

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

Uw brief van  
27 maart 2006

Uw kenmerk  
PG/ZP 2.669.535

Datum  
30 juli 2007

Ons kenmerk  
PAK/27037611

Behandeld door  
mw dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Aanpassing nadere voorwaarden  
hepatitis-B vaccins

Geachte heer Klink,

In de brief van 27 maart 2006 heeft uw ministerie het College voor zorgverzekeringen (CVZ) gevraagd een uitvoeringsverzoek uit te voeren naar het aanpassen van de nadere voorwaarden van hepatitis-A vaccin en hepatitis-B vaccin voor patiënten met een chronische leverziekte. Op 11 mei 2006 heeft het CVZ reeds een advies uitgebracht over de aanpassing van de nadere voorwaarden voor het hepatitis-A vaccin. Het huidige advies beperkt zich daarom tot de nadere voorwaarden van het hepatitis-B vaccin.

Om hierover een advies te kunnen uitbrengen, heeft het CVZ meer tijd voor de beoordeling nodig gehad dan gebruikelijk is voor een GVS-aanvraag. Deze lange doorlooptijd hangt samen met de grote toevoer van de GVS-aanvragen die een wettelijke termijn kennen en de beperkte capaciteit van het CVZ die beschikbaar is voor de beoordeling.

#### Advies CVZ

Op basis van het inhoudelijke oordeel van de Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor hepatitis-B vaccin uit te breiden voor patiënten die lijden aan een chronische leverziekte.

#### Uitkomsten CFH beoordeling.

Alvorens over te gaan tot een herformulering van de nadere voorwaarden is dit onderwerp door de Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH), op basis van recente onderzoeksgegevens, besproken. De overwegingen hierbij vindt u in het bijgevoegde CFH-rapport.

De CFH is tot de volgende conclusie gekomen: *Gelet op de verhoogde kans op een ernstiger dan normaal beloop van een infectie met hepatitis B bij patiënten met chronische leverziekten is het zinvol deze groep patiënten tegen hepatitis B te vaccineren. Onder chronische leverziekte wordt o.a. verstaan: chronische virale*

*hepatitis C, auto-immuun hepatitis, alcoholische hepatitis, biliaire cirrose, drug-induced hepatitis, haemochromatose, steato-hepatitis, non-alcoholische steato-hepatitis en de ziekte van Wilson.*

Bij uitbreiding van de nadere voorwaarden van het hepatitis B-vaccin zullen meerkosten ten laste van het farmaciebudget optreden. Exacte cijfers over het aantal patiënten met een chronische leverziekte die in aanmerking komen voor vaccinatie tegen hepatitis B ontbreken. Volgens de kostenconsequentieraming bedraagt dit jaarlijks tussen de 9.000 en 16.000 patiënten. Hiervan zijn 4.000 tot 8.000 patiënten nog niet gevaccineerd. Indien deze groep wordt gevaccineerd, bedragen de kosten €375.000,- tot €750.000,-; hierbij gaat het om een eenmalig inhaaleffect.

Daarnaast zullen er per jaar circa 1.500 tot 3.000 nieuwe patiënten voor vaccinatie in aanmerking komen. De meerkosten hiervan ten laste van het farmaciebudget zullen tussen de €140.000,- en €280.000,- op jaarbasis zijn. Een aparte groep vormen de patiënten met non-alcoholische steatohepatitis. Volgens de kostenconsequentieraming bedragen de kosten voor deze groep eenmalig €940.000, en daarna jaarlijks €95.000.

Om seroconversie te bewerkstelligen, kunnen bij sommige patiënten een hogere dan normale doseringen van het vaccin nodig zijn. In de kostenconsequentieraming is daar geen rekening mee gehouden. Ook de kosten van toediening zijn buiten deze analyse gelaten.

#### Bijzondere aspecten

Op dit moment zijn er in Nederland twee hepatitis-B vaccins opgenomen in het geneesmiddelvergoedingssysteem, te weten Engerix-B® en Hbvaxpro®. Daarnaast zijn er twee combinatievaccins geregistreerd die bescherming bieden tegen zowel hepatitis A als hepatitis B (Ambirix® en Twinrix®). De apotheekinkoopprijs van een combinatievaccin (€35,83) is lager dan de som van de twee afzonderlijke vaccins (€29,52 + €32,84 = €62,36). Bij patiënten die zowel beschermd moeten worden tegen een infectie van hepatitis-A als hepatitis-B, zou het toepassen van een combinatievaccin doelmatiger zijn. In de kostenconsequentieraming is daar geen rekening mee gehouden omdat deze combinatievaccins niet in het geneesmiddelvergoedingssysteem zijn opgenomen. Momenteel heeft het CVZ contact met de fabrikant om hem ook de combinatiepreparaten bij de minister te laten aanmelden voor opname in het GVS.

#### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikanten. De ontvangen reacties op de voorgenomen uitbreiding van rechtgevend indicaties op het hepatitis B-vaccin met de indicatie "chronische leverziekte" waren positief.

Het CVZ adviseert u de aanspraak van hepatitis-B vaccins uit te breiden door de nadere voorwaarden te wijzigen en als volgt te formuleren:

#### **4. Hepatitis B-vaccin**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. die is aangewezen of op afzienbare termijn aangewezen kan zijn op het regelmatig gebruiken van bloed- of bloedproducten of op dialyse,
- b. met het syndroom van Down of met een daarmee vergelijkbare ernstige chromosomale afwijking en voor zover dit gepaard gaat met een verstoorde afweerfunctie,
- c. die partner, gezinslid of huisgenoot is van iemand die HbsAg positief is,

- d. die anders dan in beroepsuitoefening in een dagverblijf, in een tehuis, op een school voor verstandelijk gehandicapten dan wel een sociale werkplaats, blijkens een risico-analyse van de gemeentelijk gezondheidsdienst, een verhoogde kans op besmetting heeft, of
- e. die lijdt aan een chronische leverziekte.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

---

## Vaccinatie van patiënten met chronische leverziekten met hepatitis B vaccin

---

Bij brief van 27 maart 2006 heeft de Directeur Publieke Gezondheid van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het CVZ verzocht een uitvoeringstoets uit te voeren betreffende aanpassing van de nadere voorwaarden van de Regeling zorgverzekering ten aanzien van vaccinatie tegen hepatitis A en B voor patiënten met chronische leverziekten.

Recent zijn de nadere voorwaarden voor hepatitis A vaccin aangepast. Deze luiden als volgt:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. die lijdt aan een chronische hepatitis B infectie,
- 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.

De uitvoeringstoets is daarom beperkt tot hepatitis B vaccinatie. De nadere voorwaarden voor hepatitis B vaccin luiden op dit ogenblik als volgt:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. die is aangewezen of op afzienbare termijn aangewezen kan zijn op het regelmatig gebruiken van bloed- of bloedproducten of op dialyse,
- b. met het syndroom van Down of met een daarmee vergelijkbare ernstige chromosomale afwijking en voor zover dit gepaard gaat met een verstoorde afweerfunctie,
- c. die partner, gezinslid of huisgenoot is van iemand die HbsAg positief is, of
- d. die anders dan in beroepsuitoefening in een dagverblijf, in een tehuis, op een school voor verstandelijk gehandicapten dan wel een sociale werkplaats, blijkens een risico-analyse van de gemeentelijke gezondheidsdienst, een verhoogde kans op besmetting heeft.

### Wetenschappelijke gegevens

#### *Algemeen*

Hepatitis B is een virale infectie die parenteraal wordt overgedragen. Van de op volwassen leeftijd besmette patiënten ontwikkelt ongeveer 10% een chronische hepatitis B die in ongeveer de helft van de gevallen leidt tot een cirrose en mogelijk een hepatocellulair carcinoom (**Brandt et al., 2006**). Andere bronnen (voor referenties zie **Robinson et al., 2006**) geven aan dat na een acute infectie met het hepatitis B virus (HBV) ongeveer 3% tot 5% van de volwassenen, 30% tot 50% van de kinderen en tot 90% van de pasgeborenen de infectie niet overwinnen en chronische hepatitis B ontwikkelen. Volgens het laatste Pieter Onderzoek (**van Marrewijk et al., 1999**) is ongeveer 0,2% van de Nederlandse bevolking drager van het hepatitis B virus en daarmee in beginsel besmettelijk voor anderen.

Mensen met een onderliggende leveraandoening hebben een verhoogde kans op een ernstig, soms dodelijk, beloop bij infectie met hepatitis A of B. Om deze reden wordt vaccinatie (en vergoeding daarvan) tegen hepatitis B voor deze groep patiënten bepleit. Hierbij wordt aangetekend dat de kans op besmetting met hepatitis B virus, dat

uitsluitend langs parenterale weg of door seksueel contact wordt overgedragen, veel kleiner is dan die op besmetting met hepatitis A dat zich langs feacaal-orale weg verspreidt.

