



# Hepatitis B Richtlijn



## Samenvatting

**Verwekker:** hepatitis B-virus (DNA-virus)

**Besmettingsweg:** via besmette lichaamsvloeistoffen, via beschadigde huid en intacte slijmvliezen (spatten in oogslimvlies). Verticaal/perinataal en horizontaal (binnen gezin/instelling seksueel, parenteraal)

**Incubatietijd:** 4 weken tot 6 maanden (meestal 2-3 maanden).

**Besmettelijke periode:** ca 6 weken vóór klachten tot het verdwijnen van HBsAg/seroconversie naar anti-HBs. Chronisch geïnfecteerden (HBsAg-dragerschap).

**Maatregelen:** bron- en contactopsporing. Voorlichting; immunisatie van contacten.

**Symptomen:** afhankelijk van leeftijd. Vaak geen of aspecifiek (koorts, moe, 'griep'), soms icterus. Chronisch dragerschap kans op levercirrose of -carcinoom.

**Overig:** Hepatitis B-vaccinatie RVP (2011). Ook vaccinatie op indicatie (bijv. prikaccidenten).

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI en goedgekeurd GR: 2008

Wijzigingen:

- Juli 2017: verduidelijking dosering (passieve immunisatie zuigeling) in onderdeel 'Zwangerschap'
- Augustus 2015: 4-6 weken aangepast naar 4-8 weken waarop titer anti-HBs bepaald kan worden. Dit n.a.v. afspraken door de vaccinatiecommissie.
- Januari 2015: informatie over overdracht via speeksel geactualiseerd n.a.v. nieuwe literatuur.
- Mei 2013: Bijlage met het beleid van Sanquin en de gevolgen voor de GGD beschreven.
- Januari 2013: aanpassing van de meldingsplicht van hepatitis B en wijzigingen in programma PSIE en RVP.
- Juni 2012: Sinds 1 januari 2012 zijn de druggebruikers geen risicogroep meer binnen het programma en hebben zij geen recht meer op een gratis HBV-vaccin. Daarnaast is de DJI per 1 januari 2012 gestopt met de uitvoering van het programma.
- Augustus 2011: toegevoegd: voor alle zuigelingen wordt een algemene vaccinatie tegen hepatitis B in het RVP opgenomen (geldt voor alle kinderen die op of na 1 augustus 2011 geboren zijn).

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Het hepatitis B-virus (HBV) is een DNA-virus behorend tot de familie van hepadna-viridae waarvan HBV het enige virus is dat bij de mens voorkomt. Er bestaat geen verwantschap met andere hepatotrope virussen zoals het hepatitis A-virus en hepatitis C-virus. Aanverwante hepadna-virussen komen voor bij eenden, bosmarmotten en andere dieren. Apen-hepadna-virussen zijn nauw verwant aan HBV en mogelijk zowel infectieus als pathogeen voor de mens. Het complete virion (Dane-partikel) is 42 nm groot. Het bestaat uit een envelope waarop het

hepatitis B-surface antigeen (HBsAg) zich bevindt en een core (nucleocapside) met het hepatitis B-core antigeen (HBcAg) en het HBe-antigeen (HBeAg). HBV kan geclassificeerd worden in negen serologische subtypes van HBsAg. Tevens kan HBV opgedeeld worden in ten minste acht genetische groepen (genotypes A tot en met H). Er zijn drie soorten mutanten relevant voor behandeling of bestrijding: immuun-escape-HBsAg-mutanten, precore en core promotor mutanten die HBeAg-synthese verminderen, en mutaties die leiden tot resistentie voor antivirale middelen (behandel-escape-mutanten) (Viral Hepatitis Prevention Board 2004).

## Pathogenese

Na binnenkomst verspreidt het HBV zich via het bloed door het lichaam. Door aanhechting aan specifieke receptoren wordt het virus opgenomen in de levercel maar beschadigt deze niet. De immunologische reactie van de immuuncompetente gastheer op aanwezigheid van het HBV bepaalt het klinische beeld. Cellen die virusantigenen bevatten, worden door humorale en cellulaire processen van het immuunsysteem opgeruimd. Als gevolg van een sterke afweerreactie in de acute fase kan een acute icterische hepatitis ontstaan. Bij een adequate afweerreactie wordt het virus geklaard. Bij een inadequade afweerreactie kan een chronische infectie ontstaan. Bij een chronische infectie zijn drie fasen te onderscheiden (Lok 2002):

- Fase 1: immuuntolerante fase waarbij vooral sprake is van een lage immuunrespons van het lichaam tegen het virus (circulatie van HBsAg, HBeAg en een hoge HBV-DNA-spiegel in het bloed, serum transaminasen (ALAT) niet verhoogd).
- Fase 2: immuno-actieve fase waarbij de immuunrespons toeneemt en er ontsteking van de lever volgt (afname in HBV-DNA-spiegel, ALAT stijgt). Deze fase kan eindigen met een seroconversie van HBeAg naar anti-HBe, wat gepaard gaat met een afname in virusreproductie en normalisering van ALAT.
- Fase 3: inactieve fase waarbij HBV-DNA-spiegel laag is en waarbij sprake is van HBeAg-seroconversie (en ALAT niet verhoogd). Uiteindelijk kan ook HBsAg seroconverteren naar anti-HBs. De infectie is dan geklaard. Als dit niet gebeurt en er sprake is van persistente aanwezigheid van HBV, kan door beschadiging van de levercellen levercirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC) ontstaan. De oncogenese is multifactorieel. HBV-DNA integreert in het DNA van de levercel en kan de regulering van de celdeling verstoren. Daarnaast spelen indirect het chronisch effect van necrose, ontsteking en regeneratie van levercellen ook een rol bij het ontstaan van HCC.

## Ziekteverschijnselen

Afhankelijk van leeftijd, geslacht en immuunstatus ontstaan de volgende verschijningsvormen van HBV-infectie:

Acute subklinische HBV-infectie: bij ongeveer 90% van de kinderen en 60% van de volwassenen verloopt een acute infectie zonder specifieke klachten of verschijnselen (McMahon 1985).

Acute symptomatische HBV-infectie: treedt op bij ongeveer 10% van de kinderen en 40% van de volwassenen met acute HBV-infectie (McMahon 85). Prodromale fase van enkele weken met moeheid, 'griep', slechte eetlust, misselijkheid (soms met braken), buikklachten, soms koorts en soms gewrichtsklachten. Dit wordt in een aantal gevallen gevolgd door een icterische fase gedurende 2 tot 6 weken met specifieke verschijnselen zoals icterus (geelzucht), donkere urine en stopverfkleurige ontlasting. Bij kinderen is het beloop meestal korter en milder dan bij volwassenen. Tijdens de 2 tot 12 weken durende reconvalescentieperiode verdwijnen de klachten weer. De totale duur van de ziekte is enkele weken tot niet meer dan 6 maanden. Bij een klinisch manifeste acute HBV-infectie is de mortaliteit  $\pm 0,1\%$  (fulminante hepati-tis) (Pappas 95). Bij een icterisch beloop (sterke immuunreactie en leverschade) treedt in 90-95% van de

gevallen genezing op zonder dragerschap.

Chronische HBV-infectie: men spreekt van chronisch dragerschap indien HBsAg langer dan 6 maanden in het serum aantoonbaar blijft. HBeAg-seroconversie naar anti-HBe is de sleutelgebeurtenis in het beloop van chronische hepatitis B die het risico op leverfalen en HCC grotendeels reduceert doordat het merendeel van de patiënten in de inactieve fase komt. Het risico op het ontwikkelen van een chronische HBV-infectie varieert van 90% bij de pasgeborenen, 25% tot 30% bij kinderen onder de 5 jaar tot minder dan 5% bij volwassenen (Lok 2007). Naast leeftijd zijn er ook andere factoren die het risico vergroten op het ontstaan van chronisch dragerschap, namelijk mannelijk geslacht, trisomie 21 (downsyndroom) en cellulaire immuundeficiënties. Een chronische HBV-infectie heeft een gevarieerd scala aan ziekteverschijnselen en beloopsvormen:

- Fase 1 (immuuntolerante fase): vrijwel altijd zonder klachten en kan jaren blijven bestaan.
- Fase 2 (immuno-actieve fase): periodiek milde tot zeer ernstige verschijnselen variërend van vermoeidheid tot kenmerkende hepatitisklachten.
- Fase 3 (inactieve fase): meestal zonder klachten maar kan perioden van reactivatie bevatten (soms aangeduid als fase 4) met klachten passend bij acute hepatitis. Jaarlijks seroconverteert 5-10% van de HBeAg-positieven spontaan naar anti-HBe-positiviteit (Ganem 2004). Van de HBsAg-positieven seroconverteert jaarlijks 1% van de volwassenen en 0.5-0.8% van de kinderen spontaan naar anti-HBs-positiviteit (McMahon 2001).

Soms kan een patiënt een fulminante hepatitis hebben, terwijl hij/zij toch HBeAg-negatief is (bij HBV-precure mutant) (Omata 1991).

