



RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – HEPATITIS B

Basistekst: LCI mei 2008 gewijzigd juni 2010

Vlaamse versie: 09/2017 (revisie onder leiding van prof. Callens)



1 Algemeen

In 1885 werd in Bremen een aantal gevallen van 'serumhepatitis' beschreven nadat aan arbeiders pokkenvaccin (dat menselijke lymfe bevatte) was toegediend. Pas in de jaren veertig en vijftig van de vorige eeuw werd op grond van transmissie-experimenten een duidelijk onderscheid gemaakt tussen 'serumhepatitis' en 'besmettelijke geelzucht'. Op zoek naar genetische verschillen vonden wetenschappers in 1965 een bijzonder eiwit in het bloed van Aboriginals dat ze het 'Australië-antigeen' noemden. Dit bleek later het hepatitis B-surface antigeen (HBsAg) te zijn. De introductie van veilige effectieve vaccins (plasmabereide in 1983 en recombinant-DNA-vaccins in 1986) hebben de mogelijkheden vergroot voor wereldwijde bestrijding van het hepatitis B-virus (HBV) door vaccinatieprogramma's op kinderleeftijd in te voeren.

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

Het hepatitis B-virus (HBV) is een DNA-virus behorend tot de familie van hepadnaviridae 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 mens¹. Het complete virion (Dane-partikel) is 42 nm groot. Het bestaat uit een enveloppe 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).

2.2 PATHOGENESE

Het HBV verspreidt 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 immunocompetente 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 inadequate afweerreactie kan een chronische infectie ontstaan. Bij een chronische infectie zijn drie fasen te onderscheiden:²

- > 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 virusrePLICATIE 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 persisterende 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.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt 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.

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Afhankelijk van leeftijd, geslacht en immunestatus 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 verschijnselen³.
- > **Acute symptomatische HBV-infectie:** treedt op bij ongeveer 10% van de kinderen en 40% van de volwassenen met acute HBV-infectie³. 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 mastiek- of stopverfkleurige ontlasting. Bij kinderen is het klinisch verloop meestal korter en milder dan bij volwassenen. Tijdens de 2 tot 12 weken durende reconvalescentieperiode verdwijnen de klachten. 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 hepatitis)⁴. Bij een icterisch beloop (sterke immunoreactie 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 volwassenen⁵. Naast leeftijd zijn er ook andere factoren die het risico vergroten op het ontstaan van chronisch dragerschap, namelijk trisomie 21 (downsyndroom) en cellulaire immunodeficiënties. Het mannelijk geslacht is een risicofactor voor ernstiger verloop van chronische hepatitis B infectie⁶.

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-positiviteit⁷. Van de HBsAg-positieven seroconverteert jaarlijks 1% van de volwassenen en 0.5-0.8% van de kinderen spontaan naar anti-HBs-positiviteit⁸.
- > Soms kan een patiënt een fulminante hepatitis hebben, terwijl hij/zij toch HBeAg-negatief is (bij HBV-precure mutant)⁹.

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Het natuurlijke verloop van chronische hepatitis B infectie is een complex samenspel van virologische (zoals virale lading, mutaties en genotype), milieu- en gastheerfactoren (zoals familiale voorgeschiedenis, geslacht, alcoholgebruik en leeftijd)^{6,10}.



Bij chronische hepatitis B 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)¹¹. Gelijktijdige infectie met HBV en hepatitis D-virus (HDV, ook wel delta-antigeen genoemd) leidt vaker tot fulminante hepatitis dan alleen infectie met HBV.

2.6 IMMUNITEIT

Indien na een infectie een HBsAg-seroconversie optreedt (vorming van anti-HBs en verdwijnen van HBsAg) is er sprake van levenslange immuniteit. Echter, als de immuniteit onderdrukt wordt (bijvoorbeeld bij chemotherapie of beenmergtransplantatie) blijft reactivatie mogelijk. Na een volledige en geslaagde actieve immunisatie (anti-HBs ≥ 10 IU/l) is er langdurige en waarschijnlijk zelfs levenslange bescherming tegen ziekte en dragerschap (7.1.1 Actieve immunisatie).

3 Diagnostiek

3.1 LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

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 opflakking 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 door het bepalen van HBV-DNA.

Tabel 1 Interpretatie van Hepatitis B serologie¹²

Interpretatie van hepatitis B serologie		
Test	Resultaat	Interpretatie
HbsAg	Negatief	Vatbaar
anti-Hbc	Negatief	
anti-HBs	Negatief	
HbsAg	Negatief	Immuniteit door natuurlijke infectie
anti-Hbc	Positief	
anti-HBs	Positief	
HbsAg	Negatief	Immuniteit door hepatitis B vaccinatie
anti-Hbc	Negatief	
anti-HBs	Positief	
HbsAg	Positief	Acute infectie
anti-Hbc	Positief	
IgM anti-HBc	Positief	
anti-HBs	Negatief	
HbsAg	Positief	Chronische infectie
anti-Hbc	Positief	
IgM- anti-HBc	Negatief	
anti-HBs	Negatief	



