

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
11 mei 2006

Ons kenmerk
PAK/26011771

Behandeld door
mevr. dr. P.K.Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Aanspraak hepatitis-A vaccin

Geachte heer Hoogervorst,

In juli 2003 heeft de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI), na accordering van de Gezondheidsraad, het Protocol Infectieziekten Hepatitis A vastgesteld. De inhoud van dit LCI protocol leidde ertoe dat sommige bestaande uitvoeringspraktijken met betrekking tot hepatitis-A vaccinatie niet meer in overeenstemming zijn met het protocol.

Daar de aanspraak van hepatitis-A vaccin gebonden is aan nadere voorwaarden, heeft de Farmaceutische Adviesgroep (FAG) van Zorgverzekeraars Nederland het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht aan de hand van deze ontwikkelingen een advies uit te brengen over een herziening van de nadere voorwaarden voor hepatitis-A vaccin.

In de vergadering van 27 maart 2006 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) dit onderwerp besproken. Aan de hand van recente literatuurgegevens heeft de CFH de toepassing van hepatitis-A vaccin bij risicogroepen opnieuw gedefinieerd. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-advies dat als bijlage 1 is toegevoegd.

Conclusies van de CFH

De CFH is van mening dat toepassing van hepatitis-A vaccin zinvol is bij personen met chronische hepatitis-B infecties of niet-virale chronische leverziekten met een verhoogde kans op hepatitis-A infectie (reizen naar endemische gebieden, contacten met mogelijk besmette personen of besmet voedsel, patiënten met hemofilie, risicovolle levenswijze), evenals bij personen met een chronische hepatitis-C infectie en een verhoogde kans op infectie met hepatitis-A. Deze toepassing vermindert de kans op morbiditeit en mortaliteit als gevolg van een hepatitis-A infectie bij deze groepen patiënten.

Deze uitkomst van de CFH-beoordeling noopt tot een aanpassing van de nadere voorwaarden zoals die gelden voor hepatitis A-vaccin.

Bij het herformuleren van de nadere voorwaarden voor hepatitis-A vaccin wil het CVZ u er op attenderen dat een zinvolle toepassing van hepatitis-A vaccin niet altijd vergoed hoeft te worden krachtens de Zorgverzekeringswet. Dit doet zich voor in de volgende situaties:

- Bij reizigers kan hepatitis-A vaccin als pre-expositieprohylaxe worden toegepast; de kosten hiervoor zijn voor eigen rekening.
- Bij werknemers die door hun beroepsuitoefening een verhoogd risico lopen op infectie; de kosten voor immunisatie zijn voor rekening van de werkgever.
- Het bestrijden van eventuele uitbraken valt onder de Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid (WCPV). Hierbij wil ik u op attenderen dat er problemen zijn gesignaleerd bij de financiering van de benodigde geneesmiddelen door de gemeentelijke gezondheidsdiensten. Het is van maatschappelijk belang dat bij eventuele uitbraken van besmettelijke ziektes ook de financiering van de vereiste geneesmiddelen is gewaarborgd.

Gezien het bovenstaande adviseer ik u de aanspraak op hepatitis-A vaccin aan te passen en als volgt te formuleren:

18. Hepatitis-A vaccin

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a) die lijdt aan een chronische hepatitis-B infectie, of
- b) met een chronische hepatitis-C infectie, of
- c) met een niet-virale chronische leverziekte,

en die daarbij een verhoogde kans op een hepatitis-A infectie heeft, tenzij de verhoogde kans op besmetting een gevolg is van reizen, beroepsuitoefening of een epidemie.

Deze verbreding van de nadere voorwaarden brengt meerkosten met zich mee.

Het Landelijke Hepatitis Centrum schat het aantal mensen met een chronische leverziekte op 2300 per jaar. Hiervan heeft een deel reeds aanspraak op hepatitis-A vaccin, *i.e.* patiënten met chronische hepatitis-C infectie.

De kosten om de totale groep van patiënten met een chronische leverziekte te vaccineren met hepatitis-A vaccin worden geschat op maximaal 90.000 euro per jaar.