## **Ziekteverschijnselen zwangere en pasgeborene**

### **Zwangere**

Chronisch: Als bij een zwangerschapsscreening een positieve HBsAg wordt gevonden, betreft dit meestal een chronische HBV-infectie. Bij chronische infectie zijn vaak geen symptomen. |

Acuut: Acute HBV-infectie bij zwangeren in het eerste en tweede trimester verloopt op gelijke wijze als buiten de zwangerschap. In het derde trimester is een ernstiger beloop beschreven. Over een verhoogde frequentie van partus prematurus lopen de meningen uiteen.

### **Pasgeborene**

Bij HBV-geïnfecteerde pasgeborenen ontstaat bij  $\pm$  4% klinische symptomen. In zeldzame gevallen ( $\pm$  0,4%) treedt een fulminante hepatitis op rond de 3e levensmaand met vaak een fatale afloop. In verreweg de meeste geïnfecteerde neonaten ontstaat een HBsAg-dragerschap. Indien onbehandeld overlijdt 30-35% van de chronische dragers tussen het 20e en 60e levensjaar aan de gevolgen van cirrose of HCC.

## **Incubatieperiode**

4 weken tot 6 maanden (meestal 2 tot 3 maanden).

De variatie is afhankelijk van de hoeveelheid virus in het inoculum, de besmettingsweg en gastheerfactoren zoals de immuniteit van de gastheer.

## **Natuurlijke immuniteit**

Indien na een infectie een HBsAg-seroconversie optreedt (vorming van anti-HBs en verdwijnen

van HBsAg) is er sprake van levenslange immuniteit. Als echter de immuniteit onderdrukt wordt (bijvoorbeeld bij chemotherapie of beenmergtransplantatie) blijft reactivatie mogelijk. Na een volledige en geslaagde actieve immunisatie (anti-HBs 10 IE/l) is er langdurige en waarschijnlijk zelfs levenslange bescherming tegen ziekte en dragerschap (zie [Immunisatie](#))-.

## Reservoir

De mens.

## Besmettingsweg

### Porte de sortie

Overdracht is bewezen via:

- bloed
- transplantatieweefsel
- sperma
- vaginaalvocht.

HBV is daarnaast ook met PCR aangetoond in lichaamsvloeistoffen zoals:

- speeksel
- zweet
- tranen
- moedermelk
- urine
- feces.

Bij een zeer hoge viral load in het serum ( $>10^7$ ) kan speeksel een dermate hoge HBV-viral load hebben dat het (theoretisch) in incidentele gevallen een rol kan spelen bij de overdracht van hepatitis B (van der Eijck 2005, Kidd-Ljunggren 2006, Heiberg 2010). Echter wordt in de Nederlandse praktijk verondersteld dat dit risico klein is. Speeksel vermengd met bloed (beten, tandvleeslaesies) leidt vaker tot transmissie. Van het gezamenlijk gebruik van bijvoorbeeld kopjes en bestek is niet aangetoond dat dit leidt tot overdracht. In voorlichtingssituaties kan als besmettingsbron 'bloed of zichtbaar met bloed verontreinigde lichaamsvloeistoffen, sperma en andere genitale vloeistoffen' genoemd worden.

### Porte d'entrée

Besmetting vindt plaats door contact met besmette lichaamsvloeistoffen. Het virus dringt binnen via de beschadigde huid en intacte slijmvliezen (inclusief spatten in oog-slijmvlies).

## Horizontale transmissie

1. Bij gezinscontacten en binnen instellingen (Davis 1989, Shapiro 1989)

Overdracht binnen het gezin is mogelijk via gemeenschappelijk gebruik van tandenborstels of scheermesjes. Ook andere situaties, waarbij vaak onopgemerkt bloed-bloedcontact plaatsvindt, dragen bij aan overdracht binnen een leefgemeenschap. De kans op overdracht is afhankelijk van het aantal HBV-dragers, de mate van viremie van de drager(s), de duur van de blootstelling en de hygiënemaatregelen in de leefgemeenschap.

Binnen instellingen voor verstandelijk beperkten kan de prevalentie van dragerschap hoog zijn (vooral bij personen met het downsyndroom). Verhoogde transmissiekans daar is het gevolg van de bovengenoemde transmissieroutes in combinatie met specifieke omgangsvormen (bijten,

kwijlen, automutilatie, seks).

## 2. Seksuele transmissie

Seksuele transmissie is het gevolg van het contact tussen fragiele mucosale membranen en besmettelijke lichaamsvloeistoffen zoals (menstruatie)bloed, voorvocht, sperma en andere genitale vloeistoffen. Bij onbeschermd vaginaal-genitaal contact kan transmissie plaatsvinden van zowel vrouw naar man als van man naar vrouw. Orale seks (pijpen, beffen, kontlikken) leidt alleen tot overdracht indien hierbij besmettelijke lichaamsvloeistoffen zijn betrokken, dit kan ook voorvocht zijn. Het gezamenlijke gebruik van speeltjes (dildo's) en seksuele technieken waarbij mogelijk bloed vrijkomt (bijvoorbeeld SM of bondage), kunnen ook een risico zijn voor de overdracht van HBV.

## 3. Parenterale transmissie

In de gezondheidszorg is overdracht mogelijk via besmette instrumenten (naalden, spuiten, mogelijk ook endoscopen en dergelijke), besmette donorproducten (bloedproducten, donorweefsel, donorsperma) of contact met bloederige vloeistoffen (Morris 2006). Bij intraveneuze druggebruikers is overdracht mogelijk via gemeenschappelijk gebruik van spuitmateriaal (naalden, spuiten). Parenterale transmissie is ook mogelijk via tatoeage, piercing, acupunctuur en andere technieken die de intacte huid doorboren. Ook bijtverwondingen kunnen tot transmissie van HBV leiden. De besmettingskans na een prikaccident met een besmette holle naald wordt geschat op 22-31% als daarbij het bloed zowel HBsAg- als HBeAg-positief is en 1-6% als het bloed alleen HBsAg-positief is (zie ook de Landelijke Richtlijn Prikaccidenten) (CDC 2001).

## **Besmettingsweg (zwangerschap, lactatie)**

### **Perinatale transmissie**

Overdracht van moeder naar kind voor of tijdens de geboorte wordt ook wel verticale transmissie genoemd. Overdracht vindt plaats als de moeder zelf drager is van het virus of acuut HBV-infectie doormaakt tijdens haar zwangerschap. Op welk tijdstip de besmetting van moeder op kind plaatsvindt, is nog niet met zekerheid vast te stellen, maar over het algemeen neemt men aan dat dit tijdens de partus gebeurt door maternofetale transfusie en bloed-slijmvliescontact. Intra-uteriene transmissie komt slechts in een klein aantal gevallen voor (Xu 2002, Ohto 1987). Bij zwangere draagsters is het risico op HBV-transmissie naar hun kind sterk afhankelijk van de viral load (HBV-DNA-concentratie), waarvoor het HBeAg een redelijke marker is. De waarschijnlijkheid dat een kind een chronische HBV-infectie ontwikkelt is 70-90% wanneer de moeder HBeAg-positief is. Als de moeder anti-HBe-positief is, is deze kans 10-15% (Geelen 2006).

### **Horizontale transmissie**

Kinderen kunnen ook na de geboorte geïnfecteerd raken bij onopgemerkt bloed-bloedcontact met hun HBsAg-positieve moeder of andere HBsAg-positieve gezinsleden. HBV-DNA wordt gevonden in moedermelk maar of dit leidt tot infectie is tot nu toe niet aangetoond (Beasley 1975, Beasley 1977, WHO 1996).

## **Diagnostiek**

### **Diagnostiek**

Zie ook [Diagnostisch vademecum hepatitis B](#).

Diagnostiek berust op het aantonen van antigenen en antistoffen tegen HBV in serum door middel van ELISA-technieken. Meestal is 4 tot 8 weken na de besmetting HBsAg en vervolgens

HBeAg aantoonbaar.

Vervolgens komt de antistofvorming tegen HBcAg (anti-HBc) op gang: eerst IgM-anti-HBc, later IgG-anti-HBc. Een hoge IgM-anti-HBc kenmerkt een recente acute infectie (of opvlamming bij een chronische infectie). Bij het merendeel van de patiënten komt vervolgens ook de antistofvorming tegen HBeAg (anti-HBe) en als laatste tegen HBsAg (anti-HBs) op gang (na enkele weken tot maanden). Indien HBsAg volledig is verdwenen en anti-HBs aantoonbaar is, wordt de patiënt als genezen en levenslang immuun beschouwd. Indien chronische infectie ontstaat, blijft HBsAg aanwezig in combinatie met HBeAg of anti-HBe en in afwezigheid van anti-HBs. Virusrepletie is aantoonbaar met het bepalen van HBV-DNA. In [bijlage 4](#) is een opsomming van de HBV-markers opgenomen met een korte beschrijving van de toepasbaarheid bij de diagnostiek. Tevens is een aantal testsituaties beschreven.

## Diagnostiek bij zwangeren en zuigelingen

### Zwangere

De verloskundige hulpverlener biedt iedere zwangere een screening op hepatitis B aan als onderdeel van de PSIE-screening (prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisaties) in het eerste trimester. Bij een positief testresultaat wordt direct door het laboratorium aanvullend onderzoek (anti-HBc, HBeAg, anti-HBe) uitgevoerd op hetzelfde monster.