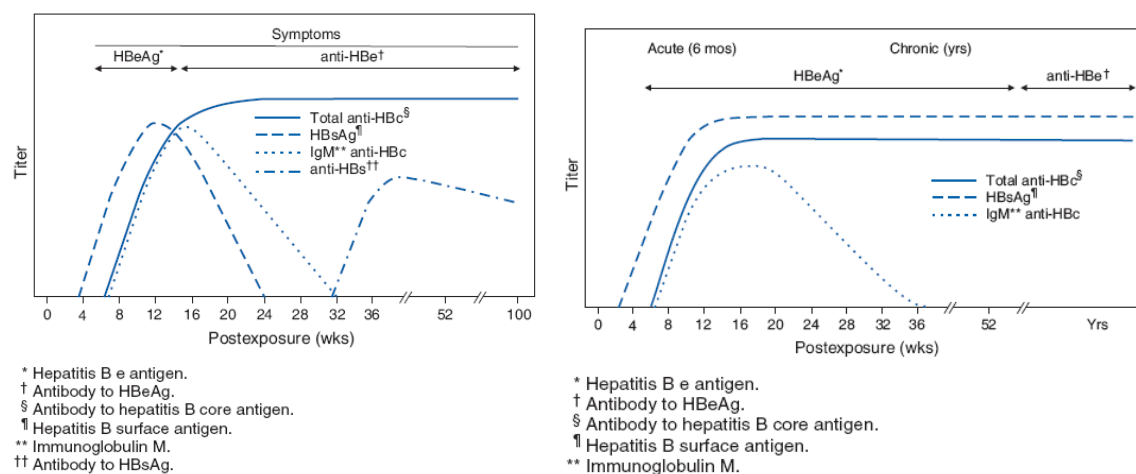
HbsAg	Negatief	Onduidelijke interpretatie, 4 mogelijkheden: <ol style="list-style-type: none"> 1. Doorgemaakte infectie (meest waarschijnlijke scenario) 2. Vals positief resultaat (en dus vatbaar voor infectie) 3. "low level" chronische infectie 4. Uitloop van een acute infectie
anti-Hbc	Positief	
anti-HBs	negatief	

> **Hepatitis B surface antigeen (HBsAg):** Een eiwit op het oppervlak van hepatitis B-virus; het kan worden gedetecteerd in hoge concentratie in serum tijdens acute of chronische hepatitis B-virus infectie. De aanwezigheid van HBsAg geeft aan dat de persoon besmettelijk is. Het lichaam produceert antilichamen tegen HBsAg.

> **Hepatitis B surface antilichaam (anti-HBs):** De aanwezigheid van anti-HBs wordt algemeen opgevat als een herstel van infectie en immuniteit tegen hepatitis B virusinfectie. Anti-HBs ontwikkelt ook in een persoon die met succes is ingeënt tegen hepatitis B.

> **Hepatitis B core antilichaam (anti-HBc):** Verschijnt bij het begin van symptomen bij acute hepatitis B. De aanwezigheid van anti-HBc geeft geklaarde of aanhoudende infectie met hepatitis B-virus zonder verdere differentiatie van tijdsduur.

> **IgM Hepatitis B core antilichaam (IgM anti-HBc):** Positiviteit geeft recente infectie met hepatitis B virus (<6 maanden). Aanwezigheid duidt op acute infectie.



Afbeelding 1 (Links) Typisch verloop van verschijnen van serologische markers bij acute hepatitis B die geklaard wordt¹² (rechts) Typisch verloop van verschijnen van serologische markers bij acute hepatitis B die die evolueert naar een chronische infectie¹²

3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Referentielaboratorium:

NRC Virale Hepatitis

WIV-ISP

Dienst Virale Ziekten

Dr. Vanessa Suin

Tel: 02/373 31 24

Fax: 02/373 32 91

Mail: vanessa.suin@wiv-isp.be



4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Het reservoir is de mens, er is geen ander dierlijk reservoir bekend. Gorilla's, gibbons en chimpansees zijn wel vatbaar voor infectie.

4.2 BESMETTINGSWEG

4.2.1 Overdrachtswijzen

Overdracht is bewezen via bloed, transplantatieweefsel, sperma en vaginaal vocht. HBV is daarnaast ook met PCR aangetoond in lichaamsvloeistoffen zoals speeksel, zweet, tranen, moedermelk, urine en 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^{13,14}. In de praktijk wordt 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.

4.2.2 Ingangspoort

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

4.2.3 Perinatale transmissie

Perinatale transmissie (ook wel verticale overdracht genoemd) van het virus door geïnfecteerde zwangere vrouwen naar hun kinderen met name rond de bevalling en in mindere mate intra-uterien, is de belangrijkste oorzaak van HBV-transmissie wereldwijd. De kans op overdracht varieert van 70-90% bij een HBeAg-positieve moeder tot 10-15% bij HBeAg-negativiteit¹⁵.