Hoogachtend,

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter

drs. J.S.J. Hillen

Directeur

M. van Brouwershaven, MPA RA

Advies herziening nadere voorwaarden hepatitis-A vaccin vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 27 maart 2006

1. Vraagstelling

Blijkens de richtlijnen van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) in het Protocol Infectieziekten Hepatitis A (juli 2003) wordt thans voor *contacten* van personen met een bewezen hepatitis-A infectie het volgende beleid aanbevolen:

Contacten	Mogelijk besmette personen	Actieve immunisatie	Passieve immunisatie
Leeftijd	Tot 30 jaar	X	
	30-50 jaar, met interval korter dan 8 dagen ¹	X	
	30-50 jaar, met interval onbekend of langer dan 8 dagen ²		X
	Boven 50 jaar ³		X
Kindercentra, scholen en instellingen	Kindercentra en instellingen voor verstandelijk gehandicapten: bij 1 geval, contacten gebruik makend van hetzelfde toilet ⁴	X	
	Scholen: bij 2 of meer vermoedelijk aan school gerelateerde gevallen binnen 6 weken, contacten gebruik makend van hetzelfde toilet ⁵	X	
Bijzondere groepen	Mensen met verhoogd risico op ernstige hepatitis-A, ongeacht leeftijd en interval ⁶		X
	Mensen met immuunstoornis, ongeacht leeftijd en interval		X

¹ Interval tussen eerste ziektedag van de index (eerste contactpersoon met infectie) en immunisatie.

² Passieve immunisatie langer dan 28 dagen na blootstelling is waarschijnlijk niet zinvol.

³ Bij frequente blootstelling kan actieve immunisatie er eventueel bij gegeven worden.

⁴ Het heeft de voorkeur tevens alle leidsters/begeleiders te immuniseren, daar zij nogal eens van groep wisselen, bij elkaar invallen of elkaar ondersteunen. Als tijdens een epidemie actieve immunisatie te laat plaatsvindt of als er veel gevallen tegelijk worden gemeld, kan actieve immunisatie van ouders/broertjes/zusjes worden overwogen.

⁵ Ook hier is actieve immunisatie van ouders/broertjes/zusjes te overwegen.

⁶ Mensen met levercirrhose, hepatitis-B, hepatitis-C.

Verzekerden vallende in de groepen zoals hierboven aangegeven hebben volgens de huidige voorwaarden (Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering) geen aanspraak op hepatitis-A vaccin.

Vraag: Moeten om deze reden de voorwaarden niet worden aangepast?

Vanuit de gastro-enterologen is gewezen op het nut van vaccinatie met hepatitis-A vaccin van patiënten met chronische hepatitis-B (met verwijzing naar **Lok en McMahon, 2001**). Indien deze patiënten een hepatitis-A infectie oplopen vertonen zij een ernstiger klinisch beeld en hebben zij een hogere kans op mortaliteit dan gezonden. De huidige voorwaarden geven aan dat alleen patiënten met chronische hepatitis-C aanspraak kunnen maken op hepatitis-A vaccin.

Vraag: Moeten om deze reden de voorwaarden niet worden aangepast?

2. Inleiding

Hepatitis-A is een infectie met één van de enterovirussen. Het virus komt via de mond in het maagdarmkanaal en vermenigvuldigt zich in de lever. Het wordt in de gal uitgescheiden en verlaat het lichaam met de feces. De incubatieperiode bedraagt 2 tot 7 weken met een gemiddelde duur van ongeveer 28 dagen. De ziekteverschijnselen treden bij volwassenen plotseling op en omvatten algemene malaise, griepachtige verschijnselen, koorts, gebrek aan eetlust, misselijkheid en buikklachten. Na enkele dagen kan icterus, donkere urine en soms stopverfkleurige feces ontstaan.

Vermoeidheid en vermagering komen vaak voor. Soms treedt jeuk op als gevolg van de cholestase. Dit acute beeld duurt een tot twee weken waarna doorgaans een langdurige periode van langzaam herstel volgt. Alle patiënten met een ongecompliceerde hepatitis-A genezen uiteindelijk zonder restverschijnselen.