De groep patiënten die voor de vaccinatie tegen hepatitis B in aanmerking komt wordt geschat op 2000 tot 2500 patiënten per jaar. In het eerste jaar na aanpassing van de nadere voorwaarden kan uiteraard een inhaaleffect optreden (**Brandt et al., 2006**).

#### Richtlijnen

De **Centers for Disease Control and Prevention (2006)** bevelen in het Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007 aan dat mensen met chronische leverziekten worden gevaccineerd tegen hepatitis B. Dit schema vermeldt vaccinatie met twee herhalingen, na 1 tot 2 maanden en na 4 tot 6 maanden.

#### Publicaties

**Keefe (2005)** bespreekt in een overzichtsartikel uitvoerig het verloop van infecties met HBV bij patiënten met chronische leverziekten, vooral chronische hepatitis C en D. Hoewel de literatuur hierover minder uitgebreid is dan die over infecties met het hepatitis A (HAV) bij deze patiënten, wijzen de beschikbare gegevens erop dat bij deze groepen patiënten het beloop van een infectie met HBV ernstiger verloopt dan bij patiënten zonder reeds bestaande leverziekte. De meeste gegevens zijn beschikbaar over HBV infectie bij patiënten met hepatitis C. Patiënten met beide infecties hebben een grotere morbiditeit en mortaliteit dan patiënten met slechts één van deze infecties; zij hebben ernstiger afwijkingen van de laboratoriumwaarden, vaker histologisch bewezen ernstige chronische hepatitis, vaker cirrose, grotere kans op complicaties van de cirrose en een hogere incidentie van hepatocellulair carcinoom.

De gepubliceerde gegevens betreffende vaccinatie tegen hepatitis B van patiënten met chronische leverziekten zijn minder omvangrijk dan die betreffende vaccinatie tegen HAV maar wijzen op goede resultaten. Hierbij is van belang dat de percentages patiënten met seroconversie en de gemiddelde anti-HBs titers lager zijn bij patiënten met verder voortgeschreden ziekten (**Dominguez et al., 2000**). Het wordt dan ook aanbevolen om vaccinatie zo vroeg mogelijk te verrichten bij patiënten met een chronische leverziekte (**Keefe, 2005; Koff, 2001; Reiss en Keefe, 2004**).

In onderstaande tabel zijn de belangrijkste gegevens opgenomen betreffende de toepassing van vaccin tegen HBV bij de belangrijkste groepen patiënten met chronische leverziekte.

Soort chronische leverziekte	Aantal patiënten	Dosis (µg)	Percentage patiënten met voldoende hoge antilichamentiter	Referentie
chronische HCV	31	20	100	<b>Keefe et al. (1998)</b>
chronische HCV	26	20	89	<b>Lee et al. (1999)</b>
chronische HCV	56	10	69	<b>Wiedman et al. (2000)</b>
alcohol	13	20	18	<b>Mendenhall et al. (1998)</b>
alcohol	13 (cirrose)	20	69	<b>Bronowicki et al. (1997)</b>
alcohol	52 (5 cirrose) 48 (5 cirrose)	20 <sup>a</sup> 40 <sup>b</sup>	46 (20) 75 (60)	<b>Rosman et al. (1997)</b>

<sup>a</sup> standaarddosering (20 µg na 0, 1 en 6 maanden)

<sup>b</sup> aangepast doseringsschema (40 µg na 0, 1 en 6 maanden)

De vaccinatie tegen hepatitis B van patiënten met chronische hepatitis C leidt tot een lager percentage seroconversie dan die van gezonde personen en om deze reden wordt aangeraden om deze patiënten een hogere dosering te geven dan de standaarddosering (**Matos et al., 2004**). Pas onlangs zijn resultaten van deze vaccinatie op langere termijn beschikbaar gekomen (**Chlabicz et al., 2005**). Zij maten bij 36 patiënten met chronische hepatitis C vier jaar na vaccinatie tegen HBV (20 µg recombinant HBsAg na 0, 1 en 6

maanden) anti-HBsAg titers en antiHBc. Bij 13 van de 36 (36%) van deze patiënten waren de antiHBs-titers nog hoog genoeg voor voldoende bescherming; bij 9 van 10 personen in de controle-groep (90%) was dit het geval ( $p < 0,05$ ). De gemiddelde concentratie van anti-HBs was bij de patiënten met chronische hepatitis C lager dan bij de gezonde personen (18,3 IU/L resp. 156 IU/L;  $p < 0,05$ ). De onderzoekers concluderen dat bij meer dan 60% van de patiënten met chronische hepatitis C na vier jaar geen seroprotectieve concentraties van anti-HBs aanwezig zijn. Deze patiënten hebben hierdoor mogelijk een verhoogde kans op infectie met HBV.

