

Virale hepatitis van A tot G.**Diagnostische aspecten.**

G. Leroux-Roels, L. Van Renterghem
Tijdschr Geneesk 1998; 54: 1475-1484.

Hepatitis A, B en C:**transmissie, prevalentie en preventie.**

M. Van Winckel, E. Robberecht
Tijdschr Geneesk 1998; 54: 1489-1493.

Geachte Redactie,

Graag willen wij enkele vragen stellen resp. kanttekeningen maken bij bovengenoemde artikelen.

In „*Virale hepatitis van A tot G. Diagnostische aspecten*” stellen Leroux-Roels en Van Renterghem dat men bij een anti-HAV-titer hoger dan 30 mU/ml mag aannemen dat de patiënt een HAV-infectie heeft doorgemaakt en derhalve niet hoeft gevaccineerd te worden, maar dat bij personen met een anti-HAV-titer lager dan 10 mU/ml HAV-vaccinatie is aangewezen. Deze stellingname betekent een belangrijke wijziging in strategie, aangezien tot nog toe werd aangenomen dat iemand ooit (sub)klinisch hepatitis A heeft doorgemaakt en als levenslang immuun kan beschouwd worden indien met een routinetest antistoffen worden gedetecteerd. Moet iemand met een duidelijke geschiedenis van geelzucht in de kinderjaren én een zwak positieve titer toch gevaccineerd worden? Wat indien de titer tussen 10 en 30 mU/ml is?

Een vraag die niet wordt gesteld in het artikel, maar die zich bij lezing ervan toch aandient is: moet na hepatitis-A-vaccinatie systematisch getest worden om na te kijken of iemand mogelijk low-responder of zelfs non-responder is? Indien iemand op correcte wijze de volledige vaccinatie serie tegen hepatitis A heeft gekregen, dienen er tot nog toe geen antistoffen te worden gecontroleerd, aangezien de seroconversie nagenoeg steeds 100% is in de verschillende immunogeniciteitsstudies (gemeten met een zeer gevoelige ELISA-test) en aangezien de routinetests in het laboratorium te weinig gevoelig bleken (met risico voor fout-negatieve testresultaten).

In „*Hepatitis A, B en C: transmissie, prevalentie en preventie*” stellen Van Winckel en Robberecht dat bij gebruik van polyvalente gammaglobulinepreparaten hogere doses (0,1 mg/kg i.m.) moeten toegediend worden, en pleiten zij voor het duurdere specifieke preparaat dat minstens 100 IE antistoffen per ml bevat, waarvan de dosering 0,02 ml/kg i.m. bedraagt.

In juni 1997 bevestigde de Centrale Afdeling voor Fraktionering van het Belgische Rode Kruis schriftelijk dat de anti-hepatitis-A-titer in ieder lot Gammaglobuline 16%[®]

wordt getest en de laatste jaren tussen de 160 en 260 IE ligt, duidelijk boven de norm van de Europese Farmacopee van minimum 110 IE/ml. De duurdere specifieke gammaglobulinepreparaten bevatten ook „maar” 100 IE per ml.

Het prijsverschil tussen de duurdere specifieke gammaglobulinepreparaten en het vaccin is niet erg groot, waardoor in geval van immunisatie voor een reis een keuze in het voordeel van de wat duurdere vaccinatie minder moeilijk wordt. De polyvalente gammaglobulinepreparaten zijn daarentegen beduidend goedkoper. De dosering voor Gammaglobuline 16%[®] is eveneens 0,02 ml/kg voor korte reizen, maar in de praktijk geven we aan een volwassene een ampul van 4 ml, althans indien er goede redenen zijn om niet voor vaccinatie te kiezen. De WGO stelt wel dat indien het vaccin ter beschikking is, dit de voorkeur heeft boven de immunoglobulinen (1), wat door ons volledig wordt onderschreven.

In ref. 5 van het artikel wordt een fulminante hepatitis A beschreven, die optrad 10,5 weken na een i.m. injectie van humane immunoglobulinen, te weten 2,5 ml met 103-120 IE/ml (2). Deze casus is er in de eerste plaats een illustratie van dat gammaglobulinen geen 100% maar ongeveer 90% bescherming bieden (3), en onderstreept verder inderdaad de noodzaak om per productielot de hoeveelheid gammaglobulinen te blijven controleren in een tijdperk waarin het aantal bloeddonoren met hepatitis-A-IgG-antistoffen verder daalt.