### Zuigeling van HBsAg-positieve moeders

Ter evaluatie van de postexpositiebehandeling verwijst de JGZ de ouders voor serologisch onderzoek naar de huisarts. Dit onderzoek betreft een HBsAg- en anti-HBs-bepaling en vindt 4-8 weken na de laatste vaccinatie plaats.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op ernstig beloop

- Bij chronische actieve hepatitis B (HBeAg-positief en verhoogde ALAT) ontstaat bij 15-25% van de patiënten na 5 tot 25 jaar levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom (HCC: incidentie circa 1:1000 HBV-dragers/jaar) (Ikeda 1998).
- Gelijktijdige infectie met HBV en hepatitis D-virus (HDV, ook wel delta-antigeen genoemd) leidt vaker tot fulminante hepatitis dan alleen infectie met HBV.

### Verhoogde kans op infectie

- Pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders
- Mensen die in de gezinssituatie, beroepsmatig, door seksueel risicogedrag of door reisgedrag in contact komen met HBsAg-positieve personen.

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Wereldwijd, met grote geografische verschillen. Naar schatting zijn er 350 miljoen dragers en bedraagt de mortaliteit ongeveer 1,2 miljoen per jaar (Lavanchy 2005).

Overzicht endemische gebieden en voornaamste transmissieroutes (bewerkt naar Margolis 1997).

	laag endemisch	intermediair	hoog endemisch
Prevalentie			

	laag endemisch	intermediair	hoog endemisch
Chronische infectie (HbsAg, prevalentie)	< 2%	2-8%	> 8%
Infectie ooit doorgemaakt (anti-HBc, prevalentie)	4-15%	16-55%	40-90%
<b>Infectie opgelopen in levensfase in procenten</b>			
Perinatale infectie (geschat percentage van het totaal aantal infecties bij kinderen tot 1 jaar)	< 10%	10-60%	> 20%
Infectie bij jonge kinderen (geschat percentage van het totaal aantal infecties bij kinderen van 1 tot 5 jaar)	< 10%	10-60%	> 60%
Infectie bij adolescenten en volwassenen	70-90%	20-50%	10-20%

### Voorkomen HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (HBeAg-precure mutant) wereldwijd

Zie afbeelding (bron: [CDC](#) 2010).



### Voorkomen in Nederland Prevalentie

Uit serologisch onderzoek (PIENTER-project 1995-1996, RIVM) is gebleken dat 2,1% van de algemene Nederlandse bevolking ooit een hepatitis B-infectie heeft doorgemaakt. De geschatte prevalentie van dragerschap van HBsAg in de algemene populatie bedroeg 0,2%. Het is

aannemelijk dat dit een onderschatting is omdat de deelname van hoogrisicogroepen aan het PIENTER-project beperkt was. In de Amsterdamse populatie is de HBsAg-prevalentie in 2004 geschat op 0,41%. Van de eerste generatie immigranten was de prevalentie bij de Turkse bevolking het hoogst (4,8%). MSM hadden een prevalentie van 2,3% (Baaten 2007). In een studie is berekend dat in 2007 in Nederland ruim 50.000 chronisch geïnfekteerden woonden. De HBsAg-prevalentie onder de Nederlandse bevolking was volgens deze studie 0,32% (Marchall 2007). De totale prevalentie van HBsAg-dragerschap onder zwangere vrouwen bedroeg in 2003 circa 0,4% met uitgesproken verschillen naar land van herkomst (van der Ploeg 2006).

## Incidentie

In 2006 werden in Nederland 240 gevallen van acute hepatitis B aangegeven (1,5 per 100.000 inwoners). De hoogste incidentie werd waargenomen in Amsterdam (3,9) en Rotterdam (3,6). In 2006 was de mediane leeftijd waarop de diagnose acute hepatitis B werd gesteld 41 jaar voor mannen en 31 jaar voor vrouwen. Onbeschermd seksueel contact was de belangrijkste risicofactor voor een acute HBV-infectie (66% van de gevallen, waarvan de helft mannelijk homoseksueel contact). Bij 10% van de infecties werd een andere bron gevonden. Bij 25% was de transmissieroute onbekend (Koedijk 2007). Uit onderzoek bleek dat 60% van de infecties door heteroseksueel contact waren opgelopen via een partner afkomstig van buiten Nederland (Veldhuijzen 05).

In Nederland zijn genotypen A tot en met G beschreven. In een studie uit 2004 blijkt genotype A het meest voorkomende genotype (64%, meest prevalent in Noord-Europa en Noord-Amerika). Genotype A wordt vooral gevonden bij mannen die seks hebben met mannen. Na genotype A is genotype D het meest voorkomend in Nederland (21%, meest prevalent in de mediterrane regio, Midden-Oosten en India) (van Houdt 2007).

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van Hepatitis B in Nederland:

- [Hepatitis B](#) (RIVM.nl).

## Voorkomen HBV onder zwangeren in Nederland

In Nederland is perinatale en horizontale overdracht vooral van belang bij bevolkingsgroepen die oorspronkelijk afkomstig zijn uit gebieden waar HBV vaak voorkomt. In het kader van de zwangerschapsscreening wordt jaarlijks meer dan 90% van de populatie zwangere vrouwen onderzocht. De HBsAg-prevalentie bedraagt 0,4% (van de geregistreerde zwangeren) met een grote spreiding (van der Ploeg 2006). Op basis hiervan is berekend dat jaarlijks minstens 740-880 kinderen geboren worden uit een HBsAg-positieve moeder. Waarschijnlijk gaat het echter om circa 1000 kinderen, omdat niet alle zwangeren in de registratie zijn opgenomen (Geelen 2006). Zonder vaccinatieprogramma zou dit leiden tot ongeveer 300 infecties en ongeveer 270 gevallen van dragerschap door verticale overdracht.

## Preventie

### Immunisatie

- Voor het beleid betreffende besmettingsaccidenten zie ook de '[Landelijke Richtlijn Prikaccidenten](#)'.
- Voor het beleid betreffende seksaccidenten zie ook het draaiboek '[Seksaccidenten](#)'.
- Voor het beleid betreffende pasgeborene van HBsAg-positieve moeder zie ook het draaiboek '[Prenatale Screening op Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie](#)'.
- Voor het beleid van reizigers zie ook het protocol voor [hepatitis B](#) van de LCR.
- Voor het beleid in het kader van het [RVP](#) zie ook de Richtlijn RVP en Uitvoeringsregels RVP.
- Voor vaccinaties buiten het RVP: zie [Informatie voor professionals hepatitis B-vaccinatie](#)



## Actieve immunisatie

- Samenstelling vaccins
- Indicaties
- Contra-indicaties
- Bijwerkingen
- Interacties
- Doseringsschema
- Bescherming en beschermingsduur
- Risicogroepen
- Vaccinatieprogramma's

## Samenstelling vaccins

Vaccinatie is mogelijk met subunit vaccins (HBs-antigeen) geproduceerd door middel van recombinante DNA-technieken. Op de Nederlandse markt zijn verschillende hepatitis B-vaccins verkrijgbaar voor de algemene bevolking.

De vaccins die in Nederland tegen Hepatitis B-infectie worden gebruikt, zijn vrij van thiomersal: HBvaxPRO (Sanofi Pasteur MSD NV), Fendrix, Engerix-B (GlaxoSmithKline BV), de combinatievaccins HAV/HBV (Twinrix en Ambirix, GlaxoSmithKline BV) en het gecombineerde vaccin, DTP-Hib-HepB, wat in het RVP wordt gebruikt (Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline BV). De vaccins kunnen door elkaar gebruikt worden (Seto 1999).

## Indicaties

- Voor alle kinderen tot 18 jaar is vaccinatie tegen hepatitis B in het RVP opgenomen.
- Alle personen met een verhoogd risico voor wie een vaccinatieprogramma is ontwikkeld (zie desbetreffende richtlijnen)
- Alle personen die beroepsmatig risico lopen
- Contacten van HBsAg-positieve personen
- Ieder persoon die om een HBV-vaccinatie vraagt en bereid is om het zelf te betalen. Zie [Informatie voor professionals hepatitis B-vaccinatie](#).

## Contra-indicaties

Er zijn geen specifieke contra-indicaties. Zie voor de volledige contra-indicaties de bijsluiters van de vaccins.

## Bijwerkingen

Geen specifieke bijwerkingen. Zie voor de volledige bijwerkingen de bijsluiters van de vaccins. Daarnaast zijn bij de veiligheidsbewaking van het RVP (bestaand vanaf 1962) nog nooit gevallen van ernstige overgevoeligheidsreacties na RVP-vaccins gemeld.

In 1997 werd in Frankrijk gesuggereerd dat er een associatie zou kunnen zijn tussen multipole sclerose (MS) en hepatitis B-vaccinatie. Tot nu toe heeft slechts één studie gerapporteerd over deze relatie. Alle overige epidemiologische studies tot nu toe vonden geen verband, waardoor een causale associatie onwaarschijnlijk lijkt (Hernán 2004, Monteyne 2000, Zuckerman 2006).

## Interacties

Er zijn geen aanwijzingen dat gelijktijdige toediening met andere vaccins zal resulteren in een interferentie met de immuunrespons. Indien gelijktijdige toediening met andere vaccins nodig wordt geacht, moeten de vaccins op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Net als met andere vaccins kan het zijn dat bij patiënten met een afweerstornis of patiënten die een immunosuppressieve therapie krijgen, geen adequate respons wordt bereikt.

