

# Artikel

## Revaccinatie tegen hepatitis B bij non-responders

Resultaten van een retrospectieve studie en opzet van een prospectief onderzoek (RESPONS)

A.P.A. Vermeiren, N.H.T.M. Dukers-Muijers, C.F.H. Raven, J.E. van Steenberg, C.J.P.A. Hoebe

Non-respons na hepatitis B-vaccinatie is voor GGD-professionals al jaren een probleem waar geen bevredigende oplossing voor is. Non-responders worden standaard gerevaccineerd met 3 doses van hetzelfde vaccin. Echter, 50% van deze patiënten ontwikkelt alsnog onvoldoende titer (<10 IU/l anti-HBs). Dit artikel beschrijft een retrospectieve studie waarin 4 verschillende revaccinatieschema's worden vergeleken: 3 doses Engerix-B<sup>®</sup>, 1 dosis Engerix-B<sup>®</sup>, 1 dosis HBVaxPro-40 of 1 dosis Fendrix<sup>®</sup>. Nadeel van deze studie is het retrospectieve karakter. Daarom is landelijk ook een prospectieve multicenterstudie gestart: RESPONS. Dit artikel beschrijft tevens de opzet van deze multicenterstudie.

Dit artikel is gebaseerd op een eerder gepubliceerd artikel in Vaccine:  
Hoebe CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijers NH. Revaccination with Fendrix<sup>®</sup> or HBVaxPro<sup>®</sup> results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B<sup>®</sup> in previous non-responders. Vaccine; 2012 6;30(48):6734-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.08.074.

### Inleiding

Hepatitis B-vaccinatie speelt een belangrijke rol in de preventie van hepatitis B-virus (HBV) infectie en bijbehorende complicaties. (1) Sinds 1 augustus 2011 wordt hepatitis B-vaccinatie toegediend aan zuigelingen als deel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), maar het vaccin wordt ook nog toegepast op latere leeftijd bij mensen met risicofactoren voor het verkrijgen van een HBV- infectie, bijvoorbeeld mensen met een arbeidsgerelateerd risico (werkend in de gezondheidszorg, bij veiligheidsdiensten of in de seksindustrie) (2) en aan reizigers naar landen waar HBV veel voorkomt. Non-respons na hepatitis B-vaccinatie is voor GGD-professionals al jaren een probleem waar geen bevredigende oplossing voor is. Ongeveer 5% tot 10% van de volwassenen reageert niet of onvoldoende (antilichaamrespons <10 IU/l) op het standaardvaccinatieschema (3x na 0,1 en 6 maanden), (3-6) ondanks volledig en adequaat gevaccineerd te zijn. Risicofactoren voor non-respons zijn leeftijd (> 40 jaar), roken, overgewicht, mannelijk geslacht en

immunodeficiëntie. Verder spelen genetische factoren waarschijnlijk een rol. (7) Het is niet per definitie zo dat non-respons op HBV-vaccinatie geassocieerd is met non-respons op andere vaccinaties (7,8), al is wel gevonden dat hepatitis A-antilichaamrespons in gecombineerde hepatitis A en B-vaccinaties lager is in HBV-non-responders. (5) Verschillende revaccinatieschema's om respons te verhogen in non-responders zijn eerder gesuggereerd. (9,10) In de meeste landen wordt het toedienen van 3 additionele doses van het eerste vaccin met intervallen van een maand geadviseerd. (2,4) Na deze revaccinaties reageert echter 50% van de non-responders nog steeds niet. (11) Alternatieven zijn dus nodig. Nieuw beschikbare vaccins met ander adjuvans of hogere antigeendoses die oorspronkelijk bedoeld zijn voor patiënten met nierinsufficiëntie (Fendrix<sup>®</sup> 20µg, HBVaxPro<sup>®</sup> 40µg) kunnen mogelijk een hogere anti-HBs-respons realiseren, of een zelfde respons realiseren met enkel 1 revaccinatie. (9,10) Studies die alternatieve revaccinaties in gezonde non-responders hebben onderzocht tonen een respons van 43.5% tot 97.5%. (5,10,12-16) Deze studies hebben echter een aantal beperkingen, namelijk: kleine aantallen onderzochte personen; gebruik van niet-geregistreerde vaccinaties; vaccinatietechnieken waren niet duidelijk of niet beschreven; vaccinaties werden intradermaal gegeven. Hierdoor is het onduidelijk of de non-respons een gevolg was van het onvermogen van de non-responder om een adequate antilichaamrespons te ontwikkelen of dat de vaccinatiemethode niet adequaat was. (6)