Het blijft erg onzeker vanaf welk ogenblik vaccinatie voldoende protectie biedt. De auteurs schrijven in tabel 1 dat de bescherming start bij de toediening, een stelling die wij zouden relativeren. Vaccinatie kan immers geen onmiddellijke bescherming bieden, aangezien de aanmaak van meetbare antistoffen toch altijd enige tijd duurt. Na 14 dagen heeft ongeveer 90% van de gevaccineerden antistoffen. Uit beperkte experimenten met proefdieren blijkt anderzijds dat er reeds een beduidende bescherming aanwezig kan zijn vooraleer de aanwezigheid van antistoffen opgespoord kan worden. Rekening houdend met de incubatietijd van hepatitis A die minimum 14 dagen en gemiddeld 30 dagen bedraagt, is het erg waarschijnlijk, maar niet helemaal zeker, dat vaccinatie bij de „last-minute”-reiziger nog een voldoende bescherming biedt.

Bij epidemieën is de uitstekende werkzaamheid van vaccinatie aangetoond in verschillende goed gedocumenteerde interventiestudies, maar dit in situaties van opeenvolgende en aanhoudende golven van secundaire gevallen van hepatitis A (verspreid over maanden en jaren) of van cyclisch optredende epidemieën. Hier werden gammaglobulinen stevast te laat toegediend na mogelijke (want meestal onopgemerkte) expositie.

De rol van vaccinatie ter bescherming na mogelijke blootstelling (post-exposure prophylaxis), zelfs in het kader van een beginnende epidemie in een gesloten gemeenschap, ligt overigens helemaal niet vast (4, 5), juist omdat het aantoonbaar effect pas in de 3de week de 100% haalt, daar waar gammaglobulinen wel onmiddellijk werkzaam kunnen zijn (1, 3, 6, 7), hoewel ook hiermee de eerste golf van secundaire infecties meestal niet kan worden ingedijkt. Nieuwe interventiestudies bij epidemieën zullen in de toekomst nodig zijn om de juiste rol van vaccinatie tegen hepatitis A alleen resp. tezamen met passieve immunisatie door middel van gammaglobulinen te kunnen bepalen.

A. Van Gompel

J. Van den Ende

*Inwendige Ziekten – Dienst Reisadvies,
Instituut Tropische Geneeskunde, Antwerpen.*

LITERATUUR

1. World Health Organization. International Travel and Health. Vaccination requirements and health advice (table 6). Comprehensive list of vaccinations, 1998: 86.
2. BEHRENS RH, DOHERTY JF. Severe hepatitis A despite passive immunisation (letter). *Lancet* 1993; *341*: 972.
3. WINOKUR PL, STAPLETON JT. Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1992; *14*: 580-586.
4. LEMON SM, THOMAS DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; *336*: 196-204.
5. KOFF RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; *351*: 1643-1649.
6. PAVIA AT, NIELSEN L, ARMINGTON L, THURMAN DJ, TIERNEY E, NICHOLS CR. A community-wide outbreak of hepatitis A in a religious community: impact of mass administration of immune globulin. *Am J Epidemiol* 1990; *131*: 1085-1093.
7. HOEBE CJ. Hepatitis-A-epidemie in Heerlen, eind 1996; het belang van immunisatie van migrantenkinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; *142*: 521-525.

Geachte Redactie,

De brief van Van Gompel en Van Den Ende suggereert dat onze aanbevelingen tot HAV-vaccinatie in functie van de gemeten anti-HAV-titers onvoldoende duidelijk zijn en zelfs de indruk wekken dat het om een wijziging van de bestaande strategie zou gaan. Dit laatste is geenszins het geval en wij wensen daarom onze tekst als volgt te verduidelijken:

Het bepalen van de antilichaamtiter tegen HAV dient een vaccinatie tegen HAV slechts vooraf te gaan wanneer er een reële kans bestaat dat de te vaccineren persoon reeds een HAV-infectie heeft doorgemaakt. De kost van een antilichaamdosage (B250, als unieke test zal geen remgeld worden geïnd) is immers geringer dan de kost van een primovaccinatie (2 dosissen met een interval van 6 tot

12 maanden, 2 × 1 747 BEF). Als vuistregel kunnen wij stellen dat deze situatie zich bij ons voordoet bij autochtone volwassenen boven de 40 jaar. Iemand die een HAV-infectie heeft doorgemaakt, blijft levenslang immuun en dient uiteraard niet meer te worden gevaccineerd.

