

HEPATITIS B VACCINATIE (PRE)DIALYSE PATIENTEN

- **TIJDSTIP** -bij voorkeur zo vroeg mogelijk in predialyse fase

- **VACCIN**
 - standaard recombinant HB vaccin, dosis 40 µg
 - HBvaxPRO 40 µg/ml
 - Engerix® 20 µg/ml
 - HB-ASO4 (Fendrix®), dosis 20 µg per injectie

- **SCHEMA** -vaccinatie op 0,1,2 en 6 maanden

- **TITERBEPALING** -1-2 maanden na laatste injectie
 - **TITER ≥10 IU/L** -geen verdere injecties noodzakelijk
 - titercontrole à 6 maanden
 - **TITER <10 IU/L** -2 extra injecties met interval van 1 maand

- **Indien TITER NA 6 INJECTIES:**
 - **TITER ≥10 IU/L** -geen verdere injecties noodzakelijk
 - titercontrole à 6 maanden
 - **TITER <10 IU/L** -non-responder. geen verdere vaccinaties zinvol,
 - geen titer controle
 - HBsAg controle à 6 maanden

- **TITERCONTROLE** -iedere 6 maanden
 - **TITER ≥10 IU/L** -geen actie
 - **TITER <10 IU/L** -booster, injectie 40 µg
 - indien titer niet ≥10 IU/l stijgt, booster 1x herhalen

ADVIES INZAKE HEPATITIS B INFECTIEPREVENTIE OP DIALYSEAFDELINGEN

Rood gemarkeerde tekst is de gewijzigde tekst ten opzichte van het protocol uit 2006

Inleiding

Ter preventie van verspreiding van bloedoverdraagbare infecties op dialyseafdelingen dienen strikte algemene hygiënische maatregelen in acht te worden genomen (WIP richtlijn 33 (1)) en dienen alle hemodialyse- en peritoneaaldialyse patiënten tegen hepatitis B te worden gevaccineerd (2).

De aanwezigheid van een hepatitis B positieve patiënt binnen een dialyseafdeling blijft een voortdurend risico voor de andere dialysepatiënten en de hulpverleners (3). Een eenmaal besmette dialysepatiënt blijft meestal levenslang drager. Het bloed van deze patiënt blijft vaak zeer infectieus. De virale titers van HBsAg positieve patiënten (10^{6-9} copies/ml) zijn veel hoger dan die van patiënten met HCV (10^{4-5} copies/ml) of HIV-infectie (10^3 copies/ml). Het hepatitis B virus is zeer stabiel en goed bestand tegen indrogen, zodat bloedresten en ander besmet materiaal buiten het lichaam nog lang infectieus kunnen blijven. Een prikaccident met hepatitis B positief bloed leidt in 30% van de gevallen tot een manifeste hepatitis bij de geprikte (bij HIV in 0,3% van de gevallen).

Hoewel de incidentie van hepatitis B op dialyseafdelingen in Nederland momenteel gering is, is de kans groot dat het aantal hepatitis B positieve patiënten toeneemt door toename van het aantal patiënten van niet-Nederlandse afkomst. In navolging van het WHO advies (1988) is het vanwege dit risico van introductie van hepatitis B ook in hepatitis B negatieve centra aangewezen alle patiënten te vaccineren (4).

Het voorstel om C.A.P.D. patiënten te vaccineren berust op het feit dat een aanzienlijk percentage van de C.A.P.D. patiënten alsnog gedurende kortere tijd of definitief met hemodialyse behandeld moet worden. De meestal plotselinge overgang naar chronische intermitterende hemodialysebehandeling biedt geen tijd voor tijdige immunisatie.

Traditioneel worden hepatitis B positieve patiënten in een gescheiden ruimte met eigen dialyseapparatuur behandeld om transmissie van hepatitis B te voorkomen. Volgens een advies van de Gezondheidsraad (5) is het geïsoleerd behandelen van hepatitis B positieve patiënten niet nodig als strikte hygiënische maatregelen in acht worden genomen (Opinie).

- Er moet voldoende ruimte rond de dialysemachine zijn om overzichtelijk te kunnen werken
- Na iedere dialyse dient de machine te worden gedesinfecteerd zoals voorgeschreven
- Tijdens handelingen moeten handschoenen, neusmondmasker en bril gedragen worden
- Gemeenschappelijk gebruik van instrumenten en materialen moet worden vermeden.

De WIP richtlijn sluit zich bij dit advies aan (1). De kwaliteitscommissie NfN beveelt het geïsoleerd behandelen van hepatitis B positieve patiënten wel aan. Indien deze mogelijkheid niet aanwezig is wordt geadviseerd om hepatitis B positieve patiënten alleen te dialyseren op zaal bij goed gevaccineerde patiënten, met extra aandacht voor het minimaliseren van het risico van overdracht bloedcontact door verpleegkundigen (Opinie). De reden hiervoor is dat het hepatitis B virus zeer infectieus is; de kans dat infectiepreventiemaatregelen niet altijd strikt worden nageleefd is aanwezig. Dat het risico van horizontale overdracht van een bloedoverdraagbare aandoening binnen een dialyseafdeling reëel is, is gebleken door gevallen van hepatitis B (6,7) en van hepatitis C transmissie (8-11).