## Methoden

### Studiepopulatie

Met arbovaccinatiegegevens van instellingen in Zuid-Limburg (1997-2010) werd een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd met als doel 4 revaccinatieschema's te vergelijken: 3 revaccinaties met Engerix-B® (20 µg HBsAg in 1.0 ml, GlaxoSmithKline, Rixensart, België, 1- maandintervallen, n=201), revaccinatie met 1 dosis Engerix-B® (n=37), revaccinatie met 1 dosis HBVaxPro-40® (40 µg HBsAg in 1 ml, Sanofi-Pasteur MSD, Lyon, Frankrijk; n=108), en revaccinatie met 1 dosis Fendrix® (20 µg HBsAg in 0.5 ml, GlaxoSmithKline, Rixensart, België; n=39). De nulhypothese was dat de revaccinatieschema's even effectief zijn wat betreft de hoogte van de anti-HBs-respons en het aantal patiënten dat voldoende antistoffen aanmaakt na vaccinatie (≥10 IU/l). Personen werden in de studie opgenomen (n=385) als zij waren gerevaccineerd na het niet voldoende reageren op standaardvaccinatie (3-doses Engerix-B®. Informatie over de data van (re)vaccinatie, anti-HBs-titer (GMT), geboortedatum, en geslacht was aanwezig voor alle patiënten. Tevens was zelf gerapporteerde medische informatie aanwezig voor 269 patiënten. Patiënten met diabetes, of patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruikten werden uitgesloten (n=6). Niemand testte positief voor HbsAg. Keuze van het revaccinatiemiddel werd bepaald door beschikbaarheid op het moment van revaccinatie.

### Vaccinatieprotocol

De initiële vaccinatie werd gedaan volgens het standaardprotocol (vaccinatie na 0,1 en 6 maanden). De tijd (mediaan) tussen de eerste en tweede vaccinatie was 28 dagen (interkwartielafstand 28-34 dagen) en 157 dagen (interkwartielafstand 150-168 dagen) tussen de eerste en derde vaccinatie. De titerbepaling werd tussen 4 en 8 weken na het (re)vaccinatieschema uitgevoerd. Geblindeerde monsters werden gebruikt om de HBV-antilichaamtiter vast te stellen door middel van het AXSYM-microparticle-enzyme immunoassay-systeem (MEIA-test, Abbott, Chicago, VS).

### Statistische analyse

Eerst werd na elk revaccinatieschema het aantal responders (≥10 IU/l) berekend. Analyses werden gestratificeerd in 2 groepen (nul en hyporesponders: 0 IU/l en 1-9 IU/L) op de initiële anti-HBs-respons na het standaard vaccinatieschema. Door middel van logistische regressie werd geanalyseerd of de 4 revaccinatieschema's verschilden en welke van de revaccinatieschema's verschilden van de standaardvaccinatie (3 Engerix-B® vaccinaties) in de proportie responders.

Ten tweede werd door middel van lineaire regressie geëvalueerd of revaccinatieschema's verschilden (F-test) in de hoogte van de gemiddelde loggetransformeerde anti-HBs-titer en welke van de alternatieve revaccinatieschema's verschilden van het standaardrevaccinatieschema in de hoogte van de anti-HBs-titer. Ook dit lineaire regressiemodel werd voor nul- en hyporesponders apart

Tabel 1 Eigenschappen van patiënten

	Totaal (std/IQR*)	Engerix 3	Engerix 1	HBVaxPro40	Fendrix
N	385	201	37	108	39
%Man	35.3	41.2	25.0	31.5	25.6
Gemiddelde leeftijd (jaren)	39.2 (13.9)	38.3 (12.3)	39.6 (12.4)	38.7 (17.0)	39.6 (12.4)
Tijd tussen revaccinatie en titerbepaling (dagen)	35 (33-42)	35 (34-42)	41 (35-42)	34 (31-54)	34 (31-42)
% Nulresponders	39.7	44.8	32.4	37.0	28.2