Weinigen weten evenwel met absolute zekerheid te vertellen dat zij een HAV-infectie hebben doorgemaakt. Serologische bevestiging is daarom dikwijls noodzakelijk. Iedere serologische test heeft zijn analytische ondergrens en de producent geeft deze doorgaans duidelijk aan in de bijsluiters bij de kit. Op basis van eigen ervaring met de diagnostische kit van één producent schreven wij in ons overzicht dat een HAV-titer van hoger dan 30 mU/ml wees op immuniteit en dat bij een titer van 10 of minder mU/ml vaccinatie aangewezen was. Collega's Van Gompel en Van den Ende vragen zich af „Wat indien de titer tussen de 10 en 30 mU/ml is?” Omdat dergelijke cijfers in de grijze zone van sommige, zo niet van de meeste HAV-detectiesystemen liggen en omdat wij liever het zekere voor het onzekere nemen, durven wij voorstellen dat alle personen met een HAV-titer kleiner dan 30 mU/ml zouden worden gevaccineerd.

Een tweede vraag van de brieven schrijvers is „of men na een hepatitis-A-vaccinatie systematisch de anti-HAV-productie moet meten om eventuele hypo- of non-responders op te sporen”. Zij geven zelf het antwoord op hun vraag en wij delen hun zienswijze. Het HAV-vaccin is zeer immunogeen en induceert bij alle onderzochte personen (in het kader van klinische evaluaties) doorgaans vrij snel (soms reeds na twee weken) een beschermend immuunantwoord. Dit staat in schril contrast met het hepatitis-B-vaccin dat veel minder immunogeen is en dat bij een kleine fractie (ongeveer 5%) van de gezonde, volwassen gevaccineerden niet tot een adequaat immuunantwoord leidt na de toediening van het standaardschema.

Prof. dr. G. Leroux-Roels

Apr. L. Van Renterghem

*Laboratorium voor Klinische Biologie,
Universitair Ziekenhuis, Gent.*

Geachte Redactie,

Wij danken collega's A. Van Gompel en J. Van den Ende voor hun terechte opmerkingen betreffende de preventie van hepatitis A bij reizigers. In de keuze voor specifieke immunoglobulinen bij de preventie van hepatitis A hadden wij ons gebaseerd op de dalende seroprevalentie in de bevolking. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium worden de specifieke immunoglobulinen aangeraden voor de passieve preventie van hepatitis A (1). Wij hadden hierover echter geen contact met het Rode Kruis. Indien het gehalte aan antistoffen tegen hepatitis A in Gammaglobuline 16%® (Rode Kruis) tussen

160 en 260 IE/ml ligt, is het gebruik van de duurdere specifieke immunoglobulinen inderdaad niet te verantwoorden, evenmin als een hogere dosering van de standaardimmunoglobulinen. Voor wat betreft de start van de bescherming na vaccinatie tegen hepatitis A, staat in tabel 1 een fout, die door ons over het hoofd is gezien. Op de oorspronkelijke dia, gebruikt tijdens de voordracht van het symposium, stond: „binnen twee weken”, zoals ook in de tekst vermeld.

Bij de keuze tussen passieve dan wel actieve immunisatie als profylaxe tegen hepatitis A bij reizen naar risicogebieden, speelt de verwachte frequentie en de duur van deze reizen een rol. Er werd berekend dat vaccinatie minder duur wordt dan passieve immunisatie, vanaf het moment dat men meer dan 5 keer in 10 jaar naar een risicogebied reist (2). In dit model wordt verondersteld dat het vaccin 8 keer duurder is dan een dosis immunoglobu-

linen, en dat beide een evenwaardige bescherming bieden. Vaccinatie heeft de voorkeur indien de verwachte reisduur langer dan drie maanden bedraagt.

*Dr. Myriam Van Winckel
Prof. dr. E. Robberecht
Kliniek voor Kinderziekten „C. Hoofst”,
Afdeling Kinderhepatologie,
Universitair Ziekenhuis, Gent.*

LITERATUUR

1. Belgisch Centrum voor Farmakoterapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 1998. Brussel, 1998: 251.
2. FENN P, MCGUIRE A, GRAY A. An economic evaluation of vaccination against hepatitis A for frequent travellers. *J Infect* 1998; 36: 17-22.