## Doseringschema

Controle vooraf op doorgemaakt hebben van hepatitis B (aanwezigheid van anti-HBc in bloed, indien positief tevens testen op HBsAg) is te overwegen indien de te vaccineren persoon (grote) kans op blootstelling heeft gehad (en indien het een persoon betreft waarbij de therapietrouw niet groot is, valt gelijktijdige controle en vaccinatie te overwegen). Het vaccineren van mensen die eerder aan hepatitis B bloot zijn gesteld heeft echter geen negatieve consequenties.

Zowel volwassenen als kinderen krijgen de vaccinaties i.m. in de m. deltoideus of m. triceps. Intracutane toediening (2 µg) zorgt voor een lagere immuunrespons dan i.m. (Chen 2006). Bij pasgeborenen en jonge zuigelingen i.m. toedienen in de anterolaterale dij.

### Doseringschema.

Doelgroep	Dosering	Schema	Evaluatie
Volwassenen met <b>normale immuniteit</b> en na besmettingsaccidenten <sup>E</sup>	1 ml 10µg <sup>A</sup> of 1 ml 20 µg <sup>B</sup>	0,1,6 mnd <sup>C</sup>	7 (-8) mnd <sup>D</sup>
Volwassenen met <b>gestoorde immuniteit</b> - dialysepatiënten	1 ml 40µg <sup>A</sup> of 0,5 ml 20 µg <sup>F</sup>	0,1,2,6 mnd	7(-8) mnd
Volwassenen met <b>gestoorde immuniteit</b> - overigen	1 ml (20-40 µg)	0,1,6 mnd	7(-8) mnd
Kinderen tot 15 jaar (niet in RVP)	0,5 ml 10µg <sup>A</sup> of 0,5 ml 20 µg <sup>B</sup>  of 1 ml 10µg <sup>A</sup> of 1 ml 20 µg <sup>B</sup>	0,1,6 mnd 0, 6 mnd	- <sup>D</sup>
Pasgeborenen van HBsAg-positieve moeder <sup>G</sup>	0,5 ml 5 µg op 0 mnd <sup>H</sup> 0,5 ml 10µg overige mnd <sup>I</sup>	0,2,3,4,11 mnd	12(-13) mnd
Pasgeborenen RVP	0,5 ml 10 µg <sup>I</sup>	2,3,4,11 mnd	-

A. HBvaxPRO is verkrijgbaar als 5 µg (kinderdosering), 10 µg en 40 µg. Kinderen tot en met 15 jaar kunnen (die buiten het RVP vallen) met een normaal schema gevaccineerd worden (0, 1, 6) met kinderdosering (5 µg) of, indien zij ouder zijn dan 1 jaar, op maand 0 en 6 met volwassendosering (10 µg).

B. Engerix-B is verkrijgbaar als 10 µg (kinderdosering) en 20 µg. Kinderen tot en met 15 jaar kunnen (die buiten het RVP vallen) met een normaal schema gevaccineerd worden (0, 1, 6) met kinderdosering (10 µg) of, indien zij ouder zijn dan 1 jaar, op maand 0 en 6 met volwassendosering (20 µg).

C. Voor pre-expositieprofylaxe (bijvoorbeeld reizigers) kan ook een alternatief schema worden gehanteerd: dag 0, 7, 21 of 28 met een revaccinatie op maand 12 of maand 0, 1, 2, 12.

D. Bij het [vaccinatieprogramma voor risicogroepen van hepatitis B](#) wordt geen titer achteraf bepaald.

E. Bij een besmettingsaccident zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 7 dagen starten met vaccinatie. Bij accidenten met een hoge kans op transmissie en een HBsAg-positieve bron of

een bron met een hoog risico op seropositiviteit dient aan de verwonde ook nog binnen 24 uur (tot maximaal 7 dagen na het accident) hepatitis B-immunoglobuline (HBIg) i.m. te worden toegediend (500 IE voor volwassenen, 8 IE/kg voor kinderen).

F. Fendrix: 0,5 ml 20 µg.

G. Pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders: direct na de geboorte (binnen 2 uur, maximale uitloop tot 48 uur) tevens hepatitis B-immunoglobuline toedienen, 150 IE in 1 ml.

H. HBvaxPRO kinderdosis 0,5 ml (5 µg), toegediend direct na de geboorte door de verloskundige hulpverlener, bij voorkeur gelijktijdig met HBIg, anders binnen 48 uur.

I. Infanrix Hexa 0,5 ml (10 µg). Alle baby's geboren vanaf 1-8-2011 worden gevaccineerd met Infanrix Hexa DKTP-Hib-HepB.

### **Bescherming en beschermingsduur**

Na een volledige serie hepatitis B-vaccinaties hebben meer dan 95% van de jonge kinderen bescherming tegen het hepatitis B-virus (Cou10). Bij gezonde volwassenen induceren onder de 40 jaar drie vaccinaties (volgens het standaardschema) een beschermende antistoftiter (anti-HBs?10 IE/l) bij gemiddeld 30-55% na de eerste vaccinatie, 75% na de tweede vaccinatie en meer dan 90% na de derde vaccinatie. Gebleken is dat personen boven de 40 jaar en/of rokers en/of personen met een hoge BMI (body-mass index >30) een grotere kans hebben op verminderde en non-respons na vaccinatie (Andre 1989, Zajac 1986, Wood 1993, Averhoff 1998). Ook bij bepaalde patiëntengroepen waarbij sprake is van gestoorde afweer (bijvoorbeeld cellulaire immuunstoornis, dialysepatiënten, volwassenen met het downsyndroom) kan de immuunrespons verminderd zijn.

### **Risicogroepen**

De Gezondheidsraad heeft in 1996 een advies opgesteld waarin staat welke risicogroepen in aanmerking komen voor vaccinatie. Daarnaast is er de Arbobeleidsregel 4.91 (een onderdeel van de Arbowet) waarin specifieke beroepsgerelateerde indicaties gemeld worden. In [bijlage 2](#) staan de risicogroepen die in aanmerking komen voor hepatitis B-vaccinatie. Daarbij staat tevens volgens welk vergoedingensysteem dit verloopt.

### **Vaccinatieprogramma's**

In Nederland zijn vanuit overheidswege vier vaccinatieprogramma's voor hepatitis B.

#### **1. Vaccinatie van pasgeborene van HBsAg-positieve moeder**

Vaccinatie voor pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders wordt sinds 1989 aangeboden. Hoewel vaccinatie van deze groep pas in 2001 formeel is ondergebracht bij het RVP, heeft men vanaf het begin gebruik gemaakt van de organisatiestructuur en de prikmomenten daarvan (Gezondheidsraad 2003). Tevens krijgen deze kinderen bij de geboorte HBIg en de eerste vaccinatie toegediend.

Bekend is dat deze vaccinatie verreweg de meeste gevallen van dragerschap ten gevolg van perinatale overdracht zal voorkomen. Daarnaast beschouwt de commissie van de Gezondheidsraad deze vaccinatie behalve als een vorm van preventie ook als een medische behandeling (postexpositieprofylaxe).

#### **2. RVP per 1 augustus 2011**

Voor alle zuigelingen is een algemene vaccinatie tegen hepatitis B in het RVP opgenomen. Deze vaccinatie geldt voor alle kinderen die op of na 1 augustus 2011 geboren zijn. Zij krijgen het DKTP-Hib-HepB-vaccin (Infanrix hexa) aangeboden. Nederland volgt met deze overgang de aanbevelingen van de WHO en sluit aan op het beleid dat in de meeste Europese landen al is ingevoerd.

Indicaties voor specifieke doelgroepen die voorheen van toepassing waren, zijn vanaf augustus 2011 niet meer nodig.

#### **3. Asielzoekerskinderen in de leeftijd van 0-19 jaar**

Asielzoekerskinderen in de leeftijd van 0-19 jaar, inclusief de alleenstaande minderjarige vreemdelingen (AMV) worden door de GGD'en gevaccineerd conform het RVP-schema. Zij krijgen daarnaast altijd vaccinaties tegen hepatitis B aangeboden, ongeacht de leeftijd. In principe volgt de Medische Opvang Asielzoekers (MOA) van het Centraal Orgaan opvang Asielzoekers (COA) het normale vaccinatieschema, dus gekoppeld aan het RVP-schema. Asielzoekers tot en met 18 jaar die buiten het RVP-schema vallen, worden gevaccineerd aan de hand van een inhaalschema (zie ook de Uitvoeringsregels RVP). De financiering van vaccinaties van asielzoekers verloopt niet via de AWBZ maar via de Ziektekostenregeling Asielzoekers (ZRA) (Burgmeijer 2007).

