

Wat leert de leeftijdsdistributie van acute hepatitis B-gevallen ons over het effect van vaccinatie? Een verkennend onderzoek in de provincie Antwerpen

Nina Van Goethem¹, Wim Flipse², Koen De Schryver³

Samenvatting

Sinds 1999 wordt er in Vlaanderen gevaccineerd tegen het hepatitis B-virus. Het doel van deze descriptieve studie was om het beschermende effect van vaccinatie na te gaan aan de hand van de leeftijdsverspreiding van 106 geregistreerde hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen tussen 2009 en 2015. Het percentage hepatitis B-gevallen bij personen jonger dan 30 is gestaag gedaald van 3% in 2013-2015 in vergelijking met 21% in 2009-2012 met een p-waarde van 0,01. Dit is waarschijnlijk het eerst zichtbare effect van het hepatitis B-vaccinatieprogramma dat geïmplementeerd werd sinds 1999. Het opvolgen van de leeftijdsdistributie van acute hepatitis B-gevallen in tijd is een waardevolle indirecte parameter om het beschermend effect van een interventie, zoals vaccinatie, te beoordelen.

Inleiding

Hepatitis B wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus (HBV). Het volledige virion, ook 'Dane-partikel' genoemd, bestaat uit een enveloppe waarop het hepatitis B-surface antigeen (HBsAg) zich bevindt, en verder uit een nucleocapside (core) met het hepatitis B-core antigeen (HBcAg) en het HBe-antigeen (HBeAg) (1). Het virus behoort tot de *hepadna-viridae* en tast voornamelijk de lever aan. Overdracht gebeurt door contact met besmet bloed, sperma, of andere lichaamsvloeistoffen (2). In het lichaam verspreidt het HBV zich via het bloed en wordt het uiteindelijk opgenomen in de levercel. De incubatieperiode varieert tussen 45 en 180 dagen, waarna al dan niet symptomen kunnen optreden (2). In de meeste gevallen verloopt een acute HBV-infectie subklinisch. Bij ongeveer 10% van de kinderen tussen 1 en 5 jaar en 40% van de jongeren en volwassenen treden vage symptomen op zoals vermoeidheid, slechte eetlust, misselijkheid, buikklachten en soms koorts (3). De pathologie wordt vooral veroorzaakt door de immunologische afweerreactie, waardoor in de acute fase acute icterische hepatitis, en in uitzonderlijke gevallen ook fulminante hepatitis, kunnen ontstaan (4).

Bij een adequate afweerreactie wordt het virus geklaard, treedt er HBsAg-seroconversie op en is er levenslange immuniteit. Wanneer de afweerreactie onvoldoende is, kan een chronische infectie ontstaan. Als het HBV persistent aanwezig is, kan door beschadiging van levercellen levercirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC) geïnduceerd worden (5,6).

Hepatitis B heeft een belangrijke impact op de volksgezondheid, vooral door de ernstige complicaties en besmettelijkheid. Chronisch geïnfekteerde patiënten zijn levenslang drager van het virus en blijven besmettelijk voor derden. In België zouden niet minder dan 70.000 mensen chronisch drager zijn van het hepatitis B-virus, wat overeenkomt met 0,3-0,7% van de Belgische bevolking (7).

De belangrijkste risicofactoren voor het oplopen van een HBV-infectie zijn onbeschermd seksueel contact met meerdere partners, naalden uitwisselen tijdens intraveneus druggebruik, of samenwonen met iemand met een HBV-infectie. Anaal seksueel contact heeft een groter transmissierisico dan heteroseksueel contact doordat de slijmvliezen van de anus makkelijker beschadigd raken. Bij een pas-