Zelden ontstaat een fulminante hepatitis die kan ontaarden in acute gele leveratrofie, coma, insulsten, ascites en hemorragische diathese. Afhankelijk van de leeftijd kan het sterftepercentage van deze zeer ernstige aandoening oplopen van 70% tot 90% (zie bijv. **Leebeek et al., 1994; Schiff, 2005**).

Complicaties die kunnen optreden zijn a. een langdurige cholestatiche hepatitis met heftige jeuk en b. een hepatitis met terugval.

Blijkens het hepatitis A protocol van de LCI hebben enkele groepen personen een verhoogde kans op een ernstig verloop van een hepatitis-A infectie (zie ook bijv.

Dienstag en Isselbacher, 2001; Dosljak et al., 2003):

- personen met een chronisch actieve hepatitis-B;
- personen met een chronische hepatitis-C;
- personen met een andere chronische leverziekte;
- oudere personen (vermoedelijk ouder dan 50 jaar gelet op de richtlijnen van de LCI; deze groep wordt niet nader besproken).

Het verloop van hepatitis-A is bij mensen met een HIV-infectie niet ernstiger dan normaal.

De behandeling is symptomatisch met voornamelijk bedrust en onthouding van gebruik van alcohol. In het zeldzame geval van de genoemde fulminante hepatitis kan levertransplantatie worden overwogen.

De belangrijkste maatregel ter bestrijding van infectie met hepatitis-A virus is primaire preventie. Deze bestaat uit algemene preventieve maatregelen (hygiëne voedsel, seksuele contacten) en vooral ook immunisatie.

Passieve immunisatie met menselijk immunoglobuline heeft een beperkte plaats (ook in verband met de niet geheel uit te sluiten overdracht van prionen). De belangrijkste vorm van preventie is actieve immunisatie door middel van vaccinatie.

3. Hepatitis-A vaccin

Hepatitis-A vaccin is bereid uit geïnactiveerd virus. Het vaccin wekt bij vrijwel iedereen binnen twee weken antistoffen op tegen hepatitis-A en geeft langdurige bescherming. Op grond van serologische gegevens worden mensen die op de eerste vaccinatie een goede respons vertonen geacht tot 36 maanden tegen hepatitis-A beschermd te zijn. Na een volledige vaccinatie (tweemaal toediening van vaccin) ontstaat gedurende 15 jaar een voldoende beschermende immuniteit. Normaal immunoglobuline heeft een passief immuniserende werking. Het beschermt direct gedurende enkele maanden.

De Brede Werkgroep van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) geeft de voorkeur aan actieve immunisatie met het hepatitis-A vaccin tenzij er bijzondere indicaties zijn voor de passieve immunisatievorm. Bij de keuze tussen de actieve of de passieve immunisatie worden de veiligheid van de immunisatievorm, de bijwerkingen en de duur van de bescherming gewogen. De Gezondheidsraad concludeert dat het ontvangen van bloedproducten altijd enig risico met zich mee brengt. Met betrekking tot de eventuele overdracht van de variant van de Ziekte van Creutzfeldt-Jacob via bloedproducten adviseert de raad om, totdat hierover voldoende wetenschappelijke gegevens bekend zijn, voorzorgsmaatregelen te nemen voor wat betreft de keuze van

donoren en de bewerking van bloed. Omdat er bij immunisatie tegen hepatitis-A een goed alternatief voorhanden is spreekt de Brede Werkgroep zijn voorkeur uit voor het vaccin. Hepatitis-A vaccin kan ook nog vlak voor vertrek naar een risicogebied worden toegediend.

Passieve immunisatie kan bij immunogecompromitteerden of ouderen de voorkeur hebben, indien de verwachting is dat niet snel genoeg, of niet voldoende, beschermende antistoffen gevormd zullen worden op het actieve vaccin.

