

Hepatitis B-vaccinatie: eenvoudig en effectief

Dr. J. van Hattum,
gastro-enteroloog

Samenvatting. Hepatitis B is een gevaarlijke ziekte. Het virus is zeer besmettelijk en kan via perforatie van de huid of via slijmvliezen worden overgebracht. Alle werkers in de tandheelkundige praktijk blijken een hoog besmettingsrisico te hebben. De ziekte wordt in 10% van de gevallen chronisch en kan leiden tot levercirrose, leverkanker en de dood.

Bij een mogelijke besmetting met hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg)-postitief materiaal (prikaccident) lijkt het verantwoord om het handelen te laten bepalen door de vraag of er ooit een adequate reactie op hepatitis B-vaccinatie is geweest (titer ooit hoger dan 100 U/L). Indien dit het geval is, kan verdere actie achterwege blijven. Indien de mogelijk besmette persoon geen adequate reactie op hepatitis B-vaccinatie heeft vertoond of niet is gevaccineerd, dient passieve bescherming te worden gegeven door middel van hepatitis B-immunoglobuline (HBIG) en hepatitis B-vaccinatie.

HATTUM J VAN. Hepatitis B-vaccinatie: eenvoudig en effectief. Ned Tijdschr Tandheelkd 1995; 102: 182-4.

Uit de afdeling Gastroenterologie
van het Academisch Ziekenhuis
te Utrecht.

Trefwoorden: Inwendige Geneeskunde
- Hepatitis B - Vaccinatie -
Prikaccidenten

Datum van acceptatie: 9 april 1995.

Adres: Dr. J. van Hattum,
AZ Utrecht,
postbus 85500,
3508 GA Utrecht.

1 Inleiding

Het beleid ten aanzien van de eventuele noodzaak van revaccinatie na een goede respons op de eerste serie vaccinaties met hepatitis B (HB)-vaccin is nog steeds onderwerp van discussie.¹ Het is daarbij de vraag of, als er eenmaal een goede respons op het vaccin heeft plaatsgehad, de daaropvolgende titerdaling ook betekent dat de bescherming weer verdwijnt. Recente gegevens wijzen op het ontstaan van een aanzienlijk 'immuun-geheugen' na hepatitis B-vaccinatie.

In dit artikel zullen eerst enkele gegevens betreffende hepatitis B en medewerkers in de gezondheidszorg worden gezien, gevolgd door de antistof-respons op hepatitis B-vaccinatie, het huidige en het vereenvoudigde beleid na hepatitis B-vaccinatie.

2 Hepatitis B en medewerkers in de gezondheidszorg

De aanwezigheid van antistoffen tegen het HB-virus (anti-HBs) is een teken van het hebben doorgemaakt van een infectie. Het voorkomen van antistoftiter (anti-HBs) bij medewerkers in de gezondheidszorg wordt voor Noord-Europa opgegeven tussen 6 en 30%, variërend per subgroep.² In de algemene bevolking is dit 2-5%. Ook chronisch dragerschap van het HB-virus komt in verhoogde frequentie onder medisch en tandheelkundig personeel voor. Medewerkers in de gezondheidszorg hebben dus een verhoogde kans om hepatitis B op te lopen. Daarnaast kunnen HBsAg-dragers onder hen hun patiënten besmetten. Dergelijke besmettingen zijn vrijwel uitsluitend gemeld over medisch personeel dat chirurgische handelingen verricht.³ Daarom is een preventie van hepatitis B-infectie bij medisch personeel zowel in het belang van henzelf als van hun patiënten.

De preventie van HBV-infectie in de gezondheidszorg moet in de eerste plaats worden nagestreefd door middel van hygiënische maatregelen. Dergelijke maatregelen, inclusief adequate desinfectietechnieken en het gebruik van disposable materiaal, worden geadviseerd in een rapport van de Gezondheidsraad.⁴

3 Advies inzake hepatitis B

Secundaire preventie van infectie na expositie aan hepatitis B-positief materiaal, meestal een prikaccident, kan worden ver-

kregen door toediening van hepatitis B-immunoglobuline (HBIG). Dit moet intramusculair worden toegediend binnen 48 uur na het accident. Naar schatting wordt dan in 80% van de gevallen bescherming verkregen, een getal dat relatief mager afsteekt bij de vrijwel volledige bescherming die vaccinatie biedt. Bovendien bestaat er, zoals bij elk bloedproduct, door toediening van HBIG een geringe kans op bijwerkingen.