IQR= Interkwartielafstand

Tabel 2 Het percentage en aantal non-responders (< 10 IU/L) in de totale groep, de groep initiële nulresponders en de groep initiële hyporesponders na revaccinatie met Engerix 3, Engerix 1, HBVaxPro 40 of Fendrix

	Non-respons in totale groep		Non-responders na revaccinatie (< 10 IU/l)						
	OR	(95% CI)*	p	Totaal		Nulresponders		Hyporesponders	
				n	%	n	%	n	%
Engerix 3	1.00			50/201	24.9	40/90	44.4	10/111	9.0
Engerix 1	0.30	(0.12-0.76)	.01	14/37	37.8	9/12	75.0	5/25	20.0
HBVaxPro 40	3.23	(1.46-7.16)	<.01	10/108	9.3	10/40	25.0	0/68	0.0
Fendrix	12.96**	(1.64-102.19)	.02	0/39	0.0	0/11	0.0	0/28	0.0

\* De Odds ratio werd berekend met logistische regressie (response ten opzichte van non-respons)

\*\* De Odds ratio voor Fendrix is een schatting: om het logistische regressie model te kunnen draaien voegden we een extra fictieve patiënt toe die niet adequaat reageerde op Fendrix (deze persoon was een man met een gemiddelde leeftijd, gemiddelde tijd tussen revaccinatie en titerbepaling en een initiële hyporesponder).

berekend. Interacties tussen statistisch significante voorspellers werden getest.

Alle statistische modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, initiële respons op standaard vaccinatie (nul- en hyporesponders), en het tijdsverschil tussen de laatste revaccinatie en de titerbepaling. De analyses werden uitgevoerd met SPSS-versie 18.0. P-waarden <0.05 werden als significant beschouwd.