#### 4. Landelijke vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen

Sinds 2002 is er een [vaccinatieprogramma voor hepatitis B-risicogroepen](#) in Nederland. Vanaf 2012 komen twee grote risicogroepen in aanmerking voor kosteloze hepatitis B-vaccinatie: mannen die seks hebben met mannen en sekswerkers (mannen en vrouwen die seks hebben tegen betaling). In de campagne wordt doorverschillende GGD'en een gecombineerd HBV/HAV vaccin aan MSM aangeboden voor een kostendekkend bedrag. Eerder werd de vaccinatie ook aan heteroseksuelen met wisselende contacten en druggebruikers aangeboden. De uitvoering van het programma ligt bij de GGD'en. De GGD'en werven en vaccineren de doelgroepen vaak op locatie zoals in seksclubs, homohoreca en feesten of evenementen. Ook soapolieklinieken werven en vaccineren deze doelgroepen. Het vaccinatieprogramma dat in 2002 is gestart is in 2006 geëvalueerd. Er is berekend dat een vierjarige vaccinatiecampagne tussen de 1.400 en 5.300 infecties per jaar voorkomt (afhankelijk van het seksuele risicogedrag van de gevaccineerden). De interventie is relatief kosteneffectief op nationaal niveau (de Wit 2006).

### Passieve immunisatie

- Samenstelling
- Risicogroepen
- Contra-indicaties
- Bijwerkingen
- Interacties
- Doseringsschema
- Bescherming
- Vaccinatieprogramma's

### Samenstelling

Hepatitis B-immunoglobuline (HBIG) heeft een specifieke immuniserende werking tegen het HBV. De antistoffen neutraliseren het virus, waardoor het niet meer kan binden aan de targetcel (levercel). Vervolgens vindt verdere eliminatie plaats.

### Risicogroepen

HBIG i.m. is geïndiceerd:

- bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders; vergoeding via de AWBZ (RVP);
- (soms) na prikaccident; zie voor indicaties de [Landelijke richtlijn prikaccidenten](#);
- na besmetting door transfusie van HBsAg-positief bloed of van celconcentraten bereid uit HBsAg-positief bloed (valt onder prikaccident);
- soms na een seksaccident; zie voor indicaties het [Draaiboek seksaccidenten](#);
- bij personen bij wie een continu risico van besmetting met HBV bestaat en bij wie vaccinatie tegen hepatitis B niet mogelijk is of niet tot de vorming van anti-HBs heeft geleid; vergoeding via de werkgever als het risico werkgerelateerd is en anders via de Zorgverzekeringswet.

### **Contra-indicaties**

Bekende overgevoeligheid of intolerantie voor het product of vergelijkbare producten. Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie bij wie anti-IgA-antistoffen zijn aangetoond, mogen (bij voorkeur) niet met HBIg worden behandeld vanwege de kans op een anafylactische reactie. Volgens de bijsluitertekst is de veiligheid van het gebruik van HBIg tijdens de zwangerschap niet vastgesteld. Er wordt in de praktijk vanuit gegaan dat dit geen probleem is.

### **Bijwerkingen**

Geen specifieke bijwerkingen.

### **Interacties**

De immuunrespons op vaccins met verzwakt, levend virus, met name bof-, mazelen-, rubellavaccin (BMR) of varicellavaccin, kan door immunoglobuline worden verzwakt. Na toediening van een dergelijk vaccin dient binnen 3-4 weken geen menselijk immunoglobuline worden toegediend. Indien dat toch noodzakelijk is, na 3 maanden revaccineren met BMR- of varicellavaccin. Na toediening van HBIg dient tot tenminste 3 maanden daarna vaccinatie met verzwakt levend vaccin te worden uitgesteld (Farmacotherapeutisch Kompas).

Zie voor de volledigheid verder de bijsluiters van de vaccins.

### **Doseringschema**

Pasgeborene: 150 IE in 1 ml binnen 2 uur na de bevalling in de anterolaterale zijde van het bovenbeen. Zie hiervoor ook het draaiboek 'Hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters' en draaiboek Prenatale Screening op Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie.

Prikaccident: binnen 24 uur na de blootstelling: toedienen van 500 IE in 5 ml i.m. (kinderen 8 IE/kg). Voor indicaties zie de [Landelijke richtlijn prikaccidenten](#).

Seksaccident. In sommige gevallen valt toediening van 500 IE in 5 ml binnen 24 uur na de laatste blootstelling te overwegen. Zie het [Draaiboek seksaccidenten](#).

Non-responder: zie beleid prikaccident of Landelijke Richtlijn Preventie Iatrogene Hepatitis B.

Passieve immunisatie dient gecombineerd te worden met of gevolgd te worden door actieve immunisatie, behalve bij non-responders op eerdere vaccinaties of indien bij de ontvanger de uitslagen van HBV-markers positief blijken te zijn. De reden van actieve immunisatie is verdere reductie van de kans op HBV-infectie (in elk geval aangetoond bij pasgeborenen) of het vaak blijvende risico op hernieuwde blootstelling aan HBV (Beasley 1983, Lo 1985). Bij bekende non-responders wordt in plaats van actieve immunisatie een tweede dosis HBIg toegediend een maand na de eerste (Landelijke Richtlijn Prikaccidenten).

### **Bescherming**

HBIg beschermt voor een paar maanden. Als de titer daalt (anti-HBs < 10 IE/l), is iemand weer vatbaar voor infecties. HBIg dient bij voorkeur binnen 24 uur na mogelijke blootstelling toegediend te worden. Als de HBIg wordt toegediend binnen 7 dagen na de blootstelling (bijvoorbeeld na een prikaccident), beschermt het in 75% van de gevallen tegen de ontwikkeling van een klinische hepatitis B of een chronische infectie. Toediening na 7 dagen is niet meer zinvol. Uit studies over verticale transmissie blijkt dat toediening van alleen actieve immunisatie in 71% van de gevallen beschermt. Bij toediening van actieve immunisatie in combinatie met HBIg is meer dan 90% van de blootgestelden beschermd tegen infectie (Beasley 1983, Lo 1985). HBIg biedt bescherming tegen hepatitis B-infectie, onafhankelijk van de immuunrespons van de

ontvanger. Dit betekent dat als iemand een nonresponder is maar een verhoogd risico op hepatitis B-infectie heeft (bijvoorbeeld bij een prikaccident), HBIg nog bescherming biedt.

### **Vaccinatieprogramma's**

Pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders wordt zo snel mogelijk na de geboorte HBIg gegeven naast een eerste HBV-vaccinatie.

### **Immunisatie (zwangerschap)**

Voor een uitgebreide beschrijving zie ook het draaiboek Hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters.

#### **Actieve immunisatie**

Actieve immunisatie wordt aan alle zuigelingen in het kader van het RVP aangeboden: 4 maal 0,5 ml DKTP-Hib-HepB (2, 3, 4 en 11 maanden) i.m. in anterolaterale zijde van het bovenbeen.

Zuigelingen van hepatitis B-draagsters krijgen post partum een extra vaccinatie: 1 maal HBvaxPRO 0,5 ml (5 µg), bij voorkeur gelijktijdig met HBIg (binnen 2 uur na de geboorte, maximale uitloop tot 48 uur), i.m. in anterolaterale zijde van het bovenbeen.

De vaccinatie direct na de geboorte wordt toegediend door de verloskundige hulpverlener, de overige vaccinaties vinden plaats op het consultatiebureau. Zie ook de Richtlijn RVP en de Uitvoeringsregels RVP.

#### **Passieve immunisatie**

Een zuigeling van een HBsAg-positieve moeder krijgt zo spoedig mogelijk (binnen 2 uur) na de geboorte HBIg (1 flacon van circa 1 ml à 150 IE anti-HBs) i.m. in de anterolaterale zijde van het andere bovenbeen.

#### **Titerbepaling**

Alleen bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters wordt 4-8 weken na de laatste vaccinatie de titer bepaald. Indien de anti-HBs-titer  $\geq 10$  IE/l is, is de zuigeling langdurig beschermd tegen HBV-infectie. Bij anti-HBs-titer  $< 10$  IE/l, moet het kind gerevaccineerd worden (3 vaccinaties op 0, 1 en 2 maanden ook in het kader van het RVP) met opnieuw titerbepaling.

#### **Vaccinatie tijdens de zwangerschap**

In de praktijk lijkt vaccinatie met HBvaxPRO, Engerix-B of Fendrix tijdens de zwangerschap of borstvoeding geen probleem. Er zijn geen (ernstige) bijwerkingen van de gecombineerde vaccins voor moeder of kind te verwachten. Op indicatie kan gevaccineerd worden, echter waar mogelijk worden de eerste 3 maanden van de zwangerschap gemeden om te voorkomen dat het vaccin wordt gezien als oorzaak van bijvoorbeeld een miskraam.

### **Postvaccinatie-titercontrole**

De kans op een voldoende antistofrespons (anti-HBs  $\geq 10$  IE/l) na een volledige vaccinatieserie is hoog ( $> 90\%$ ) en bij pasgeborenen in het RVP ruim 99 (Whelan 2012). Postvaccinatie-titercontrole is daarom over het algemeen niet nodig. In uitzonderingsgevallen is titercontrole wél aan te raden of te overwegen:

#### **AAN TE RADEN**

1) als blootstelling mogelijk al heeft plaatsgevonden vóór vaccinatie van het contact:

- bij zuigelingen van HBsAg-positieve moeders;

- bij sekspartners van dragers;\*

2) om maatschappelijke redenen:

- vaccinatie vanwege een beroepsgebonden risico;
- wens van gevaccineerde.

#### TE OVERWEGEN

3a) bij een hoog-viremische bron (HBsAg positief, of hoge virale load);\*

3b) indien kans op non-respons bij het contact is verhoogd:

- immuunstoornis (ziekte, medicamenteus);
- (combinatie van) roken, mannelijk geslacht, leeftijd >40, hoge BMI.