Het is nog niet mogelijk een definitieve uitspraak te doen over de beschermingsduur na een volledige serie van hepatitis-A vaccin. In de 1B-teksten staat dat de beschermingsduur na een volledige serie tenminste tien jaar of zelfs twintig jaar is. Op grond van wiskundige modellen is aangetoond dat beschermende antistoffen 20-25 jaar na vaccinatie nog in het bloed aantoonbaar zullen zijn. Ook is aangetoond dat als beschermende antistoffen niet aantoonbaar meer zijn, er bij hernieuwd contact met het virusantigeen toch een immuunrespons optreedt. Dit wijst op langdurige bescherming via het immunologische geheugen. Op grond van deze gegevens is de brede werkgroep van het LCR van mening dat de beschermingsduur tenminste vijftien jaar is. Beschermde immuniteit ontstaat snel, binnen 2 weken na de eerste vaccinatie (bij hepatitis A+B vaccin na de eerste 2 vaccinaties). Zelfs kort voor vertrek kan nog actieve immunisatie worden geadviseerd. De beschermingsduur van de eerste vaccinatie (eerste 2 vaccinaties bij hepatitis A+B vaccin) is in ieder geval een jaar. Als de revaccinatie na > 6 maanden plaatsvindt wordt uitgegaan van voldoende beschermende immuniteit gedurende 15 jaar. Revaccinatie dient plaats te vinden 15 jaar of langer na een volledige serie. Bij passieve immunisatie met normaal immunoglobuline begint de bescherming meteen en is deze, afhankelijk van de dosering en duur, maximaal enkele maanden. Bij reizen langer dan 3 maanden komt alleen de actieve immunisatie in aanmerking. Er zijn gegevens over een periode van vijf jaar beschikbaar over de aanwezigheid van antistoffen tegen hepatitis-A en -B op de lange termijn na vaccinatie met hepatitis-A en -B vaccin. De antistoftiters liggen in de orde en grootte zoals waargenomen na vaccinatie met monovalente vaccins.

In Nederland zijn de volgende hepatitis-A vaccins geregistreerd:

Geadjuveerd aan aluminiumhydroxide

- Havrix® 1440, Havrix® Junior
- Avaxim®

Geadjuveerd aan aluminiumfosfaat:

- Vaqta® Adult, Vaqta® Junior

Virosomaal geadjuveerd

- Epaxal®

Alle vaccins zijn geïnactiveerd.

De bewoording van de therapeutische indicatie verschilt per vaccin. Zo staan bijv. bij Havrix® specifieke groeperingen vermeld waarvoor immunisatie wordt aangeraden zoals reizigers, beroepsgroepen en contacten. Bij Vaqta® wordt ook vermeld dat vaccinatie wordt aanbeloven van personen die bij infectie de kans lopen op een levensbedreigende ziekte (zoals HIV-geïnfecteerden of patiënten met hepatitis-C of een vastgestelde leveraandoening).

4. CFH-advies en nadere voorwaarden

CFH-advies

CFH-Advies: Bescherming tegen hepatitis-A voor reizigers naar endemische gebieden kan door actieve of passieve immunisatie. De voorkeur wordt gegeven aan actieve immunisatie middels hepatitis-A vaccin. Het vaccin werkt in principe binnen twee weken antistoffen op tegen hepatitis-A en geeft langdurige bescherming. Passieve immunisatie middels hepatitis-A immunoglobuline kan bij immunogecompromitteerden of ouderen vlak voor vertrek voorkeur hebben, indien de verwachting is dat niet snel genoeg, of onvoldoende, beschermende antistoffen zullen worden gevormd op het actieve vaccin.

Nadere voorwaarden

Aan de aanspraak op hepatitis-A vaccin zijn voorwaarden gesteld. Zie bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering:

18. Hepatitis-A vaccin

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die chronisch besmet is met hepatitis-C en die daarbij een verhoogd risico heeft op een hepatitis-A infectie.

5. Wetenschappelijke gegevens

Contacten

De toepassing van hepatitis-A vaccin bij bepaalde groepen mensen die in contact zijn gekomen of grote kans hebben om in contact te komen met mensen die een hepatitis-A infectie hebben lijkt vanuit medisch en epidemiologisch oogpunt gerechtvaardigd zoals aangegeven in het Protocol Infectieziekten Hepatitis A van de LCI. Deze protocollen worden in goed overleg ontwikkeld met verschillende groepen belanghebbenden en van commentaar voorzien door o.a. de Beraadsgroep inzake Infectie en Immuniteit van de Gezondheidsraad.

