



## Bijlage III Evidence-based literatuuronderzoek hepatitis A

### Literatuursearch

Naar aanleiding van een knelpuntanalyse zijn 3 uitgangsvragen geformuleerd. Gezocht is in Medline en in Embase vanaf 2001 t/m medio 2008, met een aanvulling in 2010.

Naar aanleiding van het project "Landelijke ondersteuning voor bestrijding van hepatitis A mbv sequentieanalyse" zijn enkele aanbevelingen toegevoegd waarvoor u hieronder tevens de onderbouwing vindt. Het project heeft gelopen van 1 juli 2008 tot 1 juli 2010.

### Uitgangsvragen

1. Is er nog plaats voor passieve immunisatie (als post-expositieprofylaxe) buiten de bijzondere groepen?
  - a. Bij contacten, indien het indexgeval bekend is
  - b. Tijdens een epidemie

### Samenvatting literatuur

#### 1.a.

Tabel 1. Vergelijking effectiviteit actieve immunisatie versus passieve immunisatie als postexpositie-profylaxe bij contacten, indien het indexgeval bekend is.

Immunisatie	Bescherming	Tijd toediening na blootstelling	Soort blootstelling	Land
Passief	47-87%	< = 14 dagen	gezinscontacten	Israël
	68-87%	< = 14 dagen	Kamp	VS
	63%	onbekend	gemeenschap	VS
Actief (1)	79% (95% BI = 7-95%) naar aantal huishoudens gekeken 82% (95% BI = 20-96%) naar aantal contacten gekeken 100% effectief in het voorkomen van <b>klinisch</b> hepatitis A	< = 8 dagen na 1 <sup>e</sup> ziektedag patiënt	Gezinscontacten 1-40 jaar	Italië [Saggiocca1999] (randomized trial)
	86% (95% BI = 73-93% indien aanname Ig 90%) 73% (95% BI = 47-86% indien aanname Ig 80%)	< = 14 dagen na 1 <sup>e</sup> ziektedag patiënt	gezinscontacten en contacten in kindercentra 2-40 jaar	Kazakhstan [Victor2007] (randomized, double-blind noninferiority clinical trial)

Bron tabel Crowcroft2001 en onderste data Victor2007 en ACIP2007

Actieve immunisatie is effectief als postexpositie-profylaxe indien gegeven binnen 14 dagen na de eerste ziektedag van het indexgeval. Dit effect is aangetoond in een gepubliceerd gerandomiseerd onderzoek van Saggiocca1999 (cave: grote betrouwbaarheidsintervallen) en van Victor2007.

Het CDC standpunt gebaseerd op onderzoeken gepubliceerd in 1945, 1963, 1968, verwoord in "Prevention of hepatitis A through active and passive immunization. [MMWR1999]" was: passieve immunisatie heeft een effectiviteit van >85 % in het voorkomen van hepatitis, indien gegeven binnen 8 dagen na blootstelling. Het actuele CDC standpunt verwoord in "Update: prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A-virus and in international travelers. ACIP2007" is: passieve en actieve immunisatie geven een vergelijkbare goede bescherming binnen een interval van 14 dagen. De aanbeveling blijft (vanzelfsprekend) om de vaccinatie zo snel mogelijk te verstrekken.

### 1.b.

Tabel 2. Vergelijking effectiviteit actieve immunisatie versus passieve immunisatie als postexpositieprohylaxe, tijdens een epidemie

Immunisatie	Bescherming	Soort outbreak	Land
Passief	89 % (95% BI: 78-95%)	Gemeenschap	VS
Actief	96%	School	Slowakije
	83%	Gemeenschap (< 34 jaar)	VS
	95%	Gemeenschap (< 17 jaar)	Thailand
	0% < 21 dagen na vaccinatie 100 % > 21 dagen na vaccinatie	Epidemie in een religieuze gemeenschap (2-16 jaar)	VS (RCT)

Bron tabel Crowcroft2001

Er is geen gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde trial naar effectiviteit van passieve versus actieve immunisatie bij contacten tijdens een epidemie. Wel is er één RCT die actieve vaccinatie met placebo vergelijkt bij 2-16-jarigen (onderste regel tabel 2). Er is geen goede vergelijking mogelijk tussen actieve versus passieve vaccinatie, omdat de interventies niet experimenteel zijn opgezet of niet worden beschreven. Reductie van incidentie wordt wel geobserveerd. Het stoppen van een epidemie in 'kleine' open gemeenschappen heeft alleen zin als in korte tijd een hoge (80%) vaccinatiegraad bereikt kan worden. [D'Argenio2003].