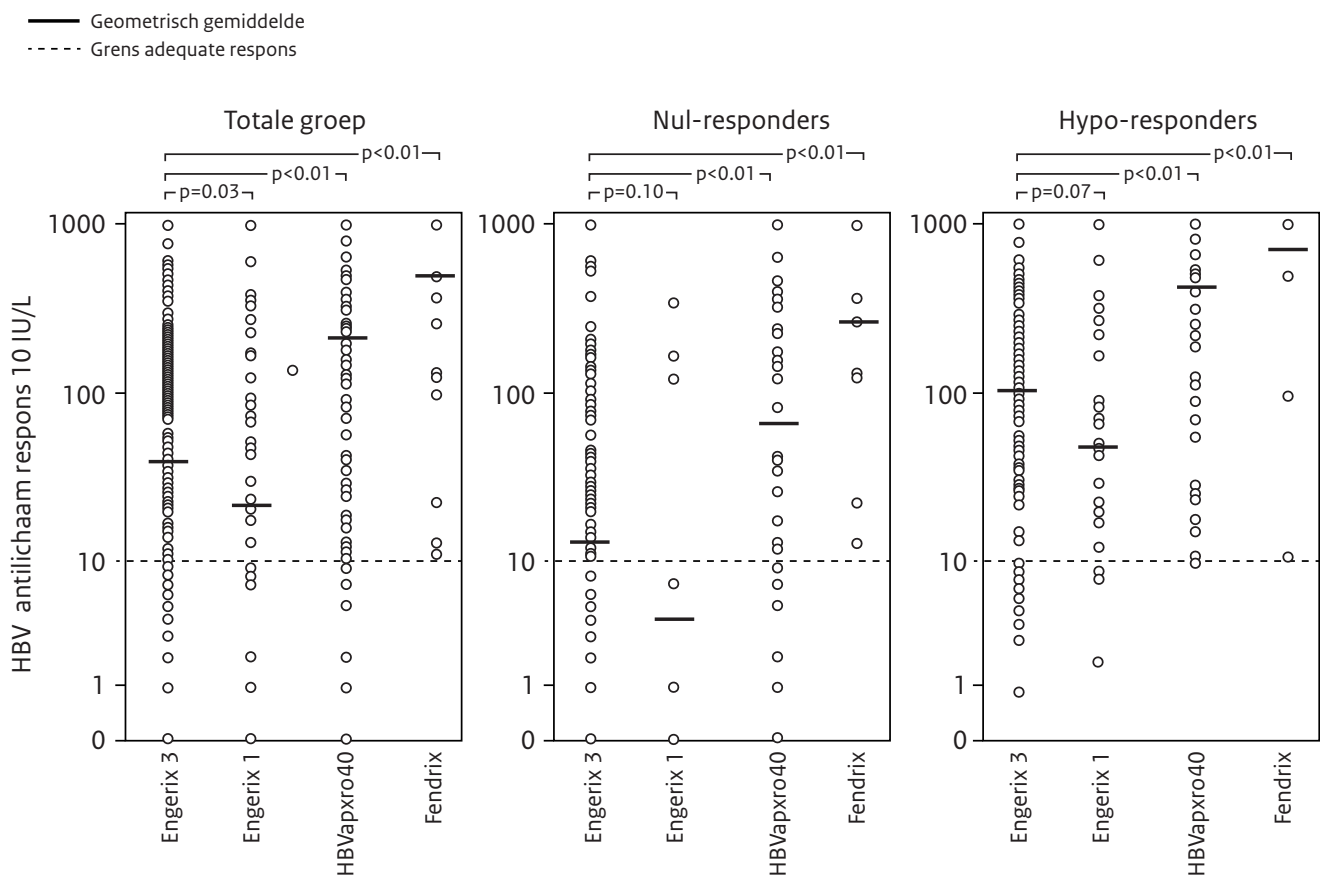
## Resultaten

Tabel 1 geeft de kenmerken van de patiënten weer in de verschillende revaccinatiegroepen. Er werd verschil in de proportie responders gevonden tussen de revaccinatieschema's ( $p < 0.01$ ): Eén dosis met Engerix<sup>®</sup> gaf een lagere proportie van responders dan 3 doses. Een revaccinatie met HBVaxPro-40<sup>®</sup> of Fendrix<sup>®</sup> gaf een lagere proportie non-responders dan 3 doses Engerix<sup>®</sup> (Tabel 2). Na 3 Engerix<sup>®</sup>-doses reageerde 44% van de nulresponders en 9% van de hyporesponders onvoldoende. Na revaccinatie met 1 dosis Engerix<sup>®</sup>, reageerde 75% van de nulresponders en 20% van de hyporesponders onvoldoende. Na revaccinatie met HBVaxPro 40<sup>®</sup>, reageerden 25% van de nulresponders niet voldoende, terwijl dit bij de hyporesponders bij geen enkele patiënt het geval was (0%). In de groep die werd gerevaccineerd met Fendrix<sup>®</sup> ontwikkelde geen enkele patiënt onvoldoende anti-HBs (0%).

Ook de GMT verschilde tussen de revaccinatieschema's ( $p < 0.01$ ): Vergeleken met het 3-dosis-Engerix<sup>®</sup>-schema, presteerde het 1-dosis-Engerix<sup>®</sup>-schema slechter (GMT: 22 IU/l,  $p = 0.03$ ), terwijl het HBVaxPro-40<sup>®</sup>-schema (GMT: 219 IU/l,  $p < 0.01$ ) en het Fendrix<sup>®</sup>-schema (anti-HBs-titer: 537 IU/l,  $p < 0.01$ ) beter presteerden. Hyporesponders ontwikkelden een hoger GMT na revaccinatie dan nulresponders ( $p < 0.01$ ). (Figuur 1) De interactie tussen de revaccinatieschema's en de initiële titer (nul- of hyporesponder) na standaardvaccinatie was niet significant.