Het lijkt niet logisch degenen dat uit hoofde van hun *beroep* een hogere kans hebben om met mensen met een hepatitis-A infectie in aanraking te komen, uit te sluiten van aanspraak op hepatitis-A vaccin. Het CVZ stelt zich op het standpunt dat de kosten van hepatitis-A vaccinatie in deze gevallen dienen te worden gedragen door de werkgever. Voor wat betreft de *leerlingen* van scholen en *bewoners* van bijzondere instellingen voor bijv. geestelijk gehandicapten stelt het CVZ zich op het standpunt dat hier een taak ligt voor de GGD. Hierbij zij opgemerkt dat toepassing van niet alleen hepatitis-A maar ook hepatitis-B vaccin in voorkomende gevallen zinvol kan zijn.

Deze beide standpunten leiden niet tot een aanpassing van de nadere voorwaarden voor de aanspraak op hepatitis-A vaccin.

Vaccinatie van volwassenen met chronische leverziekten

Er bestaat algemeen overeenstemming dat patiënten met chronische leverziekten (zoals hepatitis-B, hepatitis-C, cirrose) bij infectie met hepatitis-A een hoger dan normale kans hebben om een fulminante vorm te ontwikkelen met bijbehorende morbiditeit en mogelijk zelfs mortaliteit (**Lok en McMahon, 2001; Koff, 2001; Cooksley, 2004; Craig en Schaffner, 2004; Reiss en Keefe, 2004; Davis JP, 2005**). Op grond hiervan wordt aanbevolen om deze groepen patiënten te vaccineren tegen hepatitis-A (**Lok en McMahon, 2001; Reiss en Keefe, 2004; Dosljak et al., 2003; Keefe, 2005; Bockhold et al., 2005**). De werkzaamheid en veiligheid van dergelijke vaccinatie is uitgebreid onderzocht. Gelet op de vraagstelling komt hier vooral de vaccinatie tegen hepatitis-A van patiënten met hepatitis-B aan de orde.

Keefe et al. (1998) verrichtten een open onderzoek met het doel de veiligheid en immunogeniteit van een geïnactiveerd hepatitis-A vaccin bij patiënten met chronische leverziekten te vergelijken met die bij gezonde proefpersonen. Een ander doel van dit onderzoek was om de veiligheid van het hepatitis-A vaccin te vergelijken met die van een commercieel verkrijgbare hepatitis-B vaccin bij patiënten met chronische hepatitis-C. Aan de hand van anamnese, serologische en diagnostische gegevens werden 475 patiënten verdeeld over 5 groepen: 1. Gezonde volwassenen; 2. Patiënten met chronische hepatitis-B; 3. Patiënten met chronische hepatitis-C; 4. Patiënten met chronische hepatitis-C (ander vaccinatieschema); 5. Patiënten met andere chronische leverziekten niet veroorzaakt door virale infecties.

De patiënten in de groepen 1, 2, 3 en 5 werden met een tussenpoos van 6 maanden tweemaal gevaccineerd met het geïnactiveerde hepatitis-A vaccin. De patiënten in groep 4 kregen 3 doses van het hepatitis-A vaccin toegediend volgens een 0-, 1- en 6-maanden schema. Plaatselijke symptomen op de plaats van de injectie kwamen het meeste voor in alle groepen (na 36% van alle toedieningen), waarbij het hepatitis-B vaccin minder aanleiding gaf tot deze reacties dan het hepatitis-A vaccin (20% vs 38%; $p < 0.001$).

Hoewel het percentage personen dat een seroconversie vertoonde na de eerste vaccinatie statistisch significant hoger was bij de gezonde proefpersonen (93%) dan bij de personen met chronische hepatitis-C (74%) of met chronische leverziekten van niet-virale oorsprong (83%), bedroeg na voltooiing van de reeks vaccinaties uiteindelijk het

percentage personen met anti-HAV antilichamen in alle groepen patiënten meer dan 94% (gezonde proefpersonen 98%).

