



## Vaccineren van hivpatiënten binnen het vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen

### 1. Inleiding

Uit recente literatuurstudies blijkt dat het vaccineren van hivpatiënten tegen hepatitis B niet altijd effectief is als met een enkele dosis vaccin (in het geval van dit programma momenteel Engerix 20µg) ([1-4]). Daarnaast blijkt het resultaat van de vaccinatie afhankelijk te zijn van het aantal CD4-cellen en de hoogte van de virale load van de hivpatiënt [5-15].

Het vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen (HBV-programma) van het RIVM heeft in juni 2010 de aanbeveling gedaan om het vaccinatiebeleid voor hivpatiënten die binnen de risicogroepen van het HBV vaccinatie programma vallen -mannen die seks hebben met mannen (MSM) en sekswerkers- in lijn te brengen met de laatste wetenschappelijke inzichten. De Nederlandse Vereniging voor Hiv Behandelaren (NVHB) heeft deze aanbeveling in januari 2011 overgenomen.

Het vaccinatieschema voor hivpatiënten wijkt niet af van het reguliere vaccinatieschema. Echter het startmoment van de hepatitis B-vaccinatie, de hoeveelheid vaccin, de uitvoerende organisatie en de noodzaak tot titerbepaling wijken af van de binnen het programma gebruikelijke routine.

### 2. Beleid dubbele dosis hepatitis B-vaccinatie hivpositieve patiënten

#### 2.1 Startmoment vaccinatie

Uit diverse studies blijkt dat voor een optimaal vaccinatieresultaat het aantal CD4-cellen mede bepalend is voor het moment waarop met vaccineren tegen hepatitis B gestart dient te worden [3, 14-16]. Tevens blijkt uit de literatuur dat de respons mede afhankelijk is van de virale load op het moment van vaccineren [6, 14]. Na start van highly active anti-retroviral therapy (HAART) stijgt het aantal CD4-cellen langzaam en daalt de virale load snel.

Hieronder is in het kort weergegeven bij welke situatie een hepatitis-B vaccinatie overwogen kan worden.

#### **CD4 ≥ 350 cellen / mm<sup>3</sup>**

- Start hepatitis B-vaccinatieschema met dubbele dosis

#### **CD4 < 350 cellen / mm<sup>3</sup>\***

- Bij voorkeur start HAART en wacht totdat virale load ondetecteerbaar is (< 50 kopieën/ml)
- Start vervolgens met een hepatitis B-vaccinatieschema met dubbele dosis

*\*NB: Als de patiënt een hoog risico loopt op hepatitis B, dan kan de hivbehandelaar overwegen om toch te starten met vaccineren.*

#### 2.2 Dubbele dosis hepatitis B-vaccin hivpatiënten

Hivpatiënten zullen binnen het vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen gevaccineerd worden met een dubbele dosis (40 µg) hepatitis B-vaccin. Dit betekent dat deze patiënten per vaccinatiemoment twee injecties Engerix B 20 µg krijgen toegediend. Voor een optimaal resultaat dienen de twee vaccinaties in dezelfde M. deltoideus te worden toegediend [17]. De vaccinatie wordt gegeven op 0, 1 en 6 maanden.

Op dit moment worden vanuit het vaccinatieprogramma alleen Engerix-B 20 µg en het HBV-component uit Twinrix vergoed. De hepatitis A-component wordt door de ontvanger betaald. Toepassing van een dubbele dosis Twinrix is in de groep hiv-geïnficeerden niet geïndiceerd omdat

een dubbele dosis hepatitis-A vaccin niet noodzakelijk is (zie paragraaf 2.6). HBVaxpro bevat 40 ug HBsAg in dezelfde ampul, echter dit vaccin wordt niet vergoed vanuit het HBV programma.

Naar de duur van de bescherming van het hepatitis B-vaccin bij hivpositieven is momenteel nog onvoldoende onderzoek gedaan om hierover een uitspraak te kunnen doen.