De ernst van de hepatitis bij het kind wordt bepaald door de HBeAg status van de moeder. De belangrijkste oorzaak van acute of fulminante hepatitis B bij het kind komt niet door overdracht van HBV bij HBeAg-negatieve, maar HBeAg-positieve moeders¹⁶.

4.2.4 Horizontale transmissie

Bij gezinscontacten en binnen instellingen^{17,18}. 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 (bijten, kwijlen).

4.2.5 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 HBV¹⁹.



4.2.6 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 vloeistoffen²⁰. 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 is²¹.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Bij acute HBV-infecties is de patiënt als besmettelijk te beschouwen:

- > vanaf ongeveer 6 weken vóór het begin van de klachten;
- > tijdens de ziekteverschijnselen;
- > tot het moment van verdwijnen van HBsAg en seroconversie naar anti-HBs. De patiënt is besmettelijk gedurende de periode van virusrePLICATIE (HBV-DNA-positief).

In de praktijk wordt de patiënt als (potentieel) besmettelijk beschouwd indien HBsAg aanwezig is. In uitzonderlijke incidentele casuïstiek is ook overdracht aangetoond bij HBsAg-negatieve personen²²⁻²⁵.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Er zijn grote verschillen in de virusconcentratie in het bloed (viral load van $<10^3$ tot 10^{12} virusdeeltjes/ml bloed) en daarmee in de mate van besmettelijkheid. Bloed en serumvocht bevatten de hoogste concentratie. Bij HBeAg-positiviteit worden vaker hogere spiegels HBV-DNA gevonden dan bij HBeAg-negativiteit. De HBeAg-negatieve chronische infecties bij pre-core mutanten zijn daarop een uitzondering. Indien HBsAg verdwijnt en anti-HBs verschijnt, wordt de patiënt als niet meer besmettelijk beschouwd.

HBV blijft in bloed buiten het lichaam, op kamertemperatuur, infectieus gedurende ten minste 7 dagen. HBV is zelfs aangetoond in infectieuze hoeveelheden op besmette voorwerpen die niet zichtbaar verontreinigd waren^{26,27}. HBV-DNA kan met PCR in holle naalden gedetecteerd worden. Hierbij is geen afname in virusconcentratie waargenomen wanneer de naald 8 maanden op kamertemperatuur wordt bewaard. Ook is HBV-DNA in serumsamples relatief temperatuurongevoelig. Echter een relatie tussen overleving van het virus en besmettelijkheid is hiermee nog niet aangetoond²⁸.