Primaire preventie van HBV-infectie kan worden verkregen door vaccinatie. Hepatitis B-vaccins zijn in Nederland sedert 1982 verkrijgbaar. Deze werden aanvankelijk bereid uit plasma van chronische HBV-dragers. Sinds 1987 worden de vaccins met behulp van een recombinant-techniek in gist geproduceerd. Ze bevatten het hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg). Door toediening van deze vaccins wordt de vorming van anti-HBs opgewekt. De vaccins blijken veilig te zijn, een goede antistof-respons op te wekken en beschermend te zijn in een populatie.

Hepatitis B-vaccin moet intramusculair worden toegediend, bij voorkeur in de schouder (m. deltoideus). Als het vaccin subcutaan terecht komt, bijvoorbeeld door met een te korte naald in de bil te spuiten, dan wordt onvoldoende anti-HBs gevormd. Ook intradermale toediening is geprobeerd, maar dit geeft lage titers en littekens, en het is lastig toe te dienen. Het vaccin moet tussen 2 en 8°C worden bewaard; het vermogen om antistoffen op te wekken gaat verloren door bevrozing.

De anti-HBs-respons komt na drie vaccinaties op gang bij ongeveer 95% van de gevaccineerden.² De antistof-respons is afhankelijk van leeftijd en geslacht, afwijkingen van het immuunsysteem buiten beschouwing gelaten. Vrijwel 100% van de kinderen respondeert goed en bijvoorbeeld slechts ongeveer 85% van de 60-jarigen. Een antistof-titer hoger dan ongeveer 10 IU/L geeft bescherming tegen het ontstaan van hepatitis B. Aangezien de titerbepaling per laboratorium kan verschillen, zijn wel HBV-infecties na vaccinatie waargenomen bij anti-HBs-titers tot 50 IU/L. Daarom wordt als veilige grens ook wel 100 IU/L gehanteerd. Een internationale groep heeft de respons als volgt gedefinieerd:¹

Anti-HBs geheel negatief: non-respons;

Anti-HBs < 10 IU/L: hypo-respons, te beschouwen als non-respons;

Anti-HBs 10-100 IU/L: lage respons;

Anti-HBs > 100 IU/L: adequate respons.

Tabel I. Vaccinatiebeleid

- Streven naar adequate respons (>100 IU/L anti-HBs) na primovaccinatie
- Bij een respons <100 IU/L:
1-3 additionele doses van het vaccin tot respons van >100 IU/L is verkregen
maximaal 6 doses in totaal

4 Vroegere beleid met betrekking tot boosterinjecties en prikaccidenten

Tot enkele jaren geleden werd aanbevolen na hepatitis B-vaccinatie ernaar te streven de anti-HBs-titer boven de 10 IU/L te houden.^{1,5,6} Het bleek echter niet mogelijk om per individu de titerdaling te voorspellen, aangezien deze zeer verschillend kan zijn. Daarom werd geadviseerd drie tot vijf jaar na de primovaccinatie een boosterinjectie te geven. In een dergelijk beleid werd reeds bewust een keuze gemaakt gericht op bescherming van een groep, waarbij enerzijds niet ieder individu op elk moment een antistoftiter > 10 IU/L meer heeft en anderzijds waarschijnlijk bij een meerderheid de titer nog ruimschoots adequaat is en boostering dus op dat moment overbodig. Eén en ander gaf ook aanleiding tot het ontwikkelen van verschillende, soms ingewikkelde, systemen van follow-up en interventie bij prikaccidenten.

Bij een HBsAg-positieve besmettingsbron, of onduidelijkheid daaromtrent, werd de handelwijze bepaald door de anti-HBs-titer van de ontvanger op het moment van het prikaccident. Daarom moest naast het brononderzoek ook van de ontvanger, cito, bloed op anti-HBs-titer worden onderzocht. Bij een niet-gevaccineerde ontvanger werd ook op HBsAg getest, omdat verdere actie overbodig is wanneer dat positief is. Indien de anti-HBs-titer onder de 10 IU/L gedaald was, werd toediening van 5 ml HBIG intramusculair geadviseerd, in combinatie met een enkele dosis HB-vaccin als booster. Lag de anti-HBs-titer nog tussen 10 en 100 IU/L, dan kon alleen een enkele boosterinjectie met vaccin worden gegeven. Het was al bekend dat in beide gevallen een goede anamnestiche antistof-respons was te verwachten.

Het afhandelen van de situatie bij prikaccidenten vereiste in deze vorm een aanzienlijke inspanning van zowel de medische en de verpleegkundige begeleiders als het laboratorium dat cito-testen moest verrichten. Het is duidelijk dat door de gecompliceerdheid van het post-vaccinatiebeleid en het ontbreken van een duidelijk op feiten gebaseerde richtlijn, de algemene acceptatie van hepatitis B-vaccinatie niet werd bevorderd.