### **2.3 Uitvoering vaccinatie**

De indicatiestelling van hepatitis B-vaccinatie is de taak van de hivbehandelaar. De hivbehandelaar kan zelf het hepatitis-B vaccin geven of de hivpatiënt met een verwijfsbrief doorverwijzen naar de GGD voor vaccinatie. De route die wordt gekozen is afhankelijk van regionale afspraken tussen hivbehandelaren en de GGD.

### **2.4 Titerbepaling**

Vanwege de mogelijke lage respons op de vaccinatierreeks is het belangrijk dat hivpatiënten 4 tot 6 weken na de derde dubbele dosis een titerbepaling laten doen. Deze titerbepaling wordt door het hivbehandelcentrum of de GGD gedaan, maar wordt niet vergoed door het vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen.

### **2.5 Non-responders**

Indien een hivpatiënt het vaccinatieschema met een dubbele dosis HBV-vaccin voltooid heeft en de antiHBs-titer onder de 10 IE/l is, wordt de patiënt beschouwd als non-responder en komt deze in aanmerking voor revaccinatie (vergoed door het HBV programma). Het is belangrijk om te wachten met revaccinatie totdat het aantal CD4-cellen hoger is dan 350 of te wachten totdat de virale load ondetecteerbaar is. Bij een non-responder wordt opnieuw een dubbele dosis hepatitis B-vaccin toegediend middels een versneld schema (maanden 0, 1 en 2).

Na de zesde dubbele dosis hepatitis B-vaccin, wordt wederom een titerbepaling na 4 tot 6 weken aanbevolen. Mocht de patiënt na de hervaccinaties nog niet beschermd zijn, dan kan deze eventueel geïncubeerd worden in een trial. Op de website van het Nationaal Hepatitis Centrum ([www.hepatitis.nl](http://www.hepatitis.nl)) staat een overzicht van trials. Hivbehandelaren kunnen nieuwe trials aanmelden via [info@hepatitis.nl](mailto:info@hepatitis.nl).

### **2.6 Beleid hepatitis A-vaccinatie**

De helft van de hivpositieve MSM heeft antistoffen tegen hepatitis A [15]. Indien de hivpatiënt graag een hepatitis A-vaccinatie wil ontvangen is het aan te raden om vooraf een anti-HAV IgG bepaling te doen (op kosten van de zorgverzekering van de patiënt). Als blijkt dat de patiënt nog niet beschermd is tegen hepatitis A, kan naast de dubbele dosis hepatitis B-vaccin ook een enkele dosis hepatitis A-vaccin worden gegeven op maanden 0 en 6. Eventueel kan dit ook met Twinrix gegeven worden (Twinrix en Engerix op 0,1 en 6 maanden).

De hepatitis A-vaccinatie wordt niet vergoed vanuit het vaccinatieprogramma hepatitis B-risicogroepen.

## **3. Praktische uitvoering**

### **3.1 Bekend hivpositief, hepatitis B-status onbekend**

De hivbehandelaar is verantwoordelijk voor de indicatiestelling van het hepatitis B-vaccin. Als er een vaccinatie indicatie gesteld wordt, is hepatitis B-serologie (anti-HBc en HBsAg) vooraf nodig om dragerschap uit te sluiten of natuurlijke immuniteit aan te tonen.

#### **3.1a Schema 1: hivpositief, nooit hepatitis B-vaccinatie serie of HBV vaccinatiestatus onbekend**

- Dubbele dosis hepatitis B-vaccin op maanden 0, 1, 6
- Titerbepaling: 4-6 weken na derde dubbele dosis.

- anti-HBs  $\geq 10$  IE/l: de cliënt is beschermd.
- anti-HBs  $< 10$  IE/l: via versneld schema (maand 0, 1 en 2) nogmaals een dubbele dosis geven.
- Na de 6<sup>e</sup> dubbele dosis: 2<sup>e</sup> titerbepaling. Indien de titer nog steeds  $< 10$  IE/l is, zal de hivpatiënt worden meegedeeld dat hij niet beschermd is tegen hepatitis B.
- Bij een “non respons” na 6 vaccinaties kan de cliënt geïnccludeerd worden in “non respons” vaccinatietrials.