5 Verspreiding

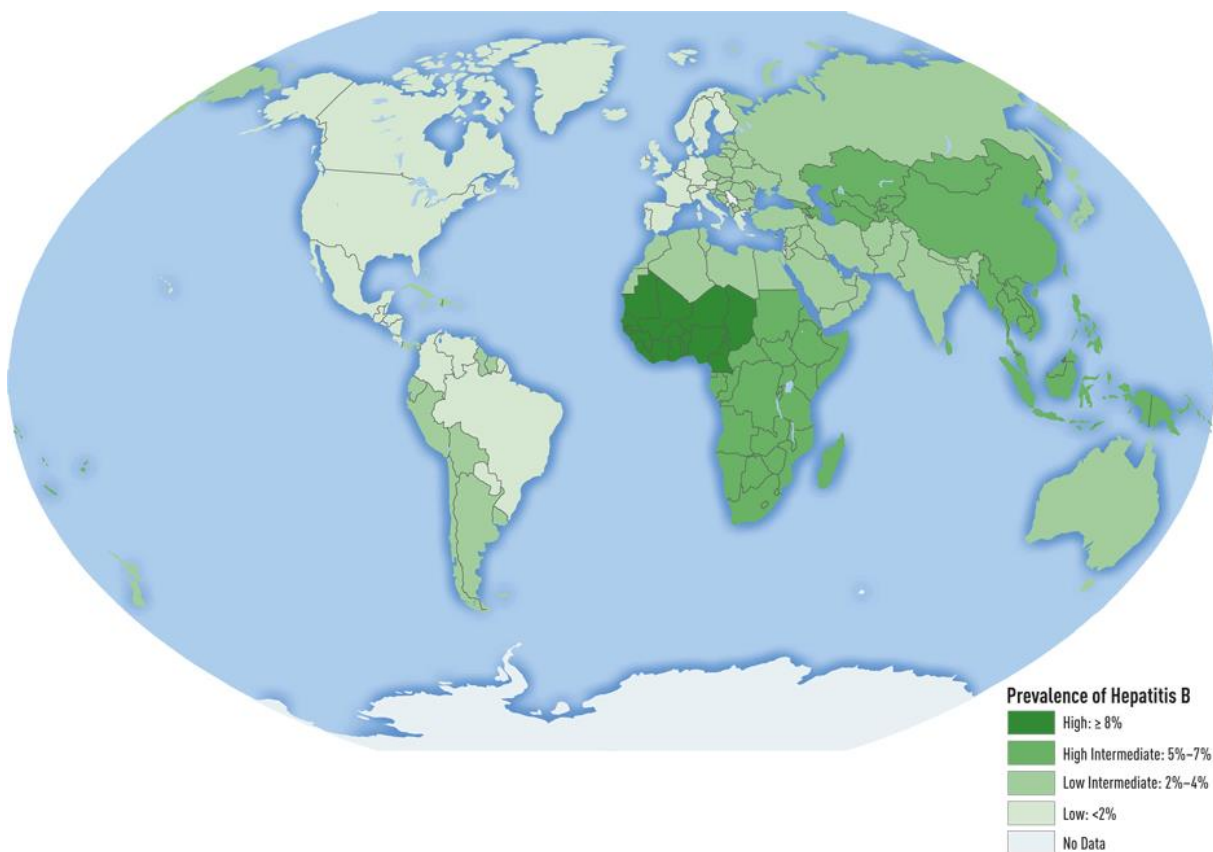
5.1 RISICOGROEPEN

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

5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

In 2016 schatte men in dat er wereldwijd meer dan 356 miljoen mensen geïnfecteerd waren met hepatitis B, waarvan 343 miljoen een chronische HBV-infectie hadden²⁹. Er zijn grote geografische verschillen in prevalentie. De hoogste prevalentiecijfers zijn terug te vinden in sub-Saharisch Afrika en sommige landen van de Westelijke Pacific regio. In 2015 waren er ongeveer 700.000 sterfgevallen door hepatitis B (acute infectie, HCC, cirrose en andere leverziekten door hepatitis B)³⁰.





Afbeelding 2 Wereldwijde epidemiologie van hepatitis B virus (CDC aangepast van³¹)

Tabel 2 Overzicht endemische gebieden en voornaamste transmissieroutes

	laag endemisch	intermediair	hoog endemisch
Prevalentie			
Chronische infectie (HBsAg, prevalentie)	< 2%	2-8%	> 8%
Infectie ooit doorgemaakt (anti-HBc, prevalentie)	4-15%	16-55%	40-90%
Infectie opgelopen in levensfase in procenten			
Perinatale infectie*	<10%	10-60%	>20%
Infectie bij jonge kinderen**	<10%	10-60%	>60%
Infectie bij adolescenten en volwassenen	70-90%	20-50%	10-20%
Geografisch voorkomen	Noordwest-Europa Noord-Amerika Australië Nieuw Zeeland	Rusland Oost-Europa Middellandse Zeegebied Amerika (delen) Midden-Oosten Amazonegebied	Zuidoost-Azië China Oceanië Sub-Sahara Afrika Japan

* Geschat percentage van het totaal aantal infecties bij kinderen tot 1 jaar.

** Geschat percentage van het totaal aantal infecties bij kinderen van 1 tot 5 jaar.



In Europa werden in 2015 24.573 gevallen van hepatitis B gerapporteerd (4.7/100.000), waarvan 10.2% acute infectie, 63.5% chronische infectie en 6.9% niet te classificeren. De meeste getroffen groep waren de personen tussen 25 en 34 jaar oud (32%). Er is een algemene trend van daling van het aantal acute gevallen, wat de impact van de nationale vaccinatieprogramma's toont. Er is nog steeds een toename van het aantal chronische infecties, vermoedelijk toe te schrijven aan verbeterde diagnostiek en betere rapportering.

5.3 VOORKOMEN IN BELGIË

De surveillance van hepatitis B in België gebeurt via verschillende systemen. Zo worden hepatitis B laboratorium geconfirmeerde gevallen (zowel acuut als chronisch) door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) geregistreerd via het netwerk van peillaboratoria voor microbiologie. Verder zijn acute gevallen van hepatitis B in Vlaanderen meldingsplichtig, en ten slotte worden prevalentiegegevens verzameld via diverse serologische studies.

Het aantal meldingen van acute hepatitis B in Vlaanderen blijft vrijwel stabiel sinds 2009 tot 2013 met een mediaan van 53 gevallen per jaar (bereik 43-70). In 2014 werden 51 acute gevallen geregistreerd. In 2015 en 2016, 36 en 33 gevallen respectievelijk.

Volgens de cijfers van de peillaboratoria bedraagt de registratie-incidentie voor 2014 14.7 per 100.000 gevallen waarvan de helft in Vlaanderen. De registratiecriteria zijn echter verschillend van het verplicht meldingsnetwerk. De registratie-incidentie is het hoogste in de steden Brussel en Antwerpen. Voor wat de steden betreft wordt een en ander verklaard door de impact van de aanwezigheid van risicogroepen. HBV kwam bij vrouwen het meest voor bij 30-34 jarigen en bij mannen bij 35-39 jarigen³²

De HbsAg-prevalentiestudie van 2003 in Vlaanderen wees op een cijfer van 0,66% voor de bevolking³³. In 1996 werd beslist om te starten met de volledig gratis vaccinatie van alle pasgeborenen en een tijdelijk vaccinatieprogramma bij adolescenten van 12 jaar. Het vaccineren van de adolescenten is inmiddels gestopt in 2012. Sinds 2008 ligt de vaccinatiegraad voor de derde dosis tegen hepatitis B in België hoger dan 95%.