\*Overweeg ook anti-HBc-bepaling.

Wanneer men in het verleden wel is gevaccineerd maar geen titer is bepaald, adviseren we om per situatie een risico-inschatting te maken en op basis van dit risico een besluit te nemen (titercontrole, booster, of combinatie hiervan of geen actie ondernemen). In alle andere gevallen is het niet nodig om een postvaccinatie-titercontrole uit te voeren.

### **Interpretatie van de anti-HBs-titer na vaccinatie, met uitzondering van risicovormers in de gezondheidszorg**

#### **Anti-HBs <10 IE/l**

Indien de anti-HBs-titer 4 tot 6 weken na de laatste vaccinatie <10 IE/l is, dan is er sprake van een non-responder of hypo-responder en is bescherming niet aantoonbaar. Laat een anti-HBc bepalen om een eventuele eerdere infectie uit te sluiten. Indien anti-HBc-positief, bepaal dan (na informed consent) HBsAg. Wanneer HBsAg-positief is dient melding in het kader van de Infectieziektenwet plaats te vinden en verdere evaluatie en zo nodig verwijzing voor behandeling te volgen.

Als anti-HBc negatief is, worden 3 revaccinaties gegeven met telkens één maand ertussen (bijvoorbeeld maand 1, 2, 3 na een normaal schema), waarna wederom controle van de titer plaatsvindt (4 tot 6 weken na de laatste revaccinatie). Na 2 extra doses heeft 25% van de nonresponders alsnog een titer  $\geq$  10 IE/l en na 3 doses is dit gestegen tot 50%. Bij nog meer vaccinaties is de meerwaarde beperkt (CDC 1991).

Wanneer HBsAg negatief is maar anti-HBc positief, moet een volledig serologisch profiel bepaald worden en op geleide daarvan het beleid (zie ook [bijlage 1](#)).

#### **Alternatieven voor non-responders**

Er zijn aanwijzingen dat bij non-responders (na 6 vaccinaties anti-HBs<10 IE/l) één extra vaccinatie met een hogere dosis (HBvaxPRO40 µg) een grotere kans geeft op alsnog respons. In het algemeen geldt voor risicolopers dat toediening van meer dan 6 doses vaccin niet zinvol is. Voor risicovormers dient dit individueel te worden beoordeeld en kan voor een andere aanpak worden gekozen.

Eventueel kan overleg plaatsvinden met een hepatoloog voor de opname in bijzondere vaccintrials. Indien de anti-HBs-titer <10 IE/l blijft na zes vaccinaties, dan dient na iedere blootstelling passieve immunisatie plaats te vinden.

### **Anti-HBs $\geq 10$ IE/l**

In het kader van de openbare gezondheidszorg geldt dat een anti-HBs-titer 4 tot 6 weken na de laatste hepatitis B-vaccinatie  $\geq 10$  IE/l tot langdurige (waarschijnlijk levenslange) bescherming leidt. Revaccinatie is vooralsnog niet geïndiceerd (brief Gezondheidsraad 18-12-2001; ook in de richtlijnen van CDC, WHO en VHPB en in de bijsluiters van de vaccins wordt  $\geq 10$  IE/l aangehouden). Voorwaarde is dat bij de desbetreffende persoon sprake is van een normale immuunrespons (NB bij volwassenen wordt bij een titer van  $\geq 10$  IE/l toch nog heel zelden hepatitis B waargenomen; bij uitzondering is bij een pasgeborene waarvan de moeder HBsAg-positief was, ondanks directe vaccinatie bij geboorte, resulterend in een anti-HBs-titer van  $\geq 10$  IE/l, maar  $< 100$  IE/l, toch hepatitis B geconstateerd).

De mate en duur van bescherming bij mensen met een verstoorde immuunrespons is afhankelijk van het soort immuunstoornis. Laat de adviserende rol hierover aan de behandelaar (zie [bijlage 1](#)).

### **Interpretatie van anti-HBs na vaccinatie bij risicovormers in de gezondheidszorg**

De Commissie preventie iatrogene transmissie hepatitis B heeft voor risicovormers een postvaccinatietiter van  $\geq 100$  IE/l vastgesteld om overdracht van HBV door besmette medewerkers uit te sluiten. Tot de risicovormende beroepen behoren onder andere bepaalde snijdend specialisten, radiologen, intensivisten, verloskundigen, OK-personeel, IC-verpleegkundigen, tandartsen en huisartsen die verloskundige zorg verlenen of kleine chirurgische ingrepen uitvoeren.

Risicovormende handelingen: handelingen waarbij de werknemer een risico vormt voor de patiënt, omdat er een kans is dat de werknemer patiënten besmet (iatrogene besmetting). Risicohandelingen betreffen vooral handelingen waarbij (gehandschoende) handen binnen lichaamsholten of wonden in contact kunnen komen met scherpe instrumenten, naalden of scherpe weefseldelen (bijvoorbeeld botpunten of gebitselementen) terwijl de handen of vingertoppen niet zichtbaar zijn.

Zie voor het beleid en de titerbeoordeling bij risicovormers de [Landelijke richtlijn preventie iatrogene hepatitis B](#).

### **Algemene preventieve maatregelen**

Preventie is gericht op voorlichting over het vermijden van risicocontacten met potentieel besmettelijke lichaamsvloeistoffen zoals bloed, sperma en andere genitale vloeistoffen.

#### **Vermijden van besmette bloedproducten, donormaterialen**

In Nederland wordt gebruik gemaakt van een vrijwillige populatie donoren waarbij mensen met risicovolle contacten dringend wordt aangeraden niet als donor op te treden.

Bloed en donormaterialen worden in Nederland getest op HBsAg, HBV-DNA en anti-HBc. Positieve personen worden zo mogelijk behandeld om de kans op besmetting zo klein mogelijk te houden. [Bijlage 5](#) beschrijft het beleid van Sanquin en de gevolgen voor de GGD van HBsAg-negatieve HBV-infecties bij bloeddonoren.

#### **Vermijden van overdracht via mogelijk besmet patiëntenmateriaal (door verwonding, spatten)**

Bij elke patiënt voorzichtigheid in acht nemen op het gebied van hanteren, gebruik en



weggooiden van scherpe voorwerpen die mogelijk besmet kunnen zijn. Het gebruik van naaldencontainers voor scherpe voorwerpen dient de kans op prikaccidenten te minimaliseren. Het gebruik door gezondheidswerkers en noodhulppersoneel van disposable handschoenen, oogbescherming, chirurgische maskers en andere beschermingsmaatregelen om contact met bloed en bloederige vloeistoffen te vermijden, dient per individu, werkplek en aard van handeling afzonderlijk beschouwd te worden. Het opstellen van hygiënemaatregelen en het in acht nemen van een richtlijn hoe te handelen bij accidenten is de primaire verantwoordelijkheid van werkgever, werknemer en adviserende arbodienst.

Adequate hulpverlening aan intraveneuze druggebruikers onder andere in de vorm van vaccinatie, spuitomruil, condoomverstrekking, counseling en testen op HBV, HCV en hiv, beschikbaar stellen van gebruikersruimten, voorlichting en training op het gebied van veilig spuiten (alleen eigen spuitmateriaal, desinfectie met chloorwater) en veilig vrijen, kan een bijdrage leveren aan het beperken van verdere verspreiding van HBV onder druggebruikers.

### **Vermijden van onveilige seksuele contacten**

Onder veilig vrijen wordt verstaan:

- het gebruik van latex condoms geschikt voor vaginaal of anaal geslachtsverkeer in combinatie met glijmiddelen op waterbasis (vaseline en dergelijke tast het latex aan);
- pijpen, beffen en kontlikken (rimmen) uitsluitend met gebruikmaking van condoms of beflapjes met name ook om andere seksueel overdraagbare aandoeningen te voorkomen.

### **Overige maatregelen**

Reizigers (met name ook kinderen) die langer dan 3 maanden onder primitieve omstandigheden verblijven in midden- en hoogendemische gebieden en die een verhoogd risico lopen in deze landen moeten goed geïnformeerd worden over de risico's van een HBV-besmetting en over de mogelijkheid en indicaties van vaccinatie (zie ook het LCR-protocol).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Hepatitis B is een meldingsplichtige ziekte groep B2.

### **Acute hepatitis B**

Het laboratorium en de arts of verloskundige hulpverlener melden een geval van acute hepatitis B binnen 1 werkdag aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 1 week aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

### **Meldingscriterium**

Een persoon met een herkenbaar begin van symptomen (bijvoorbeeld moeheid, buikpijn, verminderde eetlust, intermitterende misselijkheid en braken), en ten minste 1 van de volgende 2:

- geelzucht;
  - verhoogde serum aminotransferase niveaus,
- en, na exclusie van acute hepatitis A (of hepatitis C):

- aanwezigheid van IgM anti-HBc (indien verricht); en/of:
- aanwezigheid van HBsAg; en/of:
- aanwezigheid van HBV-DNA.

## Chronisch

Indien een chronisch dragerschap (positieve HBsAg en/of aanwezigheid van HBV DNA) voor het eerst in Nederland wordt vastgesteld dient dit te worden gemeld. Dit om de cliënt te kunnen informeren over hygiënemaatregelen en om contacten te beschermen.