## Discussie

Zowel de proportie van responders als de hoogte van de HBs-titers verschilden tussen de 4 revaccinatieschema's. Zoals verwacht (16,17) gaf 1 dosis van Engerix<sup>®</sup> een lagere anti-HBs-respons en een lagere proportie van responders dan het standaard 3-dosis schema. Zowel Fendrix<sup>®</sup> als HBVaxPro<sup>®</sup> lieten een hogere proportie van responders zien en een hogere gemiddelde anti-HBs-respons vergeleken met het standaardrevaccinatieschema. Hyporesponders na het HBV-standaardvaccinatieschema hadden een significant hogere anti-HBs-respons na revaccinatie dan nulresponders. Dit resultaat is vergelijkbaar met de resultaten van een eerdere studie (10), maar de meeste nonresponsstudies hebben verschil in initiële titer niet meegenomen in de analyse. Deze studie heeft een aantal beperkingen. Ten eerste, deze studie



**Figuur 1** HBV-titer na 4 verschillende revaccinatieschema's onder non-responders na HBV-standaardvaccinatie. P-waarden werden in een lineair regressiemodel gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, initiële titer na standaardvaccinatie, en tijd tussen revaccinatie en titerbepaling

was retrospectief, wat het onmogelijk maakt om op geheel willekeurige wijze revaccinatieschema's aan patiënten toe te wijzen. Het is echter niet te verwachten dat revaccinatieschema's selectief zijn toegewezen. Ten tweede is een alternatieve revaccinatie optie een gecombineerd vaccin voor hepatitis A en B (Twinrix®). Studies hebben laten zien dat de hepatitis A-component een faciliterend effect kan hebben waardoor er sterker wordt gereageerd op HbsAg (18,19), hoewel een andere kleine studie heeft gevonden dat een gecombineerd vaccin niet erg effectief was in oudere personen (20). Ten slotte waren de Fendrix-groep en de Engerix 1-groep relatief klein, en raden we toekomstige studies aan om meer Fendrix-revaccinaties te includeren om schattingen te kunnen verbeteren.

## Conclusie retrospectieve studie

Vergeleken met revaccinatie met Engerix B®, presteren revaccinatie met HBVaxPro-40® en Fendrix® significant beter. Deze vaccins zouden dus overwogen moeten worden bij het revaccineren van hepatitis B-vaccinatie-non-responders. Om de beperkingen van deze studie te overkomen en de uitkomsten sterker te onderbouwen, zijn resultaten uit prospectief gerandomiseerd revaccinatie-onderzoek met voldoende power bij non-responders noodzakelijk.

## Prospectief vervolgonderzoek: RESPONS

Vanwege de beperkingen in bovenstaand onderzoek is de studie RESPONS (Revaccinatie hepatitis B prospectief onderzoek bij non-responders) opgezet in een samenwerkingsverband van 3 academische werkplaatsen in Nederland. De academische werkplaatsen Publieke Gezondheid Limburg (Maastricht), Publieke Gezondheid Noordelijk Zuid-Holland (Leiden) en de Academische Werkplaats AMPHI (Nijmegen) werken samen met 20 GGD'en en vaccinatiecentra om dit onderzoek uit te voeren.

Het is een multicenter gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) met als doel het bepalen van de immunogeniciteit (door middel van de anti-HBs-titer) van 4 onderzoekarmen bij gezonde non-responders. In deze 4 onderzoekarmen vergelijken we de vaccins Engerix® of HBVaxPro10® (controlegroep), Fendrix®, HBVaxPro40® en Twinrix® na steeds eenzelfde revaccinatieschema van 3 vaccinaties (0, 1 en 2 mnd). De anti-HBs-titerbepaling wordt op maand 0, 1, en 2 gedurende het vaccinatieschema en 1 maand na laatste revaccinatie bepaald.