6 Behandeling

6.1 ACUTE HEPATITIS B

Medicamenteuze behandeling van acute hepatitis B is niet geïndiceerd. Bij een ernstige vorm van acute hepatitis B met geelzucht en gestoorde stollingstesten lijkt antivirale therapie met lamivudine een fulminant beloop te voorkomen of ten goede te keren^{34,35}. Bij een fulminant verloop van acute HBV-infectie met encefalopathie is levertransplantatie een levensreddende ingreep.

6.2 CHRONISCHE HEPATITIS B

Behandeling van chronische hepatitis B is afhankelijk van de viral load en van de status van HBeAg. Zowel voor HBeAg-positieve als voor HBeAg-negatieve patiënten is antivirale therapie beschikbaar.

De geregistreerde behandelopties voor chronische hepatitis B zijn te verdelen in twee hoofdgroepen: enerzijds is er de immuun-modulatoire behandeling met peginterferon alfa, anderzijds de direct antivirale behandeling met nucleosideanalogen (voorbeelden zijn: lamivudine, tenofovir (disoproxil), adefovir, entecavir of telbivudine)³⁶.



7 Primaire preventie

7.1 IMMUNISATIE

7.1.1 Actieve immunisatie

Sedert 1999 werd het hepatitis B-vaccin opgenomen in het vaccinatieprogramma in Vlaanderen voor alle zuigelingen en jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs. Vanaf september 2012 wordt het vaccin enkel aan zuigelingen aangeboden in een hexavalent combinatievaccin op 8, 12 en 16 weken met een boosterdosering op de leeftijd van 15 maanden. Bij de schoolgaande jeugd wordt enkel nog inhaalvaccinatie aangeboden voor niet of onvolledig gevaccineerde jongeren.

Er wordt aangenomen dat bij een volledig gevaccineerde volwassen persoon de bescherming levenslang is, als er eenmalig antiHBs antistoffen gedetecteerd konden worden boven 10 IE/L bij normale immuniteit.

De hepatitis B vaccinatie is in België aanbevolen voor zuigelingen en adolescenten, bepaalde categorieën van patiënten, bepaalde categorieën van werknemers, reizigers met bepaalde bestemmingen en voor bepaalde risicogroepen:

1. Voor de primovaccinatie van zuigeling, kind en adolescent³⁶
2. Het hepatitis B vaccin wordt terugbetaald via het RIZIV (01/10/2002) na aanvraag bij en goedkeuring door de adviserende geneesheer voor deze categorieën:
 - > Hemofiliepatiënten.
 - > Hemodialysepatiënten en deze met chronische nierinsufficiëntie die kandidaat zijn voor nierdialyse (een attest opgesteld door een geneesheer-specialist verbonden aan een dialysecentrum), - vanaf de leeftijd van 15 jaar kan hier gebruikt gemaakt worden van het hepatitis B vaccin – Fendrix® – geïndiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (prehemodialyse- en hemodialysepatiënten) met als vaccinatieschema: 0, 1, 2, 6 maanden (Advies Hoge Gezondheidsraad: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie_fiche_volw_hepatitis_B_06032013.pdf)
 - > Patiënten kandidaat voor een orgaantransplantatie.
 - > Patiënten die in een nabije toekomst massieve bloedtransfusies zullen dienen te ondergaan tijdens heelkundige ingrepen op het hart en tijdens perifere arteriële vaatentent (een attest van de chirurg is vereist).
 - > Ernstig mentaal gehandicapten.
 - > Rechthebbenden van 13 tot en met 15 jaar, die nog niet gevaccineerd zijn.
 - > Patiënten lijdend aan majeure thalassemie.
 - > Rechthebbenden die een beenmergtransplantatie of een levertransplantatie ondergaan hebben ongeacht de leeftijd.
 - > Familieleden van de eerste graad van patiënten die lijden aan actieve chronische hepatitis B, aangetoond door de aanwezigheid van HBeAg of van markers van de virale replicatie zoals HBV-DNA.
 - > Rechthebbenden van 13 tot en met 18 jaar, die nog niet gevaccineerd zijn, en die na een rechterlijke beslissing in een centrum werden geplaatst.
3. Er bestaat een specifieke reglementering voor de vergoeding van het hepatitis B vaccin (soms onder de vorm van het gecombineerde hepatitis A en hepatitis B vaccin) voor bepaalde categorieën werknemers in het kader van het Fonds voor de Beroepsziekten³⁷.
4. Voor reizigers naar matig tot hoog endemische landen kan hepatitis B vaccinatie overwogen worden in functie van risicogedrag, duur van verblijf en reisfrequentie.
5. De hepatitis B vaccinatie wordt ten slotte ook aanbevolen voor:
 - > MSM
 - > prostituté(e)s
 - > druggebruikers



- > patiënten met een diagnose van seksueel overdraagbare infectie of mensen met veelvuldige seksuele partners
- > personen met chronisch leverlijden (niet door hepatitis B) personen met type 1 of 2 diabetes

Herhalingsvaccinaties tegen hepatitis B worden niet systematisch aanbevolen. Voor de hepatitis B vaccinatie van de volwassene wordt een serologische antistoffencontrole (anti-HBs) aanbevolen, 1 à 3 maanden na de volledige primovaccinatie: d.i. op maand 7-9 voor het schema 0, 1, 6 en op maand 13-15 voor het schema 0, 1, 2, 12. Indien de anti-HBs titer bij zo'n controle ≥ 10 IE/L is, neemt men aan, op basis van de huidige wetenschappelijke evidentie, dat de gevaccineerde levenslang beschermd is tegen dragerschap en klinische hepatitis B infecties, ook indien die anti-HBs titer op termijn onder de 10 IE/L zou komen.