1. Universiteit Antwerpen - student Epidemiologie – nina.vangoethem@student.uantwerpen.be

2. Agentschap Zorg en Gezondheid – arts Infectieziektebestrijding Antwerpen

3. Universiteit Antwerpen Epidemiologie

geboren baby van een HBsAg-positieve moeder is er sprake van een verhoogd risico door het bloedcontact tussen moeder en kind tijdens de bevalling (8). Bij 30- tot 50-jarige mannen liggen meestal seksuele contacten tussen mannen, onveilige seksuele contacten, of intraveneus druggebruik aan de basis van hun besmetting met het HBV. Deze transmissieroutes zijn vaak ook de oorzaak van HBV-infecties bij jongeren. Bij ouderen en dan vooral bij vrouwen boven de 50 jaar is het aangewezen om bij acute infecties ook een iatrogene besmetting uit te sluiten (9,10).

De diagnose van hepatitis B-infecties zijn gebaseerd op klinische, laboratoriumtechnische, en epidemiologische gegevens. Laboratoriumconfirmatie berust op de detectie van antigenen en antistoffen tegen HBV in serum, waarvan de aanwezigheid afhankelijk is van het stadium van de infectie (11).

In 1999 werd het hepatitis B-vaccin opgenomen in het vaccinatieprogramma in Vlaanderen voor alle zuigelingen en jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs. Dit betekent dat de cohorte van 11- tot 12-jarigen sinds 2012 in principe als zuigeling werd gevaccineerd. Daarom wordt het vaccin vanaf 2012 enkel aangeboden via het basisvaccinatieschema voor zuigelingen. Inhaalvaccinaties voor niet of onvolledig gevaccineerde jongeren worden nog wel aangeboden aan de schoolgaande jeugd. Uit een steekproef die uitgevoerd werd in 2012 bleek dat 98,5% van de baby's van 18-24 maanden 3 dosissen van het hepatitis B-vaccin kreeg toegediend en 93% kreeg ook de 4e en laatste dosis toegediend. Bij adolescenten haalt het HBV-vaccin een vaccinatiegraad van 89,2% voor de 3 dosissen (12). Algemeen wordt aangenomen dat de vaccinatiegraad voor de derde vaccindosis tegen hepatitis B in België hoger ligt dan 95% (13). Het hepatitis B-vaccin heeft een hoge effectiviteit. In meer dan 90% van de mensen die 3 dosissen ontvingen, biedt het vaccin een levenslange bescherming (3). Hoewel de impact van het vaccinatiebeleid bij voorkeur op de ganse populatie van Vlaanderen gebeurt, loont het toch de moeite om na te gaan of deze trend zich ook al vroegtijdig in een provincie manifesteert waar gevallen van hepatitis B relatief frequent voorkomen. Systematische gegevensverzameling kan dienen om het beschermende effect van hepatitis B-vaccinatie aan te tonen. Dit onderzoek heeft als doel om na te gaan of er op basis van registratiecijfers van hepatitis B in de provincie Antwerpen tussen 2009

en 2015 het effect van de vaccinatie tegen hepatitis B zich uit als een verschuiving van de leeftijdscategorieën bij de patiënten.

Methodes en data

Als studiemodel gebruikten we een observationele studie waarbij de gegevens van acute hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen verzameld en geanalyseerd werden. De database bestond uit bevestigde acute hepatitis B-gevallen die gemeld werden aan de dienst infectieziektebestrijding door het laboratorium of de arts. Een bevestigd geval werd gedefinieerd als 'een klinisch compatibel geval met laboratoriumconfirmatie'.