Als zich in een instelling een of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij hepatitis B voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 Wet publieke gezondheid.

## Bronopsporing

Bronopsporing is nodig bij:

- alle gevallen van acute hepatitis B;
- bij voor het eerst vastgesteld dragerschap van HBsAg
- bij eerder vastgesteld dragerschap waarbij dit nog niet gedaan is.

Bronopsporing is de verantwoordelijkheid van de GGD nadat deze een aangifte van HBV ontvangen heeft.

Bij acute hepatitis B wordt het terugzoeken beperkt tot de maximale incubatietijd van 6 maanden. Omdat bij chronisch geïnfekteerden het moment van besmetting meestal niet duidelijk is, worden alle mogelijke risicomomenten in kaart worden gebracht. Bronopsporing en contactonderzoek vinden plaats met behulp van een gestructureerde vragenlijst door een ervaren sociaal verpleegkundige (zie [bijlage 3](#)).

In de praktijk blijkt dat in ongeveer de helft van de chronische hepatitis B-infecties de bron niet is te achterhalen. Indien het vermoeden bestaat dat in de incubatietijd transfusie of invasieve ingrepen hebben plaatsgevonden, dient door de GGD de betreffende zorginstelling ingelicht te worden. Een onderzoek naar eventuele andere besmettingen en de besmettingsroute kan dan worden ingesteld. Zie [bijlage 5](#) voor een beschrijving van het beleid van Sanquin, de gevolgen voor de GGD en de te nemen maatregelen van HBsAg-negatieve HBV-infecties bij bloeddonoren.

## Contactonderzoek

Contactonderzoek is de verantwoordelijkheid van de GGD nadat deze een aangifte van HBV ontvangen heeft en vindt plaats met behulp van een gestructureerde vragenlijst. De contactopsporing beperkt zich niet alleen tot de seksuele partners, maar ook tot andere mogelijke contacten met verhoogd risico. De volgende contacten komen in aanmerking:

- seksuele partners met wie onveilig is gevreeën;
- personen die dezelfde naald of spuitattributen gebruiken voor injecterend druggebruik;
- huisgenoten (delen slaapkamer en/of badkamer) van HBsAg-positieve personen;
- huisgenoten in een instelling voor verstandelijk beperkten;
- soms verplegend- en verzorgend personeel.

Bij HBV is actieve partnerwaarschuwing van huidige en voorgaande partners gewenst. Van actieve partnerwaarschuwing is sprake wanneer er gestructureerd overleg is met de patiënt over wie gewaarschuwd moet worden en door wie (patiënt zelf of hulpverlener). Bij acute infecties worden alle partners gewaarschuwd waarmee onveilige contacten hebben plaatsgevonden in de 6 maanden voorafgaande aan de eerste ziektedag; bij dragerschap is de periode vaak langer.

Bij voor het eerst vastgestelde chronische hepatitis B wordt in ieder geval een gezins- en familieonderzoek verricht. Indien de behandelaar niet wil meewerken aan een onderzoek door de GGD dient de GGD aan te dringen op een goede uitvoering van het onderzoek door de behandelaar of de huisarts.

### **Contactonderzoek bij zwangerschap**

Bij HBV-dragerschap bij zwangeren moet altijd gezinsonderzoek plaats vinden. Samen met de zwangere dient een inventarisatielijst gemaakt te worden van de mogelijke bron en contacten die door de GGD benaderd moeten worden. HBsAg-positiviteit komt vooral voor bij zwangeren die oorspronkelijk afkomstig zijn uit endemische gebieden. Andere risicofactoren worden daarbij meestal niet gevonden.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

- Voorlichting aan de patiënt over de transmissieroutes en de daaruit volgende maatregelen om verdere overdracht te voorkomen (omgaan met besmette lichaamsvloeistoffen, het niet delen van tandenborstels en scheerapparaten, methoden voor veilig vrijen en veilig spuiten, afzien van (bloed)donorschap, beleid bij eventuele zwangerschap).
- Samen met de patiënt de contacten in kaart brengen. Patiënt verzoeken om eventuele bron en contacten te waarschuwen voor het mogelijke risico op infectie. De contacten dienen gescreend te worden op HBV-infectie en dienen dezelfde maatregelen in acht te nemen als de patiënt zolang de testuitslag niet bekend is.
- Hepatitis B-vaccinatie aanbieden aan de seronegatieve partner, gezinsleden of huisgenoten van een HBsAg-positief persoon (vergoeding volgens Regeling Zorgverzekeringswet). Nagaan welke andere contacten in aanmerking komen voor passieve en/of actieve immunisatie.
- Bij hoogviremische dragers (HBeAg-positief of hoge viral load) is een risico-inventarisatie aan te raden om te bekijken of meer maatregelen moeten worden getroffen richting andere contacten. Meestal betreft dit voorlichting over hygiëne en de mogelijkheid tot vaccinatie (bijvoorbeeld op een school). Neem bij twijfel contact op met de LCI voor overleg.
- Technische hygiëne ten aanzien van de patiënt is in overeenstemming met de algemeen geldende richtlijnen in de zorg, waarbij men ervan uitgaat dat elke patiënt potentieel besmettelijk is.

De hygiënerichtlijnen zijn te vinden in de WIP-richtlijnen.

- In geval van acute HBV-infectie of onzekere duur van het bestaan van de HBV-infectie aandringen bij de behandelaar op controle na 6 maanden om eventueel dragerschap vast te stellen.
- Personen met een chronische hepatitis B kunnen volgens de Zorgverzekeringswet een hepatitis A-vaccinatie aangeboden krijgen (Staatscourant 2006).

De kosten van de immunisatie betreffen individuele zorg en vallen daarmee onder de zorgverzekeringswet. De GGD kan deze kosten bij de zorgverzekeraar declareren op basis van de Beleidsregel overige geneeskundige zorg. Meer informatie over deze beleidsregel kunt u terugvinden op het [GGD kennisnet](#). Indien er op scholen, kindercentra en instellingen gevaccineerd dient te worden kan per cliënt de entstof en een vaccinatie(consult) gedeclareerd worden.

Algemene preventieve maatregelen en bron- en contactopsporing door de GGD'en zijn taken die op het gebied van de collectieve preventie liggen en vallen in het kader van de Wpg onder

verantwoordelijkheid van de gemeente.

## Maatregelen bij zwangeren en pas bevallen moeders

### Maatregelen

- Nader serologisch onderzoek van de chronisch geïnficeerde zwangere
- Snelle verwijzing bij HBeAg-positiviteit
- Voorlichting over het belang en de uitvoering van het vaccinatieprogramma
- Voorlichting aan de zwangere over de transmissieroutes en de daaruit volgende maatregelen om verdere overdracht te voorkomen
- Onderzoek serologische HBV-kenmerken (HBsAg, anti-HBc) en vaccinatie van de onbeschermd seksuele partner(s), overige kinderen en huisgenoten indien zij na testen nog HBsAg-negatief zijn; vaak blijken partners en kinderen reeds anti-HBc-positief; soms zijn zij zelf ook drager
- Technische hygiëne ten aanzien van de zwangere (in overeenstemming met de algemeen geldende richtlijnen in de zorg, waarbij men ervan uitgaat dat elke patiënt potentieel besmettelijk is)

### Borstvoeding

Wat betreft borstvoeding geldt dat de voordelen van het geven van borstvoeding zwaarder wegen dan de theoretisch mogelijke overdracht van het virus (overdracht is nog nooit aangetoond).

## Wering van school of kinderdagverblijf

Wering van school of kinderdagverblijf is niet geïndiceerd. Gezien de wijze van transmissie is er op reguliere scholen en kindercentra geen groot risico op verspreiding van de ziekte. De gebruikelijke hygiënemaatregelen ten aanzien van omgaan met bloed en het hanteren van een (prik)accidentenprotocol volstaan. In specifieke situaties (bijvoorbeeld bij een hoogviremische chronisch geïnficeerde met risicogedrag) kan de GGD op basis van een risicoanalyse vaccinatie van de groepsgenoten overwegen.

## Wering van werk

De Commissie Preventie Iatrogene Hepatitis B heeft een richtlijn opgesteld ter preventie van HBV-overdracht in de gezondheidszorg. Hulpverleners die HBV-drager zijn kunnen risicohandelingen uitvoeren onder bepaalde voorwaarden. De belangrijkste voorwaarde is dat er niet meer dan 105 HBV-DNA-kopieën/ml aantoonbaar mogen zijn, en dat de viremie minstens eens per 6 maanden wordt gemeten. De [richtlijn van de Commissie](#) is in 2007 uitgegeven als LCI-richtlijn.