### 3.1b Schema 2: hivpositief, ooit hepatitis B-vaccinatie serie gehad, mogelijk onvolledig

- Anti-HBs in het verleden  $\geq 10$  IE/l: de cliënt is beschermd.
- Anti-HBs in het verleden  $< 10$  IE/l of onbekend: anti-HBc en anti-HBsAg bepalen (cliënt kan tussen de vaccinaties in geïnfecteerd zijn)
- Indien dan anti-HBc en anti-HBsAg negatief: de cliënt krijgt een booster met dubbele dosis hepatitis B-vaccinatie.
  - Titerbepaling: 4-6 weken na dubbele dosis.
    - anti-HBs  $\geq 10$  IE/l: de cliënt is beschermd.
    - anti-HBs  $< 10$  IE/l: nogmaals dubbele dosis op maand 1 en 2.
  - Na de derde dubbele dosis: tweede titerbepaling. Indien de titer nog steeds  $< 10$  IE/l is, zal de hivpatiënt worden meegedeeld dat hij niet beschermd is tegen hepatitis B.
  - Bij een “non respons” na 3 dubbele vaccinaties kan de cliënt geïnccludeerd worden in “non respons” vaccinatietrials.
- Anti-HBc en/of anti-HBsAg positief: bepaal volledig serologisch profiel

Hivpositieve patiënten die al een volledige vaccinatie serie met een enkele dosis HBV-vaccin gehad hebben hoeven niet nogmaals gevaccineerd te worden als er destijds een titerbepaling is gedaan en deze voldoende was (anti-HBs  $\geq 10$  IE/l). Als er geen titerbepaling is gedaan na een volledige serie met een enkele dosis HBV-vaccin, of de titer was onvoldoende, dan dient Schema 2 gevolgd te worden.

### 3.2 Hivstatus onbekend, hepatitis B-status onbekend

Indien de hivstatus van de cliënt onbekend is op de soapoliekliniek van de GGD, wordt er een hivtest aangeboden. Er kan gekozen worden voor een hivsneltest die tijdens het eerste consult al direct een resultaat geeft.

Voor alle onderstaande scenario's geldt dat als de cliënt niet op hiv getest wil worden, hij gevaccineerd zal worden tegen hepatitis B alsof hij hivnegatief is. Aan de cliënt moet duidelijk uitgelegd worden dat er een grote kans is dat de vaccinatie niet zal aanslaan als hij hivpositief is. Hierover zal hij ook schriftelijk geïnformeerd worden.

### 3.2a Hivstatus onbekend, nooit hepatitis B-vaccinatie gehad

Als de cliënt niet gevaccineerd is tegen hepatitis B:

- Wil de cliënt getest worden op hiv?
  - Nee: vaccineren alsof hij hivnegatief is en informeren over consequenties van vaccinatie bij onbekende hivstatus.
  - Ja: de eerste enkele dosis hepatitis B-vaccin kan alvast worden gegeven.
    - Hivtest positief: Doorverwijzen naar hivbehandelaar voor indicatie stelling. Vaccineren volgens SCHEMA 1. De eerste enkele dosis die de cliënt heeft ontvangen, moet als niet gegeven worden beschouwd.
    - Hivtest negatief: conform beleid hivnegatieven

### **3.2b Hiv status onbekend, ooit hepatitis B-vaccinatie gehad, mogelijk onvolledig**

Als de cliënt gevaccineerd is tegen hepatitis B:

- Wil de cliënt getest worden op hiv?
  - Nee: vaccineren alsof hij hivnegatief is en informeren over consequenties van vaccinatie bij onbekende hivstatus.
  - Ja:
    - Hivtest positief: Doorverwijzen naar hivbehandelaar voor indicatiestelling. Vervolgens vaccineren volgens SCHEMA 2.
    - Hivtest negatief: Cliënt wordt conform het huidige beleid van het vaccinatieprogramma beschouwd als beschermd tegen hepatitis B. Eventueel titerbepaling overwegen.