Indien na een volledige vaccinatie de anti-HBs titer <10 IE/L bedraagt, (en een hepatitis B infectie is uitgesloten) beschouwt men de gevaccineerde als non-responder en als niet beschermd tegen hepatitis B. Een hervaccinatieschema kan dan worden aangeboden, hetzij door een volledig nieuw schema te starten (bv. 0, 1, 6 maand) hetzij met een schema van 2 gelijktijdig toegediende dosissen (één in de linker en één in de rechter M. deltoideus), 2 maanden later gevolgd door de toediening van opnieuw 2 dosissen (in linker en rechter M. deltoideus). Na hervaccinatieschemata wordt best een serologische antistoffen-controle (anti-HBs) uitgevoerd. Voor wie een volledige basisinenting tegen hepatitis B gekregen heeft als zuigeling of adolescent, worden er heden geen herhalingsvaccinaties aanbevolen³⁸.

Bij blijvende immuundepresie en blijvend risico op blootstelling dient men jaarlijks de antistoffen op te volgen omdat de immuunrespons onvoorspelbaar is en dikwijls ruim onvoldoende is. De antistoffentiter dient >10 IE/L (sommige experts pleiten zelfs >100 IE/L) te blijven, indien niet moet dit door bijkomende boosters behaald worden³⁹.

Er zijn monocomponente en combinatievaccins voor hepatitis B op de Belgische markt voor volwassenen en ook voor kinderen. Hexavalente vaccins zijn geschikt voor de primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen tegen tetanus, difterie, kinkhoest, Hib, polio en hepatitis B.

7.1.2 Passieve immunisatie

7.1.2.1 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.

7.1.2.2 Risicogroepen, (contra-) indicaties, bijwerkingen en interacties

A. Risicogroepen

HBIG i.m. is geïndiceerd:

- > bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders;
- > soms na prikaccident;
- > na besmetting door transfusie van HBsAg-positief bloed of van celconcentraten bereid uit HBsAg-positief bloed;
- > soms na een seksaccident;
- > bij seksueel geweld;
- > 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;
- > Voor gezondheidswerkers: bij ongedocumenteerde vaccinatiestatus en gedocumenteerde anti-HBs negatieve titer en HBsAg neg, voer een sneltest uit voor Hepatitis B (anti-Hbs) en dien HBIG profylaxis binnen 7 dagen toe.



B. 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 HBlg worden behandeld vanwege de kans op een anafylactische reactie. Volgens de bijsluitertekst is de veiligheid van het gebruik van HBlg tijdens de zwangerschap niet vastgesteld. Er wordt in de praktijk vanuit gegaan dat dit geen probleem is (cfr. LCI richtlijn Nederland).

C. Bijwerkingen

Geen specifieke bijwerkingen.

D. 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. Na toediening van HBlg dient tot tenminste 3 maanden daarna vaccinatie met verzwakt levend vaccin te worden uitgesteld.

7.1.2.3 Doseringsschema

- > Pasgeborene: Binnen de 12 uur (max. 24 uur) na de geboorte toediening op twee verschillende plaatsen van een dosis vaccin en een dosis van 300IE specifieke hepatitis B immunoglobulinen⁴⁰.
- > Prikaccident: liefst binnen 24 uur na de blootstelling, bij toedienen later dan 7 dagen na het accident is de waarde in vraag te stellen
- > Non-responder: Bij bekende non-responders wordt in plaats van actieve immunisatie een tweede dosis HBlg toegediend een maand na de eerste.

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 (aangetoond bij pasgeborenen) of het vaak blijvende risico op hernieuwde blootstelling aan HBV^{41,42}.

7.1.2.4 Bescherming

HBlg beschermt voor een korte periode (maximaal enkele maanden). Als de titer daalt (anti-HBs<10 IU/l), is iemand weer vatbaar voor infecties. HBlg dient bij voorkeur binnen 24 uur na mogelijke blootstelling toegediend te worden. Als de HBlg 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 perinatale transmissie blijkt dat toediening van alleen actieve immunisatie in 71% van de gevallen beschermt.

Bij toediening van actieve immunisatie in combinatie met HBlg is meer dan 90% van de blootgestelden beschermd tegen infectie^{41,42}. HBlg 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), HBlg nog bescherming biedt.