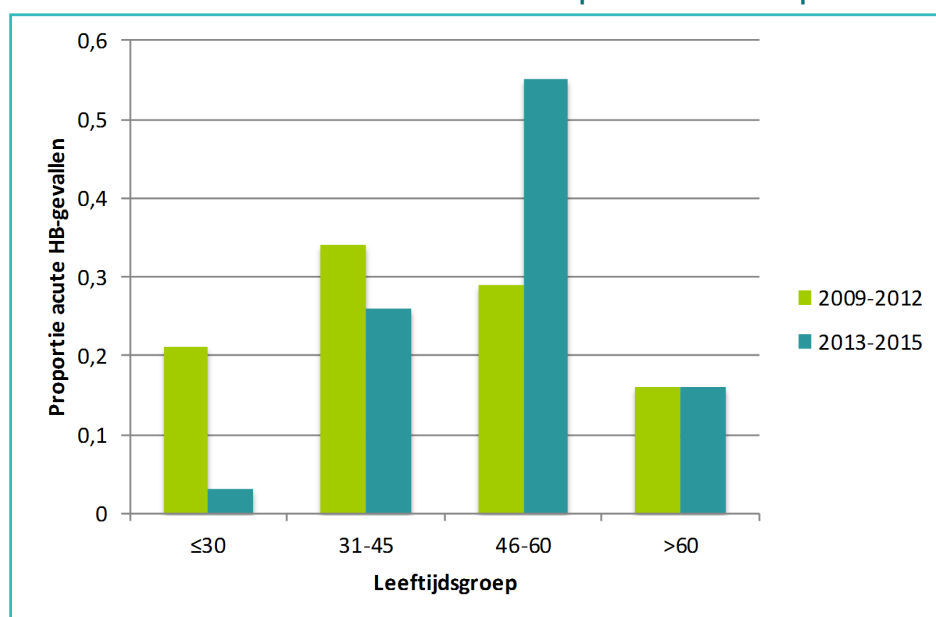
Gedetailleerde patiëntendossiers waren beschikbaar voor wat betreft de acute hepatitis B-gevallen die gezien werden in de provincie Antwerpen tussen 2009 en 2015. De patiëntendossiers bevatten naast demografische gegevens (leeftijd, geslacht, geboorteland, etcetera) ook klinische gegevens en laboratoriumresultaten, alsook de vermoedelijke besmettingsroute. De notificaties van acute hepatitis B bij pasgeborenen werden uitgesloten voor analyse, omdat deze infecties veroorzaakt werden door verticale transmissie. Door vaccinatie van pasgeborenen kan men deze besmetting niet voorkomen.

Het effect van vaccinatie op de leeftijdsverdeling werd nagegaan door de bestudeerde periode in tweeën op te splitsen, 2009-2012 en 2013-2015, en te kijken of de gemiddelde leeftijden en de verdeling over de verschillende leeftijdsgroepen van de acute hepatitis B-gevallen verandert door de tijd heen. Om het effect van de vaccinatiegraad te evalueren, werden de acute hepatitis B-gevallen verdeeld in ≤ 30 jarigen en > 30 jarigen en werd onderzocht of de verhouding tussen deze twee leeftijdsgroepen verschillend was in de periode 2013-2015 tegenover de periode 2009-2012. Een ongepaarde t-toets werd gebruikt om de gemiddelde leeftijd van de acute hepatitis B-gevallen te vergelijken tussen mannen en vrouwen, en tussen de twee periodes. De weergegeven betrouwbaarheidsintervallen zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen. Een chi-kwadraattoets of een Fisher's exact-toets werden gebruikt om te toetsen of het verschil tussen twee proporties in de 2x2-tabel significant is of niet. Analyses werden uitgevoerd in R (versie 3.4.1 – © 2009-2015 RStudio, Inc.).

Tabel 1 Acute hepatitis B-gevallen per leeftijdsgroep die gerapporteerd werden in de provincie Antwerpen tussen 2009 en 2015, opgesplitst per geslacht (M,V) en tijdsperiode (2009-2012 en 2013-2015)

Leeftijdsgroep		≤15J		16-30J		31-45J		46-60J		>60J		N	
Geslacht		M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V
Tijdsperiode	2009-2012	0	0	8	6	16	7	18	2	7	4	49	19
	2013-2015	0	0	0	1	8	2	18	3	3	3	29	9

Figuur 1 Proportie acute hepatitis B-gevallen in 4 leeftijdscategorieën (≤30, 31-45, 46-60, en >60) in 2009-2012 (n=68) en in 2013-2015 (n=38) in de provincie Antwerpen