Inclusiecriteria zijn gezonde non-responders na een primaire vaccinatieserie op 0,1 en 6 maanden met een recombinant vaccin en anti-HBs-titer < 10 IU/l. Exclusiecriteria zijn onder andere immuunsuppressie op basis van medicatie of onderliggende ziekte, zwangerschap en leeftijd onder de 18 of boven de 80 jaar. Randomisatie vindt plaats op individueel niveau. Uitgaande van een  $\alpha$ : 0.05 en  $\beta$ : 0.20 zullen per vaccinatiegroep minimaal 120 personen geïncludeerd moeten worden om ten minste 15% verschil in verwachte seroconversie (anti-HBsAg-titer > 10 IU/l) tussen een vaccingroep en de controlegroep aan te tonen. De studie is in november 2012 gestart bij een beperkt aantal instellingen. Op korte termijn zal deze multicenter RCT ook bij de

overige GGD'en in de regio's Zuid-Holland, Oost-Nederland, Zeeland-Brabant en Limburg en enkele vaccinatiecentra starten. De resultaten van deze studie worden over 2 jaar verwacht en zullen bijdragen aan een practicebasedonderbouwing van het vaccinatiebeleid voor non-responders.

Onderzoek RESPONS is mogelijk gemaakt door het RIVM Programmabudget van de regio's Zuid-Holland, Oost-Nederland, ZeeBra en Limburg en een financiële bijdrage voor de vaccins is verkregen van GlaxoSmithKline en Sanofi Pasteur MSD. Organisaties die meedoen aan dit onderzoek zijn: Academische Werkplaats AMPHI, Academische werkplaats Publieke Gezondheid Limburg, Academische Werkplaats Publieke Gezondheid Noordelijk Zuid-Holland, Leids Universitair Medisch Centrum, Ease travel clinic and health support en de GGD'en in de bovengenoemde regio's van het RIVM programmabudget.

## Auteurs

A.P.A. Vermeiren<sup>1</sup>, N.H.T.M. Dukers-Muijers<sup>1,2</sup>, C.F.H. Raven<sup>3</sup>, J.E. van Steenberghe<sup>4</sup>, C.J.P.A. Hoebe<sup>1,2</sup>

1. GGD Zuid-Limburg
2. Maastricht University Medical Center
3. GGD West-Brabant
4. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

A.P.A. Vermeiren | [angelique.vermeiren@ggzdl.nl](mailto:angelique.vermeiren@ggzdl.nl)

## Literatuur

1. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-39.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. *MMWR* 2012;61(4).
3. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999;179:489-92.
4. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B Vaccines. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20:27-45.
5. Cardell K, Åkerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous non-responders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008;198:299-304.
6. Heinger U, Bachtar NS, Bahri P, Dana A, Dodoo A, Gidudu J, et al. The concept of vaccination failure. *Vaccine* 2012;30:1265-8
7. Höhler T, Reuss E, Evers N, Dietrich E, Rittner C, Freitag CM et al. Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: a vaccination study in twins. *Lancet* 2002;360:991-5.
8. Roukens AH, Visser LG. Hepatitis B vaccination strategy in vaccine low- and non-responders. *Human Vaccines* 2011;7:654-7.
9. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodia-

- lysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:235-247.
10. Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002;20: 3644-9.
  11. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
  12. Rendi-Wagner P, Shouval D, Genton B, Lurie Y, Rümke H, Boland G, et al. Comparative immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine in non- and low responders to conventional vaccine. *Vaccine* 2006;24:2781-9.
  13. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine* 1997;15:353-6.
  14. Lin C, Zhu J, Zheng Y, Chen Y, Wu Z, Chong Y, et al. Effect of GM-CSF in combination with hepatitis B vaccine on revaccination of healthy adult non-responders. *J Infect*. 2010;60:264-70.
  15. Rottinghaus ST, Poland GA, Jacobson RM, Barr LJ, Roy MJ. Hepatitis B DNA vaccine induces protective antibody responses in human non-responders to conventional vaccination. *Vaccine*. 2003;21:4604-8.
  16. Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, Du W, Williams A, Dickson B, et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001;34:798-802.
  17. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O. Seroconversion after additional vaccine doses to non-responders to three doses of intradermally or intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Infect Dis* 1994;26:468-70.
  18. Stoffel M, Lievens M, Dieussaert I, Martin I, Andre F. Immunogenicity of Twinrix in older adults: a critical analysis. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(1):9-14.
  19. Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine schemans and effect of influencing factors. *Vaccine* 2006;24:5509-15.
  20. Wolters B, Junge U, Dziuba S, Roggendorf M. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine* 2003;21:3623-8