7.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

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

- > Vermijden van besmette bloedproducten, donormaterialen.
 - In Vlaanderen wordt gebruik gemaakt van een vrijwillige populatie donoren waarbij mensen met risicovolle contacten wordt afgeraden als donor op te treden.



- Bloed en donormaterialen worden in Vlaanderen getest op HBsAg.
- > Vermijden van overdracht via mogelijk besmet patiënten materiaal (door verwonding, spatten).
- > Bij elke patiënt voorzichtigheid in acht nemen op het gebied van hanteren, gebruik en weggooiën 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 arbeidsgeneeskundige dienst.
 - Adequate hulpverlening aan intraveneuze druggebruikers onder andere in de vorm van vaccinatie, spuitenruil, 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 water- & siliconebasis (vaseline en of andere op olie gebaseerde producten tasten 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.
 - Contacten van personen uit risicogroepen moeten indien mogelijk gecontroleerd worden op HBV-dragerschap (zie 8.2 Contactonderzoek), zodat bij afwezigheid van dragschap de contacten eventueel gevaccineerd kunnen worden.
 - Zwangere vrouwen worden vrijwillig getest op aanwezigheid van HBsAg in het kader van preventie van perinatale overdracht.

8 Maatregelen naar aanleiding van een geval

8.1 BRONOPSPORING

Bronopsporing is nodig bij alle gevallen van acute hepatitis B. Dit gebeurt meestal door de huisarts (vragenlijst doorgestuurd door team infectieziektebestrijding). Bij acute hepatitis B wordt het terugzoeken beperkt tot de maximale incubatietijd van 6 maanden.

8.2 CONTACTONDERZOEK

Contactonderzoek gebeurt door de behandelende arts nadat deze een aangifte van HBV ontvangen heeft. 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;



- > verplegend en verzorgend personeel (bij prikongeval, contact met lichaamsvochten van een patiënt).

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.

8.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

- > De huisarts/zorgverlener geeft de nodige 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) (zie 7.2 Algemene preventieve maatregelen);
- > De behandeling is niet compleet zonder partnerwaarschuwing en contactonderzoek. Partnerbehandeling is in het belang van de cliënt en relevant in het tegengaan van verdere verspreiding van de infectie.
- > Partnerwaarschuwing, contactonderzoek en partnerbehandeling kunnen echter nooit afgedwongen worden. De patiënt moet altijd toestemming geven. Met de patiënt wordt besproken door wie welke partner(s) gewaarschuwd worden. Indien de patiënt niet bereid is om de partners zelf aan te spreken kan aangeboden worden de partners anoniem een verwittiging te sturen met een uitnodiging om zich te laten testen/behandelen.
- > Hepatitis B-vaccinatie aanbieden aan de seronegatieve partner, gezinsleden of huisgenoten van een HBsAg-positief persoon (vergoeding is voor sommige gevallen voorzien via het RIZIV). 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 dienst Infectieziektebestrijding voor overleg.
- > 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 een hepatitis A-vaccinatie aangeraden krijgen.
- > Bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders, wordt aan de pasgeborene een vaccin én immunoglobulines IM toegediend binnen de 12 uur na geboorte (zie 7.1.2 Passieve immunisatie).

8.4 PROFYLAXE

Zie paragraaf 7.1.2 Passieve immunisatie

8.5 WERING VAN WERK, 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. Bovendien is de overgrote meerderheid van de jongeren gevaccineerd in het basisvaccinatieprogramma.

Hulpverleners die HBV-dragers zijn kunnen risicohandelingen uitvoeren onder bepaalde voorwaarden. De belangrijkste voorwaarde is dat PCR minder dan 10^4 copies/ml bedraagt, en dat de viremie minstens eens per 6 maanden wordt gemeten en dat HbeAg negatief is⁴³.