### Overige overwegingen

Passieve immunisatie biedt onmiddellijke bescherming, maar het effect is van korte duur (afhankelijk van de dosis: 4–12 weken). Ongeveer 12-15 dagen na actieve immunisatie zijn antistoffen aantoonbaar. Het beschermingseffect treedt mogelijk eerder op, voordat met de huidige technieken de antistoffen aantoonbaar zijn. Er blijft een verschil bestaan in de mate en de snelheid van bescherming tussen passieve en actieve vaccinatie. Crowfort2008 rekent het relatieve risico op overlijden voor in een debatartikel uitgaande van een effectiviteit van 80-90% van immunoglobulinen, een secundaire attack-rate van 10-30% en een effectiviteit van 50% van actief vaccin. Het relatief risico op overlijden voor een persoon > 50 jaar na actieve immunisatie wordt geschat op 2,5-5 ten opzichte van vaccineren met immunoglobuline indien gegeven meer dan 1 week na de eerste ziektedag van de indexpatiënt. Dit was echter in 2001, voor de publicatie van de trial van Victor et al die een interval van maximaal 14 dagen vergelijkt. De kern van Crowforts boodschap was de waarschuwing dat immunoglobulinen niet onterecht weggelaten moeten worden in het beleid. De terughoudendheid bij toedienen van humane producten is begrijpelijk, maar verandering in beleid moet worden gebaseerd op evidence en niet op 'perceptie'.

### Aanbeveling

**1.a.**

Passieve en actieve immunisatie geven een vergelijkbare goede bescherming binnen een interval van maximaal 14 dagen na de eerste ziektedag van de index. Voor gezonde personen tussen 12 maanden en 40 jaar wegen de voordelen van actieve vaccinatie als postexpositieprohylaxe op tegen de nadelen van immunoglobulinen indien gegeven binnen uiterlijk 14 dagen. Voor alle overige personen zijn immunoglobulinen geïndiceerd. De immunisatie dient zo snel mogelijk te worden gegeven. Desgewenst kunnen actieve en passieve immunisatie simultaan worden toegediend.

**1.b.**

De effectiviteit van actieve immunisatie lijkt vergelijkbaar met die van passieve immunisatie, indien gegeven om een epidemie te stoppen. De effectiviteit van beide interventies is zeer sterk afhankelijk van de definitie van de risicopopulatie en waarschijnlijk van het percentage dat gevaccineerd wordt. In een goedgedefinieerde populatie zou actief vaccin kunnen worden gegeven ter preventie van secundaire en tertiaire gevallen (voortgaande transmissie doorbreken) en zouden daarnaast immunoglobulinen aan personen met een verhoogd risico op ernstig beloop gegeven kunnen worden.

2. Wat is de eerste ziektedag en de relatie tussen besmettelijkheid en klinische verschijnselen?

**Samenvatting literatuur**

Een hepatitis A-patiënt kan langdurig virus blijven uitscheiden: recent onderzoek heeft aangetoond dat 50% van de patiënten nog een hoge virusuitscheiding heeft op dag 36 en dat de mediane excretieduur 81 dagen is. [Tjon2006] In welke mate deze uitscheiding bijdraagt aan transmissie is echter niet onderzocht.

