In: Lissauer T, Clayeden G. Illustrated Textbook of Paediatrics. London UK: Mosby 1997: 294
15. Chenot JF, Rabenau HF, Doerr HW. Virologie, Epidemiologie und Diagnostik des Herpes genitalis. Dtsch Med Wschr 1999; 124(6):158-162
16. Scoular A. Using the evidence base on genital herpes: optimising the use of diagnostic tests and information provision. Sex Transm Infect 2002; 78: 160-165
17. Pebody RG, Andrews N, Brown D et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. Sex Transm Infect 2004; 80:185-191

18. Smith JS, Robinson J. Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1: A Global Review. J Infect Dis 2002; 186(Suppl 1):S3-S28
19. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2000. 14th edition; 2000
20. Jones CA, Cunningham AL. Vaccination strategies to prevent genital herpes and neonatal herpes simplec virus (HSV) disease. Herpes 2004; 11:12-17
21. Tunbäck P, Bergström T, Andersson AS et al. Prevalence of Herpes Simplex Virus Antibodies in Childhood and Adolescence: A Cross-sectional Study. Scan J Infect Dis 2003; 35:498-502
22. Malkin JE. Epidemiology of Genital Herpes Simplex Virus Infection in Developed Countries. Herpes 2004; 11 (Suppl 1):2A-23A
23. Andersson-Ellström A, Svennerholm B, Forssman L. Prevalence of Antibodies to Herpes Simplex Virus Type 1 and 2, Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus in Teenage Girls. Scan J Infect Dis 1995; 27:315-318
24. Morris-Cunnington M, Brown D, Pimenta J et al. New Estimates of Herpes Simplex Virus Type 2 Seroprevalence in England. Sex Transm Dis 2004; 31(4):243-246
25. Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. Sex Transm Infect 2000; 76:183-187
26. Opaneye A, Bashford J. Seroprevalence of antibodies to herpes simplec virus types 1 and 2 among 2 sexually active female popultions in Middlesbourgh, England. J R S P Health 2002; 122(2):108-111
27. Van de Laar MJW, Termorshuizen F, Slomka MJ et al. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioural risk factors. Int J Epidemiology 1998; 27:127-134
28. Wutzler P, Doerr HW, Färber I et al. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Selected German Populations-Relevance for the Incidence of Genital Herpes. J Med Virol 2000; 61:201-207
29. Enders G, Risse B, Zauke M et al. Seroprevalence Study of Herpes Simplex Virus Type 2 among Pregnant Woman in Germany Using a Type-Specific Enzyme Immunoassay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17(12):870-872
30. Sulligoi B, Santopadre P, Palu G et al. HSV-2 specific seroprevalence among populations in Rome, Italy. Sex Transm Inf 2000; 76:213-214
31. Sulligoi B, Torri A, Grilli G et al. Seroprevalence and Seroincidence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Herpes Simplex Virus Type 2 Infections in a Cohort of Adolescents in Italy. Sex Transm Dis, 2004; 31 (10):608-610