Tabel 2 Vermoedelijke transmissieroutes van de acute hepatitis B-gevallen die gerapporteerd werden in de provincie Antwerpen in tussen 2009 en 2015

Transmissieroute	Aantal acute HB-gevallen
Onbekend	68
Seksuele transmissie	27
Reis-gerelateerd	4
Verticale transmissie	3
Familiecontacten	1
Bloedcontact tijdens een ongeval	1
Acupunctuur	1
Tandarts	1
Tattoo	1
Nosocomiaal in bejaardentehuis	1
Intraveneus druggebruik	1

Bespreking

De gerapporteerde hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen waren in de 2009-2012-periode gemiddeld jonger dan in de 2013-2015-periode. Dit bleek ook uit het feit dat tijdens de laatste 3 jaar (2013-2015) proportioneel meer 46- tot 60-jarigen werden besmet met hepatitis B in vergelijking met de jaren daarvoor (2009-2012). Deze verschuiving naar een oudere leeftijd van de hepatitis B-gevallen is waarschijnlijk het eerst zichtbare effect van de vaccinatiecampagne tegen hepatitis B die in België gestart werd in 1999. In 2015 hebben 28 geboorte-cohorten het hepatitis B -vaccin aangeboden gekregen. Aangezien vaccinatiecoverage van het vaccin meer dan 95% bedroeg, betekent dit dat bijna alle 0- tot 28-jarigen beschermd waren tegen hepatitis B in 2015 (13). Logischerwijs zal de gemiddelde leeftijd van hepatitis B-infecties verschuiven naar hogere leeftijdsgroepen, die momenteel nog niet beschermd zijn. De bevindingen van deze studie sluiten aan bij de cijfers van de peillaboratoria voor microbiologie, waaruit bleek dat HBV in 2014 in België bij mannen het meeste voorkwam bij de 35-39-jarigen en bij vrouwen bij de 30-34-jarigen (13). Dit in tegenstelling tot in 1991-1992, toen men nog niet gestart was met het vaccinatieschema voor hepatitis B en 62% van de gevallen in Vlaanderen tussen de 20 en 29 jaar oud was (14).

Het is niet verwonderlijk dat de positieve effecten van het vaccinatieprogramma, dat startte in 1999, slechts recent zichtbaar zijn. Seksuele transmissie wordt beschouwd als een van de meest belangrijke transmissieroutes voor hepatitis B en daarom is het effect van vaccinatie pas waarneembaar als de beschermde geboorte-cohorten seksueel actief worden. Tegenwoordig is een groot deel van de seksueel actieve populatie beschermd tegen hepatitis B.

De spectaculaire reductie van het aantal gevallen van hepatitis B bij de 0- tot 30-jarigen tijdens de relatief korte observatieperiode kan niet enkel en alleen verklaard worden door het hepatitis B-vaccinatieprogramma in België. Hoogstwaarschijnlijk speelt de verhoogde vaccinatiegraad in andere landen ook een rol, omdat Antwerpen een multiculturele populatie huisvest. Sinds 2014 vaccineren 184 lidstaten van de Wereldgezondheidsorganisatie pasgeborenen tegen hepatitis B. Dit is een belangrijke stijging in vergelijking met 1992, toen slechts 31 landen hepatitis B hadden geïmplementeerd in