De onderzoekers concluderen dat de toediening van hepatitis-A vaccin aan patiënten met chronische hepatitis-B, chronische hepatitis-A en andere, niet-virale chronische leverziekten werkzaam en veilig was en goed werd verdragen.

Tsang en Sung (1999) onderzochten de veiligheid en immunogeniteit van een commercieel verkrijgbare hepatitis-A vaccin bij 65 patiënten met een chronische hepatitis-B infectie, van wie 30 drager waren, 22 een chronische hepatitis hadden en 13 cirrose. Een controle-groep bestond uit 28 gezonde proefpersonen in de leeftijd van 18 tot 57 jaar die seronegatief waren voor zowel hepatitis-A als voor hepatitis-B. Alle personen kregen een dosis van 1440 ELISA eenheden hepatitis-A vaccin bij de aanvang van het onderzoek en na 24 weken. Seroconversie was gedefinieerd als meting van een anti-HAV titer van ≥ 33 mIU/mL. Het percentage patiënten met hepatitis-B dat seroconversie vertoonde was na 2, 4 en 24 weken resp. 72%, 91% en 80%. De overeenkomende geometrische gemiddelde titers waren resp. 103, 311 en 123 mIE/mL. In de groep gezonde proefpersonen waren de seroconversiepercentages resp. 86%, 93% en 89%, en de geometrische gemiddelde titers 112, 158 en 250 mIE/mL. De seroconversiepercentages waren niet verschillend in de twee groepen maar de titer bij de gezonde proefpersonen was statistisch significant hoger in week 24. Er deden zich meer bijwerkingen voor bij de patiënten met een chronische hepatitis-B infectie dan bij de gezonde proefpersonen. De conclusie luidde dat het hepatitis-A vaccin bij patiënten met een chronische hepatitis-B infectie even werkzaam is als bij gezonde proefpersonen.

Lee (2000) verrichtte een dergelijk onderzoek bij 60 patiënten met een chronische leverziekte (56 met chronische hepatitis-B infectie en 4 met chronische hepatitis-C infectie). Een schema van twee doses vaccin met een tussenpoos van 6 maanden leidde tot een seroconversiepercentage van 100%. Alle personen waren nog seropositief na 12 maanden, de meesten hadden ook na 5 jaar nog hoge antistoftiters. Het vaccin werd goed verdragen en gaf aanleiding tot voldoende antistofvorming.

Vaccinatie van kinderen met chronische leverziekten

Ferreira et al. (2003) onderzochten de immunogeniteit en veiligheid van hepatitis-A vaccin bij kinderen met chronische leverziekten. Het betrof een open, prospectief gecontroleerd onderzoek bij 89 kinderen (zonder aantoonbare anti-HAV antilichamen) in leeftijd wisselend van 1 tot 16 jaar; 34 kinderen hadden een chronische leverziekte (biliaire cirrose als gevolg van extrahepatische galgangatresie, autoimmuncirrose, cirrose eci, biliaire cirrose samenhangend met cystic fibrosis, scleroserende cholangitis, cirrose bij hepatitis-B infectie) en 55 kinderen vormden de gezonde controle-groep. Zij ontvingen twee doses (intramusculaire injectie) geïnactiveerd hepatitis-A vaccin (Havrix®) bevattende 720 ELISA eenheden van aan aluminiumoxide geadsorbeerd hepatitis-A antigeen per 0,5 mL met een tussenpoos van 6 maanden. De percentages seroconversie 4 weken na de eerste injectie bedroegen respectievelijk 76% (chronische leverziekten) en 94% (gezonden). Eén maand na de tweede doses bedroegen deze percentages resp. 97% en 100%. De geometrische gemiddelde anti-hepatitis-A antilichamentiters waren in de groep patiënten met chronische leverziekten steeds lager dan in de groep gezonde kinderen. In beide groepen werden de injecties goed verdragen zonder belangrijke bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen bestonden uit plaatselijke reacties op de injecties.