Het hepatitis A-virus is ook in het bloed aangetoond tijdens de incubatietijd van de ziekte [Bower2000]. De duur van de viremie varieert tussen 22 en 490 dagen, de mediaan in een Nederlandse studie was 42 dagen [Tjon2006] en het gemiddelde in een Amerikaanse studie was 95 dagen [Bower2000]. Ook geprolongeerde viremie kan voorkomen, zoals beschreven werd bij een hivpatiënt [Ida2002]. De betekenis hiervan voor overdracht via bloed is niet geheel bekend, maar transmissie via bloedproducten is mogelijk.

**Overige overwegingen**

De 'Guidance for the Prevention and Control of Hepatitis A Infection' van de Health Protection Agency (UK) [HPA2009] houdt het volgende aan: De besmettelijke periode wordt gedefinieerd vanaf 2 weken voor tot 1 week na start van symptomen. Wering van werk, school of kinderdagverblijf wordt geadviseerd tot 7 dagen na begin van icterus, of tot 7 dagen na start van symptomen indien geen sprake was van icterus.

Er zijn zeer beperkte gegevens over het effect van actieve immunisatie op de virusuitscheiding. Dierenexperimenten hebben aangetoond dat actieve immunisatie de virusuitscheiding kan verminderen, indien gegeven direct na blootstelling [Robertson1994, D'Hondt1995].

In de Nederlandse praktijk wordt sinds jaren een besmettelijke periode aangehouden van circa 1 week voor tot 1 week na de eerste ziektedag. Het toepassen van de huidige aanbevolen maatregelen na melding lijkt voldoende te zijn om transmissie rondom gemelde ziektegevallen tot staan te brengen. [nog niet gepubliceerde data uit sequentie-analyse: slechts de virusstam die in MSM

kringen circuleert, bleef nieuwe ziektegevallen veroorzaken, eenmalig bleef een virusstam waarvan bekend was dat de aanbevolen maatregelen niet werden opgevolgd langere tijd circuleren en ten slotte werden enkele Marokkaanse stammen zeer waarschijnlijk bij herhaling opnieuw geïmporteerd]

### **Aanbeveling**

De eerste ziektedag is de start van de icterus of de start van symptomen indien geen sprake was van icterus. Ondanks de studies die langdurige virusuitscheiding en viremie aantonen blijft de besmettelijke periode waarin personen geweerd kunnen worden ongewijzigd, omdat er geen evidence is dat deze langdurige uitscheiding en viremie bijdraagt tot voortgaande transmissie in Nederland. Integendeel, sequentie-analyse gedurende 2 jaren van bijna alle meldingen in Nederland heeft aangetoond dat vrijwel alle geïntroduceerde virusstammen snel verdwijnen.

Voor het afstaan van bloedproducten dient de bloedbank een eigen beleid te formuleren.

3. Wanneer is testen van contacten zinvol, in hoeverre is testen van asymptomatische personen van belang?

### **Samenvatting literatuur**

De gevonden literatuur is niet direct een antwoord op de gestelde vraag. Diverse uitbraakbeschrijvingen gevonden.

Een Deense case-control studie rondom een te laat gemelde uitbraak in de open populatie, waarbij geen postexpositieprofylaxe werd gegeven. Daarnaast werden speekseltesten op IgG en IgM uitgevoerd bij cases en bij controles. Contact met een case in de naschoolse opvang en in mindere mate contact met een gezinsgenoot van een case in een schoolklas of kinderdagverblijfgroep bleken risicofactoren voor HAV. De serosurvey via speeksel bracht voor iedere gemelde patiënt bijna 1 extra infectie aan het licht onder gezinscontacten.

[Gervelmeyer2005] Dit is een uitbraak waarbij door late melding geen immunisaties van contacten hadden plaatsgevonden. Indien dit wel was gebeurd is de vraag hoeveel de extra ontdekte infecties in de huishoudens zouden hebben bijgedragen aan voortgaande transmissie. De naschoolse opvang als grootste risicofactor werd verklaard door het samengaan van verschillende leeftijdsgroepen en minder toiletten.