### **3.2c Hivstatus onbekend, hepatitis B vaccinatiestatus onbekend**

Als de cliënt niet weet of hij gevaccineerd is:

- Cliënt opzoeken in het hepatitis B-registratiesysteem
  - Als hij niet geregistreerd is: zie 3.2a
  - Als hij geregistreerd is: zie 3.2b

### **3.3 Vaccineren tijdens outreach-acties**

Optimale individuele zorg is niet op elke plek mogelijk en bij een moeilijk te bereiken doelgroep wegen de voordelen van een vaccinatie tijdens een outreachende activiteit op tegen de nadelen van een minder optimaal inhoudelijk beleid. Het toedienen van een vaccinatie kan weinig kwaad; de effectiviteit is in sommige gevallen helaas sub-optimaal. Voor de outreach-acties is dan ook het toedienen van de eerste vaccinatie leidend.

Tijdens outreach-acties zal niet actief naar de hivstatus van cliënten worden gevraagd. Tijdens de acties is er vaak weinig privacy voor de cliënt en verpleegkundige. Cliënten zullen mondeling en schriftelijk worden geïnformeerd over de mogelijkheid dat de vaccinatie mogelijk niet goed werkt als ze hivpositief zijn.

Na deze uitleg kan de cliënt alsnog uit zichzelf aangeven dat hij hivpositief is. In dat geval is het niet verstandig om hem tijdens de outreachactie te vaccineren, maar hem door te verwijzen naar zijn hivbehandelaar.

Als de cliënt niet aangeeft dat hij hivpositief is, wordt hij gevaccineerd alsof hij hiv-negatief is. Hij krijgt de eerste vaccinatie ter plekke toegediend op de outreach-locatie.

### **3.4 Registratie**

Indien er een dubbele vaccinatie wordt gegeven aan een hivpatiënt, moet dit apart geregistreerd worden in het landelijke registratiesysteem ([www.hbvcampagne.ggd.nl](http://www.hbvcampagne.ggd.nl))

### **Literatuurlijst**

1. Kim, H.N., et al., *Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations*. Int J STD AIDS, 2009. **20**(9): p. 595-600.
2. Flynn, P.M., et al., *Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **56**(4): p. 325-32.
3. Potsch, D.V., et al., *High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects*. Vaccine, 2010. **28**(6): p. 1447-50.
4. Launay, O., et al., *Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial*. JAMA, 2011. **305**(14): p. 1432-40.

5. Rey, D., et al., *Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load.* Vaccine, 2000. **18**(13): p. 1161-5.
6. Fonseca, M.O., et al., *Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose.* Vaccine, 2005. **23**(22): p. 2902-8.
7. Ungulkraiwit, P., et al., *Factors for predicting successful immune response to hepatitis B vaccination in HIV-1 infected patients.* Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2007. **38**(4): p. 680-5.
8. Kim, H.N., et al., *Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons.* Int J STD AIDS, 2008. **19**(9): p. 600-4.
9. Cornejo-Juarez, P., et al., *Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses.* AIDS Res Ther, 2006. **3**: p. 9.
10. Pasricha, N., et al., *Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine.* BMC Infect Dis, 2006. **6**: p. 65.
11. Veiga, A.P., J. Casseb, and A.J. Duarte, *Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects.* Vaccine, 2006. **24**(49-50): p. 7124-8.
12. Cruciani, M., et al., *Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients.* Vaccine, 2009. **27**(1): p. 17-22.
13. Tedaldi, E.M., et al., *Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV.* Clin Infect Dis, 2004. **38**(10): p. 1478-84.
14. Landrum, M.L., et al., *Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count.* Vaccine, 2009. **27**(34): p. 4731-8.
15. de Vries-Sluijs, T.E., et al., *A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients.* J Infect Dis, 2011. **203**(7): p. 984-91.
16. de Vries-Sluijs, T.E., et al., *A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients.* J Infect Dis, 2008. **197**(2): p. 292-4.
17. CDC (Centers for Disease Control), *Hepatitis B FAQs for Health Professionals, in What are the recommended doses of Hepatitis B vaccines?* <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#recctbl>. 2012.