hun vaccinatieschema (15). In 2015 werd een globale dekking van 84% voor de derde dosis van het hepatitis B-vaccin bereikt (16). Sinds april 2017 vaccineren 47 van de 53 Europese lidstaten van de Wereldgezondheidsorganisatie tegen hepatitis B (17). Naast de vaccinatie van geboorte- en adolescenten-cohorten, spelen ook vaccinaties gebaseerd op een risicoanalyse, bijvoorbeeld bij gezondheidswerkers of reizigers naar landen met een hoge prevalentie, een belangrijke rol bij de algemene reductie van het aantal acute hepatitis B-gevallen door de tijd heen. De vaststelling dat er beduidend meer mannen geïnfecteerd raken met hepatitis B dan vrouwen is niet nieuw (18). Volgens de Centers for Disease Control kan dit verklaard worden door het feit dat in Westerse landen de seksuele overdracht van hepatitis B vaker gebeurt bij mannen die seks hebben met mannen. Ook andere risicofactoren zijn waarschijnlijk meer prevalent bij mannen dan bij vrouwen (19). Ook door de peillaboratoria voor microbiologie in België werd vastgesteld dat er meer registraties waren van mannen met HBV dan vrouwen (13).

De gegevens omtrent de risicofactoren van overdracht moeten geïnterpreteerd worden met de nodige voorzichtigheid, omdat de juiste infectiebron vaak niet te identificeren was en zeker niet te bevestigen. In de meeste gevallen is de transmissiewijze onbekend. Mogelijk bestond er wel een vermoeden, maar de registratie in ORKA, de Infectieziektedatabase van de Vlaamse overheid heeft geen ruimte om vermoedelijke gevallen in te vullen. Onveilig seksueel contact bleef de voornaamste risicofactor voor hepatitis B-infecties, volgens de data van deze studie. Ook uit vorig onderzoek bleek dat onveilige seks en intraveneus druggebruik verantwoordelijk waren voor het merendeel van de traceerbare risicofactoren bij zowel jongeren als bij 30- tot 50-jarigen (9). Het is onwaarschijnlijk dat de daling in hepatitis B-gevallen in de onder 30-jarigen veroorzaakt werd door veiligere seksuele contacten gedurende de voorbije jaren in de provincie Antwerpen, omdat de incidentie van andere seksueel overdraagbare aandoeningen in de provincie Antwerpen bij deze leeftijdsgroep niet afnam. Bijvoorbeeld, het aantal registraties van gonorrhoe is gestegen van 303 gevallen in 2009 tot 639 gevallen in 2015 in de provincie Antwerpen en de grootste groep diagnoses werd vastgesteld bij mannen tussen 20 en 29 jaar (20). De onduidelijke wijze van transmissie van hepatitis B onderschrijft het belang van vaccinatie in het basisprogramma in plaats van

vaccinatie van risicogroepen, zoals deze voorheen bestond.

De analyse van de leeftijd en het geslacht van de hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen, gebaseerd op deze gegevens, kan beschouwd worden als vrij volledig en betrouwbaar. Langs de andere kant hebben de cijfers enkel betrekking op de provincie Antwerpen en de absolute aantallen zijn daardoor beperkt met gevolgen voor de representativiteit. Ook bedraagt de bestudeerde periode slechts 7 jaar. Toch zijn deze cijfers in staat om ons een indicatie te geven van het beschermende effect van vaccinatie tegen hepatitis B. Dit onderzoek was een eenvoudige manier om inzicht te krijgen in de veranderende dynamiek van hepatitis B in ons land, zolang we ons bewust zijn van de beperkingen van de gebruikte database (beperkt aantal gegevens en een wisselende kwaliteit van de verzamelde informatie). Een uitgebreide analyse van alle hepatitis B-gevallen die geregistreerd werden in Vlaanderen gedurende een langere tijdsperiode is nodig om meer gefundeerde en algemene conclusies te verkrijgen met betrekking tot het vaccinatiebeleid. Het ontbreken van transmissiewijze in 62% van de gevallen doet de vraag rijzen of er wel correct geregistreerd wordt. Het blijft dan ook noodzakelijk

om de melders aan te moedigen en te ondersteunen om zo correct en volledig mogelijk de nodige informatie te verschaffen. Aan de andere kant geven deze cijfers weer hoe moeilijk het is om transmissiewijzen te concretiseren

Conclusie

De leeftijdsverspreiding van acute hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen maakt het aannemelijk dat er een effect bestaat door vaccinatie bij de leeftijdsgroep jongvolwassenen. Ondanks de lage aantallen en de beperkte tijdsperiode, is dit waarschijnlijk het eerst zichtbare effect van het hepatitis B-vaccinatieprogramma dat geïmplementeerd wordt sinds 1999.