### **Overige overwegingen**

Screenen van contacten voorafgaand aan vaccinatie is waarschijnlijk kosteneffectief als:

Kosten van screenen (incl labkosten en consult) 1/3 van de kosten van een vaccinatieserie zijn en de prevalentie in de populatie waaruit de persoon komt >33% is [Fiore2006].

Een rekenvoorbeeld: de CTG tarieven in NL anno 2010 zijn €13,70 voor IgG antistofbepaling en €19,37 voor HAV IgM bepaling (totaal testkosten excl. orderkosten) en voor orderkosten €15,62. Een huisartsconsult bedraagt €9,00. Totaalkosten IgG bepaling komt neer op €38,32.

De tarieven anno 2010 voor 2 vaccinaties met Havrix junior of 1440 inclusief (junior) consult en een herhaalconsult variëren per vaccinatiecentrum en bedroegen bij GGD ZHW €72 resp. €97, maar kunnen ook meer bedragen. Bij Prikpunt: €95 resp. €122,50, Limburgse vaccinatiecentra: €83 resp. €123,15 en KLM: €98,20 resp. €137,80.

70% van de personen in ontwikkelde landen geboren voor 1950 hebben hepatitis A doorgemaakt. Een nog hoger percentage van personen geboren in ontwikkelingslanden (en voor sommige landen indien geboren voor 1970) hebben hepatitis A doorgemaakt. Voor deze twee groepen is screening dus

kosteneffectief, echter: de Britse richtlijnen van de PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation van 2001 stellen dat testen voor postexpositieprofylaxe een onacceptabele delay teweeg brengt [Crowcroft2001].

Kinderen zijn het vaakst asymptomatisch. De aanname is dat zij bijdragen aan onzichtbare transmissie. Screening van kinderen kan de verspreiding van een cluster in kaart brengen, vooral indien meerdere kindercentra aan elkaar gerelateerd zijn, en daarmee de kring van te vaccineren personen helpen bepalen. Screenen van de serostatus van kinderen is echter invasief en dat maakt de haalbaarheid van een dergelijke actie gering. Screenen d.m.v. PCR op feces is minder invasief, maar kostbaar. Screening d.m.v. speekseltesten zou zeer goed haalbaar zijn, maar is geen beschikbare noch gevalideerde test.

### **Aanbeveling**

Indien een persoon is geboren voor 1950 of indien een persoon uit een ontwikkelingsland afkomstig is (zie ook LCR protocol), kan bepaling van beschermende antistoffen voorafgaand aan vaccinatie voor een volwassene kosteneffectief zijn. Het mag echter niet ten koste gaan van de snelheid van postexpositieprofylaxe en is daarom in de meeste gevallen niet aan te bevelen.

Indien in het kader van bron- en contactonderzoek zowel IgG als IgM antistoffen bepaald worden, liggen de verhoudingen minder gunstig. Echter, in dat geval zijn de 'extra' kosten voor IgM bepaling mogelijk te verantwoorden door de noodzaak van brononderzoek. De antistofbepaling zal vlak voor of op hetzelfde moment als vaccinatie moeten plaatsvinden, omdat vaccinatie tevens IgM respons kan induceren. Ook PCR behoort in het kader van brononderzoek tot de mogelijkheden, maar is nog relatief duur. Indien er een noodzaak in de uitbraakbestrijding bestaat zou dit uit het OGZ-diagnostiekbudget bekostigd kunnen worden.

Afgewogen moet worden of de (mogelijke) epidemiologische relatie van enkele ziektegevallen voldoende onderbouwing biedt om breed vaccin aan te bieden aan kindercentrumbezoekers en hun huishoudens. Indien de epidemiologische gegevens onvoldoende onderbouwing bieden moet men afwegen welke diagnostiek ondersteunend kan zijn. Sequentie-analyse van de ziektegevallen kan al een aanwijzing geven over de waarschijnlijkheid van onderlinge relatie en dus over onzichtbare transmissie. Is ook dit niet voorhanden, dan zou screening van contacten tot de overwegingen kunnen behoren.