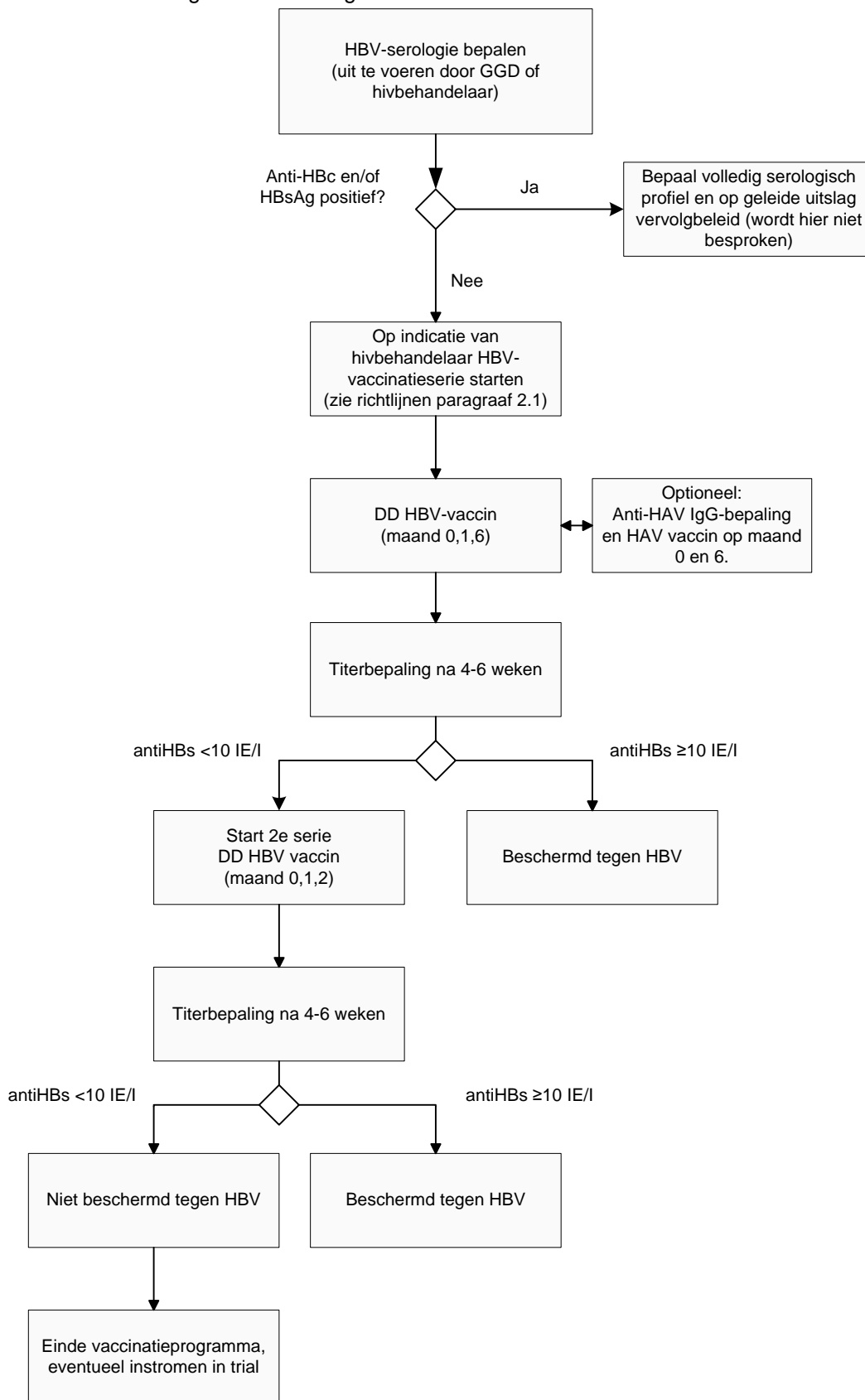
## Wijzigingen

Eerste versie: 21 december 2012

Tweede versie: 10 januari 2012:

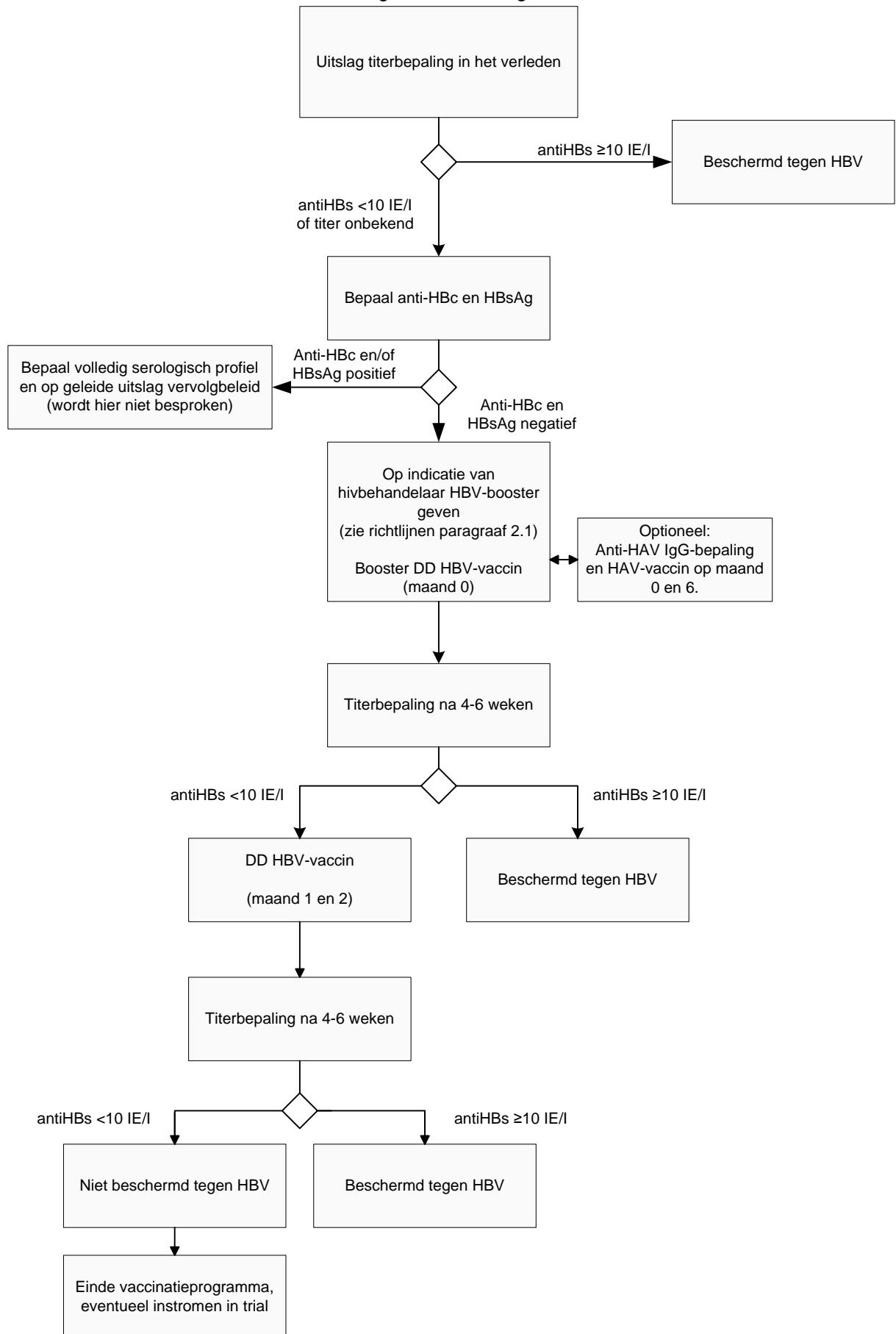
- paragraaf 2.6 gewijzigd: Twinrix en Engerix kan worden gegeven op maand 0, 1 en 6.
- paragraaf 3.1.a: zin over continueren schema met dubbele dosis verwijderd ivm onduidelijkheid.

**Schema 1**  
**HBV-vaccinatie bij bekend hivpositieven**  
 Cliënt is niet gevaccineerd tegen HBV of HBV vaccinatiestatus is onbekend



DD: dubbele dosis

**Schema 2**  
**HBV-vaccinatie bij bekend hivpositieven**  
 Cliënt is ooit gevaccineerd tegen HBV



DD: dubbele dosis