5 Nieuwe inzichten

Door nieuwe inzichten in het functioneren van het immuun-geheugen na hepatitis B-vaccinatie lijkt een aanzienlijke vereenvoudiging van het beleid mogelijk. De volgende waarnemingen wijzen op het bestaan van een aanzienlijk immuun-geheugen ook nadat de anti-HBs-titer in het serum is

Tabel II. Beleid na prikaccidenten

Materiaal van bron	Slachtoffer volledig gevaccineerd, anti-HBs-titer:		Slachtoffer niet of onvolledig gevaccineerd, geen HB gehad
	ooit \geq 100 IU/L of nu \geq 10 IU/L	nooit \geq 100 IU/L en nu < 10 IU/L	
HBsAg-pos. of onbekend:	geen actie	HBIG (+ vaccinatie)	HBIG + vaccinatie
HBsAg-neg:	geen actie	geen actie	vaccinatie

gedaald. Juist deze daling vormt een belangrijk punt in de discussie over het beleid op lange termijn na vaccinatie. De snelheid van daling is individueel verschillend en het tijdstip waarop een niveau van 10 IU/L weer wordt bereikt, is afhankelijk van de hoogte van de titer direct na de eerste serie vaccinaties.⁷ Bij een adequate respons kan dit tussen één en tien jaar liggen. Uit epidemiologisch onderzoek is intussen gebleken dat vanaf ongeveer vijf jaar na de vaccinatie weer zogeheten late nieuwe hepatitis B-infecties kunnen voorkomen. Dit wordt alleen waargenomen bij diegenen wier anti-HBs-titer gedaald is tot onder de 100 IU/L.⁸ Deze infecties verlopen voor zover bekend altijd subklinisch. Ze worden alleen ontdekt door systematisch serologisch onderzoek, waarbij dan anti-HBs blijkt te zijn ontwikkeld. Waarschijnlijk zorgt het immuun-geheugen ervoor dat er geen klinische hepatitis B meer ontstaat.

Meer directe aanwijzingen voor het bestaan van immuun-geheugen worden verkregen door revaccinatie. Het blijkt dat na één dosis HB-vaccin altijd iedereen een goede en hoge antistof-productie ontwikkelt als voorheen de reactie op de vaccinatie adequaat was. Zo'n anamnestiche antistof-productie wordt zonder uitzondering ook waargenomen bij diegenen, die in het serum hun anti-HBs-titer geheel zijn kwijtgeraakt.^{9,10}

Volgens onze ervaring blijkt de anti-HBs-titer na een boosterinjectie reeds binnen vier dagen weer sterk te stijgen.⁹ Het is dus aannemelijk dat ook bij een natuurlijke besmetting met het hepatitis B-virus binnen vier dagen weer adequate hoeveelheden anti-HBs worden gevormd. Eénmalige besmetting van een gering aantal levercellen kan in die tijd uiteraard plaatsvinden. Uitbreiding van de infectie wordt echter voorkomen door de snel gevormde antistoffen, zodat klinisch manifeste hepatitis B niet ontstaat. Een vierde argument betreffende de werking van het immuun-geheugen kon worden verkregen door de anamnestiche antistof-respons *in vitro* te bepalen.¹¹ Het bleek dat geïsoleerde B-lymfocyten die afkomstig waren van personen met een negatieve anti-HBs-test, na een acht tot twaalf jaar tevoren goede respons op vaccinatie, nog steeds in staat waren om anti-HBs te produceren. Dit is een directe aanwijzing voor het bestaan van circulerend immuun-geheugen bij personen met een gedaalde anti-HBs-titer. Met deze techniek is het ook mogelijk om bij dezelfde groep personen het immuun-geheugen opnieuw te testen, zodat een uitspraak kan worden gedaan over de noodzaak tot revaccineren na een telkens langere periode. Epidemiologisch onderzoek kan een dergelijk antwoord ook leveren met behulp van de follow-up van een groot aantal gevaccineerden.

6 Nieuw vereenvoudigd beleid

Gezien de uitstekende vorming van een immuunheugen na vaccinatie komt de nadruk in het huidige preventieve beleid tegen hepatitis B meer te liggen op het verkrijgen van een optimale respons na de eerste serie vaccinaties. Het is gebleken dat ongeveer 80% van de non-responders en hypo-responders na de primovaccinatie toch tot een respons zijn te brengen.¹² Daartoe wordt aanvullende vaccinatie gegeven met drie doses HB-vaccin, met een maand tussenpauze. Alle hypo-responders reageren dan, terwijl de helft van de non-responders als nog een anti-HBs-produktie boven de 10 IU/L krijgt. Een anti-HBs-titer van 100 IU/L kan bij individuen met een titer tussen 10 en 100 IU/L vrijwel steeds door nog één aanvullende vaccinatie worden bereikt (tab. I).