32. Gil A, Gonzalez A, Dal-Ré R et al. Prevalence of Antibodies Against Varicelle zoster, Herpes simplex (Types 1 and 2), Hepatitis B and Hepatitis A Viruses Among Spanish Adolescents. J Infect 1998; 36(1):53-56
33. Garcia-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L et al. Is Sexual Transmission an Important Pattern for Herpes Simplex Type 2 Virus Seroconversion in the Spanish General Population? J Med Virol 1999; 59:194-197
34. Howard M, Sellors JW. Jang D et al. Regional Distribution of Antibodies to Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) and HSV-2 in Men and Woman in Ontario, Canada. J Clin Microbiol 2003; 41(1):84-89
35. Patrick DM, Dawar M, Cook DA et al. Antenatal Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) in Canadian Woman. Sex Transm Dis 2001; 28(7):424-428
36. Stanberry LR, Rosenthal SL, Mills L et al. Longitudinal Risk of Herpes Simplex Virus (HSV) Type 1, HSV Type 2, and Cytomegalovirus Infections among Young Adolescent Girls. Clin Inf Dis 2004; 39:1433-8
37. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE et al. Herpes Simplex Virus Type 2 in The United States, 1976 to 1994. N Eng J Med 1997; 337(16):1105-1111
38. Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR et al. Seroprevalence and Coinfection with Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in the United States, 1988-1994. J Infect Dis 2002; 185:1019-1024
39. Austin H, Macaluso M, Nahmias A et al. Correlates of Herpes Simplex Virus Seroprevalence Among Woman Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic. Sex Transm Dis 1999; 26(6):329-334
40. Whittington WLH, Celum C, Cent A et al. Use of a Glycoprotein G-Based Type-Specific Assay to Detect Antibodies to Herpes Simplex Virus Type 2 Among Persons Attending Sexually Transmitted Disease Clinics. Sex Transm Dis 2001; 28(2):99-104
41. Rosenthal SL, Stanberry LR, Biro FM et al. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 and Cytomegalovirus in Adolescents. Clin Infect Dis 1997; 24(2):135-139
42. Sucato G, Celum C, Dithmer D et al. Demographic rather than behavioral risk factors predict herpes simplex virus type 2 infection in sexually active adolescents. Pediatr Infect Dis J 2002; 20(4):422-426
43. Huerta K, Berkelhamer S, Klein J et al. Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 2 Infections in a High-Risk Adolescent Population. J Adolesc Health 1996; 18(6):384-386
44. Gottlieb SL, Douglas JM, Schmid DS et al. Seroprevalence and Correlates of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in Five Sexually Transmitted-Disease Clinics. J Infect Dis 2002; 186:1381-9.
45. Cook RL, Pollock NK, Rao AK et al. Increased Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 Among Adolescent Woman With Alcohol Use Disorders. J Adolescent Health 2002; 30(3):169-174

46. Bunnell RE, Dahlberg L, Rolfs R et al. High Prevalence and Incidence of Sexually Transmitted Disease in Urban Adolescent Females Despite Moderate Risk Behaviors. J Infect Dis 1999; 180:1624-1631
47. Boucher FD, Yasukawa LL, Bronzan RN et al. A prospective evaluation of primary herpes simplex virus type 2 infections acquired during pregnancy. Pediatr Infect Dis 1990, 9(7):499-504

Bijlage

Tabel 1 : Kenmerken van de typespecifieke serologische HSV-testen

Firma naam	Naam van Test	FDA bewezen	Sensitiviteit voor HSV-2	Specificiteit voor HSV-2	Gouden standaard
UW WB, Universty of Washington	UW WB	Gouden standaard	>99%	>99%	Cultuur
FocusTechn/MRL Diagnostics, Cypress,CA	HSV-1 en HSV-2 ELISA kit	Ja	96%-100%	96%-97%	UW WB (FDA onderzoek) WB
	HSV-1 en HSV-2 IgG Immunoblot	Ja	97%-100%	98%	UW WB (FDA trails)
Meridian Diagnostics, Cincinnati,Oh (vroegere Gull Laboratories test)	Premier type specific HSV-2 IgG en HSV-1 IgG	Ja	81%-99%	97%-99%	UW WB
Diagnology, Belfast, Northern Ireland	POCkit HSV-2	Ja	96%-100%	98%	UW WB
			93%	95%	CPHL Mab blocking
Roche, Basel, Switserland	Cobas Core HSV-2 Ig G EIA	Nee	93%	98%	Cultuur/*
Centocor; Malvern, NY	Capita Select HSV-2 EIA	Nee	90% 92% 96%	99% 91% 97%	Cultuur/*
Sorin Diagnostics Biomedica	ETI-HSVK-G2	Nee	91% 96%	100% 95%	Cultuur/*

* Coba en Sorin kits werden getest op specificiteit met niet-typespecifiek AI negatieve stalen. Capita Select specificiteit werd getest via pediatrische sera om HSV-2 negativiteit op te sporen.

Tabel 2 : Resultaten diagnostische performantie van 2 HSV-specifieke ELISA-testen bij kinderen van 1 tot 14 jaar

Virus	ELISA	Sensitiviteit%	Specificiteit%	PPW	NPW
HSV-1	Gull/meridian	100	74.2	78.9	100
	HerpeSelect	80	97.4	95	89
HSV-2	Gull/Meridian	Niet bepaald	47.5	0	100
	HerpeSelect	87.5	100	100	99