4. Wanneer is aanvullend onderzoek naar een voedselbron zinvol?

### **Samenvatting literatuur**

Indien een cluster of een verheffing van hepatitis A-meldingen identieke sequenties laat zien in de typering van de patiëntensera is voedsel een potentiële bron. [Pettrignani2010, Pettrignani2013 submitted]

### **Overige overwegingen**

Een verdenking van een voedselbron kan in Nederland bij de NVWA worden gemeld, waarop zij monsters kunnen verzamelen, testen en een tracering kunnen uitvoeren naar de herkomst van het verdachte product. Voedseltracering kan in Europa via een netwerk van voedsel- en warenautoriteiten worden opgepakt. Zodoende kan het zinvol zijn een verdenking van een voedselbron in een ander Europees land tevens bij de NVWA te melden.

In samenspraak met de afdelingen EPI, IDS en LCI-preventie en bestrijding van het C1b en met de NVWA is een standaard speurvragenlijst opgesteld om toe te

passen in die gevallen waarbij een voedselbron of voedselbereider als bron in Nederland of Europa niet kan worden uitgesloten.

### **Aanbeveling**

Brononderzoek naar voedsel of een voedselbereider is zinvol indien er een cluster of een verheffing van meldingen gesignaleerd wordt, waarbij de bron onbekend is, de infectie in Nederland of niet-endemisch land moet zijn opgelopen en waarbij transmissie in MSM kringen of via contact met bekende hepatitis A patiënten onwaarschijnlijk is.

### **Literatuur**

Sagliocca, L., P. Amoroso, et al. (1999). "Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial." Lancet **353**(9159): 1136-1139.

Victor, J. C., A. S. Monto, et al. (2007). "Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis." N Engl J Med **357**(17): 1685-1694.

Crowcroft, N. S., B. Walsh, et al. (2001). "Guidelines for the control of hepatitis A virus infection." Commun Dis Public Health **4**(3): 213-227.

(2007). "Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **56**(41): 1080-1084.

(1999). "Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR Recomm Rep **48**(RR-12): 1-37.

D'Argenio, P., B. Adamo, et al. (2003). "The role of vaccine in controlling hepatitis A epidemics." Vaccine **21**(19-20): 2246-2249.

Crowcroft, N. S. (2008). "Protecting contacts of hepatitis A: what's the difference between vaccine and human normal immunoglobulin?" Epidemiol Infect **136**(1): 10-13.

Tjon, G. M., R. A. Coutinho, et al. (2006). "High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients." J Med Virol **78**(11): 1398-1405.

Bower, W. A., O. V. Nainan, et al. (2000). "Duration of viremia in hepatitis A virus infection." J Infect Dis **182**(1): 12-17.

Ida, S., N. Tachikawa, et al. (2002). "Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection." Clin Infect Dis **34**(3): 379-385.

Health Protection Agency (HPA). Guidance for the prevention and control of hepatitis A infection. 8 Dec 2009; version 1.1. <http://www.hpa.org.uk/>

Robertson, B. H., E. H. D'Hondt, et al. (1994). "Effect of postexposure vaccination in a chimpanzee model of hepatitis A virus infection." J Med Virol **43**(3): 249-251.

D'Hondt, E., R. H. Purcell, et al. (1995). "Efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine in pre- and postexposure conditions in marmosets." J Infect Dis **171** **Suppl 1**: S40-43.

Gervelmeyer, A., M. S. Nielsen, et al. (2006). "An outbreak of hepatitis A among children and adults in Denmark, August 2002 to February 2003." Epidemiol Infect **134**(3): 485-491.

Fiore, A. E., A. Wasley, et al. (2006). "Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR Recomm Rep **55**(RR-7): 1-23.

Protocollen Landelijk Centrum Reizigersadviesing (LCR). [www.lcr.nl](http://www.lcr.nl)

Petrignani, M., M. Harms, et al. (2010). "Update: a food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010." Euro Surveill **15**(20).

Petrignani, M., L. Verhoef, et al. (2013). "Enhanced surveillance reveals under-diagnosis of foodborne hepatitis A." Submitted.