Bij prikaccidenten is de vraag niet langer hoe de anti-HBs-spiegel op het moment van de besmetting is, maar veeleer of deze ooit adequaat is geweest. Indien iemand ooit een anti-HBs-titer hoger dan 100 IU/L heeft gehad, dan is het momenteel verdedigbaar om brononderzoek en toediening van HBIG achterwege te laten, dit laatste ook indien de bron bekend HBsAg-positief is (tab. II).¹³ De werkgroep Bedrijfsartsen in Instellingen voor Gezondheidszorg heeft een dergelijk beleid in haar advies opgenomen.¹⁴ Uiteraard blijft het beleid bij personen die een prikaccident ondergingen en die nooit zijn gevaccineerd of niet adequaat hebben gereageerd, onveranderd gericht op het geven van passief-actieve bescherming (tab. II). Indien de bron HBsAg-negatief is, wordt geadviseerd toch te vaccineren, omdat de ontvanger bewees risico te lopen op een prikaccident.

Door dit sterk vereenvoudigde beleid kan niet alleen kostenbesparing worden bereikt, maar is te verwachten dat de algemene acceptatie van hepatitis B-vaccinatie in Nederland wordt vergroot.

Literatuur

- 1 International Group 1988. Immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1988; i: 875-6.
- 2 Stelling T, Hattum J van, Gast GC de. Hepatitis B-vaccinatie van ziekenhuispersoneel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128; 37: 1753-6.
- 3 Gerety RJ. Hepatitis B transmission between dental or medical workers and patients. *Ann Int Med* 1981; 95; 2: 229-31.
- 4 Gezondheidsraad. Advies inzake hepatitis B. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1983.
- 5 Sekhuis J. De gezondheidsraad verfijnt het selectieproces voor (re)vaccinatie tegen hepatitis B. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 618-20.
- 6 Protection against viral hepatitis. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1990; 39(Feb): 1-26.
- 7 Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F, Zchoval R. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* (lett) 1984; ii: 458.
- 8 Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.
- 9 Wismans PJ, Hattum J van, Mudde GC, Endeman HJ, Poel J, Gast GC de. Is booster injection with hepatitis B vaccine necessary in healthy responders? A study of the immune response. *J Hepatol* 1989; 8: 236-40.
- 10 Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 1988; 24: 377-84.
- 11 Hattum J van, Maikoe T, Poel J, Gast GC de. In vitro anti-HBs production by individual B-cells of responders to hepatitis B vaccination who lost anti-HBs. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, red. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 774-6.
- 12 Wismans PJ, Hattum J van, Stelling T, Poel J, Gast GC de. Effect of supplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination. *Hepatogastroenterology* 1988; 35: 78-9.
- 13 Hattum J van, Bessems JL, Buiurma HJA, Leentvaar-Kuypers A. Beleid ten aanzien van re-vaccinatie en prikaccidenten in de gezondheidszorg bij gedaalde anti-HBs titer na hepatitis B vaccinatie. In: *Virale hepatitis 1990*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, 1990: 56-62.
- 14 Werkgroep Bedrijfsartsen werkzaam in Instellingen voor Gezondheidszorg. Protocol Prikaccidenten. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, 1994.

Summary

HEPATITIS B VACCINATION IN DENTISTRY: SIMPLE AND EFFECTIVE

Key words: Internal medicine – Hepatitis B – Vaccination – Needle stick accidents

All workers in the dental office are at risk for hepatitis B infection. Hepatitis B has a chronic course in 10% of cases and may lead to liver cirrhosis, liver cancer and death.

According to European law, approved in April 1994, employees have to be protected against biological agents in their working environment. The employer has to offer vaccination, free of costs, in case of risk for infection with hepatitis B.

The vaccination scheme consists of three doses. Vaccination is successful if the antibody-titer (anti-HBs) is higher than 100 IU/L. Excellent immune memory is then formed, giving protection for more than 10 years. Testing of anti-HBs or revaccination is not necessary during that period of time. Up to three additional vaccinations should be given if the anti-HBs titer remains below 100 IU/L; if the anti-HBs remains lower than 10 IU/L, there is no protection against hepatitis B. Someone with a titer between 10 and 100 IU/L is protected (if the titer was measured twice), but it is still unknown how long protection will last. Revaccination is recommended if the titer falls below 10 IU/L at any time.

The policy after a needle-stick accident with HBsAg positive material is determined by the question whether a person has ever had an adequate reaction to hepatitis B vaccination (i.e. anti-HBs > 100 IU/L). If this is the case, no action is needed. If not, passive-active vaccination has to be given, by hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and hepatitis B vaccination.