Dankwoord

Graag bedanken wij iedereen die zowel rechtstreeks als onrechtstreeks meewerkte aan deze studie en in het bijzonder de verplegers van de dienst Infectieziektebestrijding en de melders van de hepatitis B-gevallen, die bijdroegen aan de database.

Summary

What does the age distribution of hepatitis B cases tell us about the effect of vaccination? An exploring study in the province of Antwerp

Nationwide vaccination against hepatitis B in Flanders has been introduced in 1999. The goal of this descriptive study is to evaluate the protective effect of vaccination based on the age-distribution of 106 reported hepatitis B cases in the province of Antwerp between 2009 and 2015. The proportion of acute hepatitis B cases in the ≤ 30 year olds has dramatically decreased in the 2013-2015 period (3%) compared to the 2009-2012 period (21%) ($p=0.010$). This trend is probably the first visible effect of nationwide vaccination of birth cohorts, implemented since 1999. Describing the age-distribution of acute hepatitis B cases over time is a valuable indirect parameter to evaluate the protective effect of an intervention measure such as vaccination.

Trefwoorden: hepatitis B, HBV

Literatuurreferenties

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-45.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373(9663):582-92.
3. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-25.
4. Oh IS, Park SH. Immune-mediated Liver Injury in Hepatitis B Virus Infection. *Immune Netw* 2015;15(4):191-8.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507-39.
6. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)* 2011;61(8):531-40.
7. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Virale hepatitis in België: de cijfers. www.wiv-isp.be/ncvh/nl/belgie.htm, geraadpleegd op 20 december 2016.
8. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384(9959):2053-63.
9. De Schrijver K, Maes I, Van Damme P, Tersago J, Moes E, Van Ranst M. An outbreak of nosocomial hepatitis B virus infection in a nursing home for the elderly in Antwerp (Belgium). *Acta Clin Belg* 2005;60(2):63-9.
10. Mak R, Broucke C, Masson H, Matthys K. Two new clusters of hepatitis B infection in homes for the elderly in Flanders. *VIB* 2010;71(1):4-7.
11. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2(4):553-62.
12. Zorg en Gezondheid Vlaanderen. Vaccinatiegraad 2012 scoort hoog. www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad, geraadpleegd op 15 november 2016.
13. Muyldermans G. Jaarrapport hepatitis B 2014 Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. <https://epidemie.wiv-isp.be/ID/reports/Jaarrapport%20HBV%202014.pdf>, geraadpleegd op 3 januari 2017.
14. Meheus A, Dochez C. Burden of hepatitis B virus infection in Belgium. *The Southern African Journal of Epidemiology and Infection* 2008;23(1):45-49.
15. World Health Organization Western Pacific. Fact sheet hepatitis B 2017. www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20120219_hepb/en/, geraadpleegd op 27 mei 2017.
16. World Health Organization. Fact sheet hepatitis B 2017. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/, geraadpleegd op 27 mei 2017.
17. World Health Organization Europe. Hepatitis B vaccination has dramatically reduced infection rates among children in Europe, but more is needed to achieve elimination. www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/news/news/2017/04/hepatitis-b-vaccination-has-dramatically-reduced-infection-rates-among-children-in-europe-but-more-is-needed-to-achieve-elimination, geraadpleegd op 27 mei 2017.
18. Aar van F, Koedijk FDH, Broek van den IVF, et al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2013. *RIVM Rapport* 2014;150002005:166.
19. Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S28-34.
20. Zorg en Gezondheid Vlaanderen. Cijfers infectieziekten in beeld 2015 Antwerpen. www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-meldingsplichtige-infectieziekten-2006-2016, geraadpleegd op 18 november 2016.