Deze aanbeveling is conform de Europese richtlijn Hemodialysis Associated Infection die adviseert hepatitis B positieve patiënten in gescheiden ruimten en met eigen dialyse apparatuur te behandelen (Evidence level C = Expert opinion)

NfN protocol hepatitis B vaccinatie 2012,
vervangt vaccinatieprotocol 2006

Vaccin

Recombinant HBV vaccin

- standaard, dosering 40 µg per injectie, i.m. (m. deltoideus)
- met adjuvant, HB-ASO4 (Fendrix®), dosering 20 µg per injectie i.m. (m. deltoideus)

Er is geen duidelijke voorkeur voor één van de vaccins (12-18). Eén studie toont snellere respons op Fendrix® ten opzichte van conventioneel vaccin, maar geen verschil in seroprotectieve titer na 6 maanden(15). Follow-up op deze studie laat een langere seroprotectie zien na 30 maanden(18).

Inmiddels zijn er studies gaande naar nieuw adjuvans HB-ASO2, dat snellere antilichaam respons en hogere piek antilichaamtiter induceert dan HB-ASO4 en langduriger seroprotectie geeft. Echter, evenmin als bij HB-ASO4, is bij HBASO2 bewezen dat de overall seroconversie van hemodialysepatiënten verhoogt ten opzichte van standaard HBvaccin. Ook is er tot nu toe nog geen aanvullende waarde aangetoond bij hemodialysepatiënten die niet responderen op standaardvaccinatie (19).

Vaccinatieschema (20,21)

Wanneer is vastgesteld dat een patiënt HBsAg negatief is en geen antilichamen tegen hepatitis B heeft, dient vaccinatie plaats te vinden.

Vaccinatie moet plaatsvinden op tijdstip 0, vervolgens na 1, 2 en 6 maanden.

1-2 maanden na de laatste injectie wordt een antilichaamtiter bepaald.

Er is sprake van een respons op de vaccinatie wanneer er een anti-HBs titer ≥ 10 IU/l wordt gemeten. Patiënten die na 4 vaccinaties nog een titer < 10 IU/l hebben, krijgen 2 extra vaccininjecties met een interval van een maand.

Patiënten die na 6 injecties nog geen titer ≥ 10 IU/l hebben bereikt zijn non-responders. Verdere vaccinaties hebben dan geen zin.

Voor patiënten met een anti-HBs titer ≥ 10 IU/l dient de titer iedere 6 maanden te worden gecontroleerd. Wanneer deze onder 10 IU/l daalt, wordt een booster gegeven (40 µg standaardvaccin of 20 µg Fendrix®). Indien na één booster de titer niet ≥ 10 IU/l stijgt wordt geadviseerd de booster nog één keer te herhalen (opinie kwaliteitscommissie NfN). Wanneer ook dan geen titer > 10 IU/l wordt bereikt, kunnen verdere pogingen achterwege blijven.

Toelichting

Nierinsufficiënte patiënten hebben een verminderde respons op vaccinatie door algehele suppressie van het immuunsysteem. In vergelijking met personen zonder nierinsufficiëntie die in meer dan 90% reageren op vaccinatie, ontwikkelt slechts tot ongeveer 75% van de dialysepatiënten na vaccinatie antilichamen tegen hepatitis B. De antilichaam titer is lager bij dialysepatiënten en de titer blijft minder goed op een adequaat niveau (22).

Een anti-Hbs titer ≥ 10 IU/l, beschermt tegen hepatitis B. De mate en duur van de bescherming is afhankelijk van de immuunrespons (normale immuunrespons geeft levenslange bescherming bij titer ≥ 10 IU/l). Deze is bij hemodialysepatiënten niet te voorspellen, derhalve dient de titer gecontroleerd te worden (23,24).

Om de antilichaam respons op hepatitis B vaccin bij nierinsufficiënte patiënten te optimaliseren worden de volgende maatregelen aanbevolen:

- geef een vaccinatiedosis van 40 µg standaard vaccin of 20 µg Fendrix®
- dien het vaccin toe in de m. deltoïdeus