## Andere protocollen en richtlijnen

Onderwerp	Auteur	Vindplaats
Richtlijn vaccineren van baby's van moeders die hepatitis B-drager zijn	RVP	<a href="#">link</a>
Landelijke richtlijn preventie van iatrogene transmissie van hepatitis B	Commissie Preventie Iatrogene Transmissie	<a href="#">link</a>
Landelijke richtlijn prikaccidenten	LCI	<a href="#">link</a>
Draaiboek seksaccidenten	LCI	<a href="#">link</a>
Hygiënerichtlijn voor basisscholen	LCI/LCHV	<a href="#">link</a>
Hygiënerichtlijn voor kinderdagverblijven, peuterspeelzalen en buitenschoolse opvang	LCI/LCHV	<a href="#">link</a>

Onderwerp	Auteur	Vindplaats
RVP en Uitvoeringsregels RVP: vaccinatie HBV	RVP	<a href="#">link</a>
Draaiboek prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie	CVB	<a href="#">link</a>
Checklist voor verloskundigen: bescherming tegen hepatitis B voor baby's van dragermoeders	RVP	<a href="#">link</a>
Verpleegkundig stappenplan infectieziektebestrijding acute hepatitis	LCI	<a href="#">link</a>
Verpleegkundig stappenplan infectieziektebestrijding chronische hepatitis	LCI	<a href="#">link</a>
Behandelrichtlijn hepatitis B-virusinfectie (chronisch)	MDL	<a href="#">link</a>
LCR-protocollen reizigersadvisering	LCR	<a href="#">link</a>
NHG-standaard virushepatitis en andere leveraandoeningen	NHG	<a href="#">link</a>
Richtlijnen infectiepreventie	WIP	<a href="#">link</a>
Counseling van chronische hepatitis B-virusdragers	GGD Rotterdam	Opvragen via GGD Rotterdam
Draaiboek vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen	LCI	<a href="#">link</a>

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Zie bij 'Passieve immunisatie' (onder [paragraaf Immunisatie](#)) .

### Behandeling

Bij de initiële behandeling van chronische hepatitis B-virusinfectie gaat de voorkeur uit naar oraal entecavir of tenofovir, of in selecte gevallen peginterferoninjecties. Lamivudine, adefovir en telbivudine zijn geen middelen van eerste keus, omdat het risico op antivirale resistentie hoog is in vergelijking met entecavir en tenofovir. Zie hiervoor verder de Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen ([pdf](#)).

### Behandeling zwangeren en neonaten

Zwangere vrouwen die HBsAg- en HBeAg-positief zijn, lopen een verhoogd risico om de ziekte over te dragen naar het kind. Zij worden daarom tijdens de zwangerschap (vóór week 28) al doorverwezen naar een specialist. De verloskundige hulpverlener dient toe te zien op de verwijzing.

Als bij de specialist blijkt dat een HBV-geïnfecteerde zwangere een zeer hoog HBVDNA (>1,0x10<sup>9</sup> kopieën/ml of >2,0 x10<sup>8</sup> IE/ml) heeft kan behandeling met antivirale middelen overwogen worden gezien de significant hogere kans op een effectieve immunrespons na

vaccinatie bij de pasgeborene indien de virusconcentratie ten tijde van de bevalling lager is. (van Zonneveld 2003, Xu 2004)

Voor alle overige zwangere vrouwen gelden dezelfde verwijscriteria en behandeling als voor andere chronisch geïnfecteerden (zie [Behandeling](#)). Kinderen die ondanks passieve en actieve immunisatie HBsAg-positief worden, moeten worden verwezen naar een kinderarts of hepatoloog.

## Historie

### Historie (zwangerschap)

In oktober 1989 is in Nederland screening van alle zwangere vrouwen in de prenatale periode op de aanwezigheid van HBsAg ingevoerd. Kinderen van HBsAg-positieve moeders krijgen sindsdien hepatitis B-vaccinaties aangeboden via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).

## Literatuur

- Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989;87(3A):14-20S.
- Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines; implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998;15(1):1-8.
- Baaten GGG, Sonder GJB, Dukers NHTM, Coutinho RA, JAR van der Hoek. Population-based study on the seroprevalence of hepatitis A, B and C virus infection in Amsterdam, 2004. *Journal of Medical Virology* 2007;79:1802-1810.
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2(8359):1099-102.
- Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N, (red) Handboek Vaccinaties. Assen: Koninklijke Van Gorcum 2007.
- CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the immunization practice advisory committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(RR-13):1-19.
- CDC. Updated U.S. Public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001;50 (No.RR-11):1-52.
- Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989;1(8643):889-893.
- Eijk A van der, Niesters HGM, Hansen BE, Pas SD, Richardus JH, Mostert M et al. Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2005;17:1173-1179.
- Ganem D, Prince AM. Mechanisms of a disease. Hepatitis B virus infection; natural history and clinical consequences. *New Engl J Med* 2004; 350(11):1118-1129.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr. 2003/14.
- Heiberg IL, Hoegh M, Ladelund S, Niesters HG, Hogh B. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29(5): 465-7.
- Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:838-842.
- Houdt R van, Bruisten SM, Koedijk FDH, Dukers NHTM, Op de Coul ELM, Mostert MC et al. Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands in 2004: a nationwide survey. *J med virol.* 2007;79(7):895-901.

- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998;28:930-938.
- Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *Journal of Hospital Infection* 2006;64:352-357.
- Koedijk FDH, Op de Coul ELM, Sande MAB van der, Hahné S. Meldingen van acute hepatitis B in 2006: aantal nieuwe infecties daalt met 20%. *Infectieziektenbulletin* 2007;18(8):281-284.
- Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *Journal of Clin Vir* 2005;34 Suppl.1 S1-S3.
- Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, Yeh CL, Wang JY, Chiang BN et al. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 1985;32(2):65-8.
- Lok ASF. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346(22):1682-1683.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *AASLD Practice guidelines.* *Hepatology* 2007; 54(2):507-539.
- Marschall T, Kretzschmar M, Mangen MJJ, Schalm S. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. Submitted 2007.
- McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of diseases and subsequent development of the carrier state. *J Infec Dis.* 1985;151(4):599-603.
- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of Internal Medicine* 2001;135(9):759-768.
- Monteyne P, André FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 18(2000):1994-2001.
- Morris J, Duckworth GJ, Ridgway GL. Gastrointestinal endoscopy decontamination failure and the risk of transmission of blood-borne viruses: a review. *J Hosp Infec* 2006; (63):1-13.
- Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324(24):1699-704.
- Pappas SC. Fulminant viral hepatitis. *Gastroenterology clinics of North America* 1995;24(1):161-173.
- Ploeg CPB van der, Antony S, Rijpstra A, Verkerk PH. Procesmonitoring Pre- en Postnatale screening 2003. TNO rapport 2006;KvL/JPB/2006.004.
- Shapiro CN, McCraig LF, Gensheimer KF, Levy ME, Stoddard JJ, Kane MA et al. Hepatitis B virus transmission between children in day care. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(12):870-5.
- Seto D, West DJ, Gilliam R, Ioli VA, Ferrara DK, Rich B. Antibody responses of healthy neonates of two mixed regimens of hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:840-1.
- Staatscourant 2006. Wijziging regeling zorgverzekering. nr 169 p.15.
- Veldhuijzen IK, Smits LJ, Laar MJ van de. The importance of imported infections in maintaining hepatitis B in the Netherlands. *Epidemiol. Infect* 2005;133(1):113-9.
- Viral Hepatitis. *Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB)* 2004;13(1):14-15.
- Whelan J. et al. Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in The Netherlands. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012 jun;8(6):743-8
- Wit GA de, Kretzschmar MEE, Mangen MJ, Laar MJW van de. Is a catch-up hepatitis B vaccination campaign in Dutch high-risk adults cost-effective? *Eur J Public Health* 2006;16, suppl.1.
- Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993;270(24):2935-2939.

- Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986;13 Suppl A:39-45.
- Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J of Med Vir* 2006;78:169-177.

#### Specifiek zwangerschap:

- Artikelen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1993, nummer 50, pagina 2584-2603.
- WHO. Hepatitis B and breastfeeding. Division of Child Health and Development. no 22; nov. 1996.
- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-98.
- Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741.
- Bertino JS et al. A Comparative trial of standard or high-dose s subunit recombinant hep. B vaccine versus a vaccine containing s subunit, pre-S1 and pre-S2 particles for revaccination of healthy adult nonresponders. *J Inf Dis* 1997;175:678-81.
- Geelen SPM. Aanpassing van het hepatitis B-vaccinatieschema voor zuigelingen van hepatitis B (HBsAg)-positieve moeders per 1 januari 2006. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(8):415-18.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/14. - Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J of Perinatology* 1991;8:227-232.
- Ohto H, Lin H-H, Kawana T, Etoh T, Tohyama H. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Vir* 1987;21:1-6
- Ploeg CPB van der, Antony S, Rijpstra A, Verkerk PH. Procesmonitoring Pre- en postnatale screeningen 2003. TNO rapport 2006; KVL/JPB/2006.004.
- RIVM. Draaiboek prenatale screening infectieziekten en erytrocytenimmunisatie, 2006.
- RIVM/TNO. Draaiboek hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters. 2007. Pagina 4 van 5
- Steenbergen JE et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening en neonatal immunization program in Amsterdam, 1993- 1998. *Vaccine* 2001. Oct 12;20(1-2):7-11) -
- Xu D-Z, Yan Y-P, Choi BCK, Xu J-Q, Men K, Zhang J-X et al. Risk factors and mechanisms of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case control study. *J Med Vir* 2002;67:20-26.] -
- Xu WM, Cui Yt, Wang L, Liang ZQ, Li XM, Zhang S et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2004;40(supp.4):272A-3A.
- Zonneveld M van, Nuenen AB van, Niesters HG, Man RA de, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.*2003;10(4):294-7.