9.5 LITERATUUR

- 1 Locarnini S, Littlejohn M, Aziz MN, Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin Cancer Biol* 2013; **23**: 561–75.
- 2 Lok ASF. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1682–3.
- 3 McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, *et al*. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; **151**: 599–603.
- 4 Pappas SC. Fulminant viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; **24**: 161–73.
- 5 Merriman RB, Tran TT. AASLD practice guidelines: The past, the present, and the future. *Hepatology* 2016; **63**: 31–4.
- 6 Yang F, Yin Y, Wang F, Zhang L, Wang Y, Sun S. An altered pattern of liver apolipoprotein A-I isoforms is implicated in male chronic hepatitis B progression. *J Proteome Res* 2010; **9**: 134–43.
- 7 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1118–29.
- 8 McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 759–68.
- 9 Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1699–704.
- 10 Croagh CM. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 10395.
- 11 Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, *et al*. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998; **28**: 930–8.
- 12 HBV FAQs for Health Professionals | Division of Viral Hepatitis | CDC.
<https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm> (accessed April 14, 2017).
- 13 van der Eijk AA, Niesters HGM, Hansen BE, *et al*. Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 1173–9.
- 14 Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006; **64**: 352–7.
- 15 Geelen SPM. [Adjustment of the hepatitis-B vaccination scheme for newborns born to hepatitis-B virus carriers as of 1 January 2006]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; **150**: 415–8.
- 16 Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol* 2016; **26**: 285–303.
- 17 Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet (London, England)* 1989; **1**: 889–93.
- 18 Shapiro CN, McCaig LF, Gensheimer KF, *et al*. Hepatitis B virus transmission between children in day care. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**: 870–5.
- 19 Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol* 2016; **26**: 285–303.
- 20 Morris J, Duckworth GJ, Ridgway GL. Gastrointestinal endoscopy decontamination failure and the risk of transmission of blood-borne viruses: a review. *J Hosp Infect* 2006; **63**: 1–13.
- 21 Schillie S, Murphy T V, Sawyer M, *et al*. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013; **62**: 1–19.
- 22 Radomski JS, Moritz MJ, Armenti VT, Muñoz SJ. Hepatitis B transmission from a liver donor who tested negative for hepatitis B surface antigen and positive for hepatitis B core antibody. *Liver Transpl Surg* 1996; **2**: 130–1.
- 23 Walz A, Wirth S, Hucke J, Gerner P. Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) from mothers negative for HBV surface antigen and positive for antibody to HBV core antigen. *J Infect Dis* 2009; **200**: 1227–31.
- 24 Papadakis MA, Elefsiniotis IS, Vlahos G, Daskalakis G, Barbatis C, Antsaklis A. Intrauterine-transplacental transmission of hepatitis B virus (HBV) from hepatitis B e antigen negative (precore mutant, G1896A) chronic HBV infected mothers to their infants. Preliminary results of a prospective study. *J Clin Virol* 2007; **38**: 181–3.



- 25 Dow BC, Peterkin MA, Green RH, Cameron SO. Hepatitis B virus transmission by blood donation negative for hepatitis B surface antigen, antibody to HBsAg, antibody to hepatitis B core antigen and HBV DNA. *Vox Sang* 2001; **81**: 140.
- 26 Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet (London, England)* 1981; **1**: 550–1.
- 27 Favero MS, Bond WW, Petersen NJ, Berquist KR, Maynard JE. Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces. *J Infect Dis* 1974; **129**: 210–2.
- 28 Thompson SC, Boughton CR, Dore GJ. Blood-borne viruses and their survival in the environment: is public concern about community needlestick exposures justified? *Aust N Z J Public Health* 2003; **27**: 602–7.
- 29 Vos T, Allen C, Arora M, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1545–602.
- 30 Wang H, Naghavi M, Allen C, *et al.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1459–544.
- 31 Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; **30**: 2212–9.
- 32 WIV. Hepatitis B - 2014. [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/reports/Jaarrapport HBV 2014.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/reports/Jaarrapport%20HBV%202014.pdf) (accessed April 24, 2017).
- 33 Quoilin S, Hutse V, Vandenberghe H, *et al.* A population-based prevalence study of hepatitis A, B and C virus using oral fluid in Flanders, Belgium. *Eur J Epidemiol* 2007; **22**: 195–202.
- 34 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, *et al.* Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; **13**: 256–63.
- 35 Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat* 2004; **11**: 427–31.
- 36 Chen G-F, Wang C, Lau G. Treatment of chronic hepatitis B infection-2017. *Liver Int* 2017; **37 Suppl 1**: 59–66.
- 37 Sociale Zekerheid. Medisch getuigschrift te voegen bij de aanvraag om terugbetaling van de kosten voor verstrekkingen van geneeskundige verzorging opgenomen in de specifieke nomenclatuur. http://fedris.be/sites/default/files/513_n_-_medisch_getuigschrift_terugbetaling_van_geneeskundige_verzorging_bv_vaccinatie_hepatitis_b_0.pdf (accessed April 2, 2017).
- 38 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen hepatitis B. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie_fiche_hepatitis_B_04072013.pdf (accessed April 2, 2017).
- 39 Hoge Gezondheidsraad. Advies vaccinatie immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen (2012). https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromitteerde_en_chronisch_zieke_kinderen_en_volwassenen.pdf (accessed April 2, 2017).
- 40 Hoge Gezondheidsraad. Advies van de Hoge Gezondheidsraad betreffende het vaccinatieschema van de zuigeling van een moeder die drager is van HBsAg. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/4938418/Advies van de HGR betreffende het vaccinatieschema van de zuigeling van een moeder die drager is van HBsAg \(juli 2004\) \(HGR 8052\).pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/4938418/Advies_van_de_HGR_betreffende_het_vaccinatieschema_van_de_zuigeling_van_een_moeder_die_drager_is_van_HBsAG_(juli_2004)_HGR_8052.pdf) (accessed April 2, 2017).
- 41 Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, *et al.* Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet (London, England)* 1983; **2**: 1099–102.
- 42 Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, *et al.* Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 1985; **32**: 65–8.
- 43 FitzSimons D, Francois G, De Carli G, *et al.* Hepatitis B virus, hepatitis C virus and other blood-borne infections in healthcare workers: guidelines for prevention and management in industrialised countries. *Occup Environ Med* 2008; **65**: 446–51.