NfN protocol hepatitis B vaccinatie 2012,
vervangt vaccinatieprotocol 2006

- geef standaard een extra dosis op tijdstip 2 maanden (d.w.z. in vergelijking met het normale vaccinatieschema van 3 injecties)
- geef 2 extra vaccinaties bij onvoldoende respons (titer < 10 IU/l)
- start het vaccinatieschema zo vroeg mogelijk in de predialysefase, er lijkt een correlatie te bestaan tussen de relatieve antilichaamrespons en de mate van de nierinsufficiëntie (25).
- geef een booster dosis van 40 µg standaard vaccin of 20 µg Fendrix® wanneer de titer <10 IU/liter daalt bij die patiënten die aanvankelijk een antilichaamrespons hebben getoond. Het lijkt niet zinvol meer dan 2x herhaalde booster doses te geven aan patiënten bij wie de titer <10 IU/l blijft (22).
- voor non-responders valt revaccinatie met intradermale toediening van het vaccin te overwegen. **Er zijn kleine studies die een betere effectiviteit tonen van een intradermaal revaccinatieschema in vergelijking met intramusculaire toediening (26-28). Onduidelijk is of dit effect het gevolg is van meerdere injecties (8 keer 5 µg wekelijks intradermaal vs 2 keer 40 µg intramusculair) of van de toedieningsroute (28). Voldoende evidence voor standaard practise ontbreekt vooralsnog.**

Opmerking:

Non-responders na vaccinatie zijn niet beschermd tegen hepatitis B infectie. Het is belangrijk bij deze patiënten wel iedere 6 maanden HBs-antigeen bepaling te verrichten

Referenties:

1. Werkgroep Infectie Preventie. Concept Infectiepreventie bij Hemodialyse. Richtlijn 33. 2006
2. Gezondheidsraad: Commissie Vaccinatie tegen hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B 1996:7-9. ISBN:90-5549-130-6.
3. Köhler H. Hepatitis B immunization in dialysis patients – is it worthwhile? Nephrol Dial Transplant 1994;9:1719-1720.
4. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999;33:356-360.
5. Gezondheidsraad: Commissie Vaccinatie tegen hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B 1996:31. ISBN:90-5549-130-6.
6. Lewis-Ximenez LL, Oliveira JM, Mercadante LA et al. Serological and vaccination profile of hemodialysis patients during an outbreak of hepatitis B virus infection. Nephron 2001;87(1):19-26.
7. Hutin YJ, Goldstein ST, Varma JK et al. An outbreak of hospital-acquired hepatitis B infection among patients receiving chronic hemodialysis. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(11):731-735.
8. Schneeberger PM, Toonen N, Keur I, Hamersvelt HW van. Infection control of hepatitis C in Dutch dialysis centres. Nephrol Dial Transplant 1998;13:3037-3040.
9. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T et al. Nephrol Dial Transplant 1997;12:304-309
10. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. Nephrol Dial Transplant 1996;11 Suppl4:36-38.
11. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C, and the UCL Collaborative Group. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. Kidney Int 1998;53:1022-1025.
12. Boland, G, Beran, J, Lievens, M et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. Vaccine 2004;23(3):316-320.
13. Desombere, I, Van der, WM, Van, DP et al. Immune response of HLA DQ2 positive subjects, vaccinated with HBsAg/AS04, a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. Vaccine 2002;20(19-20):2597-2602.

14. Jacques, P, Moens, G, Desombere, IS et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002;20(31-32):3644-3649.
15. Tong, NK, Beran, J, Kee, SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;6(5): 2298-2303.
16. Levie, K, Gjorup, I, Skinhoj, P et al. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand J Infect Dis* 2002;34(8):610-614.
17. Thoelen, S, De, CN, Tornieporth, N. A prophylactic hepatitis B vaccine with a novel adjuvant system. *Vaccine* 2001;19(17-19):2400-2403.
18. Kong, NC, Beran, J, Kee, SAF et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73(7):856-862.
19. Surquin, M, Tielemans, CL, Kulscar, I. Rapid, enhanced, and persistent protection of patients with renal insufficiency by ASO2v-adjuvanted hepatitis B vaccine. *Kidney Int* 2010; 77:247-255
20. Gezondheidsraad: Commissie Vaccinatie tegen hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B 1996: 24. ISBN:90-5549-130-6.
21. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding: Richtlijn Hepatitis B. <http://www.infectieziekten.info>
22. Buti M, Viladomiu L, Jardi R et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992;12:144-147.
23. LCI/Cib/RIVM. Richtlijn infectieziekten augustus 2011.
24. Chaves, SS, Daniels, D, Cooper, BW et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: Effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine* 2011; 29: 9618-9623
26. Dukes CS, Street AC, Starling JF, Hamilton JD. Hepatitis B vaccination and booster in predialysis patients: a 4-year analysis. *Vaccine* 1993;11:1229-32.
27. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G et al. Intradermal versus intramuscular hepatitis B revaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1204-1211.. Propst T, Propst A, Lhotta K et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1041-1045.
28. Barraclough, KA, Wiggins, KJ, Hawley, CM et al. Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: A prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 95-103

Namens de NfN Kwaliteitscommissie,
Mw dr J Mulder

Contactadres van de kwaliteitscommissie:
a.jorna@nefrovisie.nl