De onderzoekers concluderen dat hepatitis-A vaccinatie bij kinderen met chronische leverziekten tot dezelfde percentages seroconversie leidt als bij gezonden kinderen, dat de antilichamentiters wat lager zijn en dat deze vaccinatie goed wordt verdragen en geen belangrijke bijwerkingen heeft.

Nebbia et al. (1999) vaccineerden in een open onderzoek 33 kinderen (gemiddelde leeftijd 10,7 jaar [2-15 jaar]) met een chronische hepatitis-B infectie (18 dragers van HBsAg en 15 met anti-HBe antilichamen) met hepatitis-A vaccin (Havrix®) bevattende 360 ELISA eenheden van aan aluminiumoxide geadsorbeerd hepatitis-A antigeen per 0,5 mL. De kinderen kregen drie doses op tijdstippen 0, 1 maand en 6 maanden per intramusculaire injectie toegediend. De percentages seroconversie na de 1^e, 2^e en 3^e injectie bedroegen respectievelijk 91%, 97% en 100%. Een jaar na de eerste injectie hadden de kinderen nog anti-hepatitis-A antilichaamtiters die geacht werden bescherming tegen hepatitis-A infectie te bieden (geometrische gemiddelde titer 1318,9

mIE/mL). Ernstige bijwerkingen deden zich niet voor. Bij 7 kinderen werden plaatselijke reacties op de injecties gezien (roodheid, zwelling, pijn) en kwamen algemene reacties voor (hoofdpijn, malaise, enige temperatuursverhoging). Vaccinatie van kinderen met chronische hepatitis-B infectie tegen hepatitis-A is werkzaam en veilig, en wordt goed verdragen.

6. Conclusie

De CFH is van mening dat toepassing van hepatitis-A vaccin zinvol is bij personen met chronische hepatitis-B infecties of niet-virale chronische leverziekten met een verhoogde kans op hepatitis-A infectie (reizen naar endemische gebieden, contacten met mogelijk besmette personen of besmet voedsel, patiënten met hemofilie, risicovolle levenswijze), evenals bij personen met een chronische hepatitis-C infectie en een verhoogde kans op infectie met hepatitis-A. Deze toepassing vermindert de kans op morbiditeit en mortaliteit als gevolg van een hepatitis-A infectie bij deze groepen patiënten.

7. Literatuur

Bockhold K, Riely CA, Jeffreys C. Overcoming obstacles to immunization in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005;118 (10A):40S-45S.

Cooksley G. The importance and benefits of hepatitis A prevention in chronic liver disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19 S1:S17-S20.

Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476-481.

Davis JP. Experience with hepatitis A and B vaccines. *Am J Med* 2005;118 (10A):7S-15S.

Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Viral Hepatitis (Chapter 295, p. 1721-1737). In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (red.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Dosljak M, Brand K-H, van Hattum J, van Leeuwen-Gilbert P, de Man RA, de Vries RA. Vaccinatie tegen hepatitis: leverpatiënten vallen buiten de boot. *Med Contact* 2003;58:1404-1405

Ferreira CT, da Silveira TR, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2003;37:258-261.

Franco E, Giambi C, Ialacci R, Maurici M. Prevention of hepatitis A by vaccination. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:965-974.

Hoek JAR van den, Bruisten SM. Hepatitis A; een 'public health'-probleem? *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2001;9:63-67.

Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005;118 (10A):21S-27S.

Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fournau M, Safary A, Clemens R, Krause DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881-886.

Koff RS. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:20-26.

Lee S-D. Hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease in Taiwan. *J Viral Hepatitis* 2000;7:19-21.

Leebeek FWG, de Man RA, Bac DJ. Hepatitis A; een onschuldige kinderziekte? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:937-940.

Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.

Nebbia G, Giacchino R, Soncini R, Ramaccioni V, Timitilli A, Zanetti AR. Hepatitis A vaccination in chronic carriers of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1999;134:784-785.

Reiss G, Keeffe EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-727.

Schiff ER. Introduction. *Am J Med* 2005;118 (10A):1S-6S.

Tsang SWC, Sung JJY. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;11:1445-1449.