**Aziz et al. (2006)** onderzochten de werkzaamheid van herhaalde vaccinatie met hoge doseringen hepatitis B vaccin (80 µg) bij patiënten met chronische leveraandoeningen. Zij verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 79 patiënten met chronische leveraandoeningen die waren behandeld met hoge doseringen (80 µg) van een anti-HBV vaccin. Al deze patiënten hadden tevoren onvoldoende antilichaamvorming getoond op drie doses van 40 µg van het vaccin. Voldoende antilichaamvorming was vastgesteld als een anti-HBs titer van 100 IU/L of groter. Bijwerkingen van betekenis deden zich niet voor. Na een gemiddelde totale dosering van 220 µg (bereik 80 – 800 µg) van het vaccin toonden 57 van de 79 patiënten (72%) voldoende antilichaamvorming. Bij 22 van de 79 patiënten was na behandeling met een gemiddelde dosering van 420 µg (bereik 240 – 720 µg) de antilichaamvorming onvoldoende. Deze patiënten hadden op grond van hogere bilirubine- ( $p = 0,003$ ) en lagere albumine-concentraties ( $p < 0,05$ ) ernstiger leverziekte dan degenen die wel voldoende antilichaamvorming toonden. De onderzoekers concluderen dat bij patiënten die onvoldoende antilichaamvorming tonen na standaarddoseringen van anti-HBV vaccin (40 µg) vaccinatie met herhaalde hogere (80 µg) doseringen van het vaccin in de meerderheid van de gevallen werkzaam kan zijn en veilig is.

Vaccinatie van patiënten met chronische hepatitis C met vaccin tegen HBV is veilig en wordt in het algemeen goed verdragen. Bij 7% tot 20% van de patiënten treden lichte plaatselijke symptomen op en bij 2% tot 19% algemene reacties zoals hoofdpijn, koorts en misselijkheid (**Lee et al., 1999; Wiedman et al., 2000**).

Ook bij patiënten met leverziekte als gevolg van alcoholgebruik levert vaccinatie met vaccin tegen HBV geen veiligheidsproblemen op (**Rosman et al., 1997**).

#### *Farmaco-economie*

De Viral Hepatitis Board hield in oktober 2000 een bijeenkomst met het doel de economische evaluaties van vaccinaties tegen virale hepatitis en de methodologie van dergelijke evaluaties te beoordelen in de hoop de resultaten van deze evaluaties juist te kunnen beoordelen. Betreffende hepatitis B kwam men tot de conclusie dat in gebieden met een percentage van chronische hepatitis B hoger dan 0,5% en een prevalentie van alle serologische parameters voor hepatitis B hoger dan 5% algemene vaccinatie (van pasgeborenen, kinderen en adolescenten) kosteneffectief en mogelijk zelfs kostenbesparend is. Voor gebieden met een zeer laag percentage chronische hepatitis B ( $= 0,5%$ ) en een prevalentie van alle serologische parameters voor hepatitis B = 5% (zoals West-Europa) zijn de resultaten van de beschikbare onderzoeken onderling strijdig. Waarschijnlijk is gerichte vaccinatie van bepaalde groepen hier meer kosteneffectief (**Beutels et al., 2002**).

#### **Conclusie**

Gelet op de verhoogde kans op een ernstiger dan normaal beloop van een infectie met hepatitis B bij patiënten met chronische leverziekten heeft bij deze groep patiënten vaccinatie tegen hepatitis B therapeutische meerwaarde. Om seroconversie te bewerkstelligen kunnen hogere dan normale doseringen van het vaccin nodig zijn.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 juni 2007.*

## Literatuur

Aziz A, Aziz S, Li DS, Murphy L, Leone N, Kennedy M et al. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 microg) in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2006;13:217-221.

Beutels P, Edmunds WJ, Antoñanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden et al. (2002). Economic evaluation of vaccination programmes – a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002;20:1-7.

Brandt K-H, van Leeuwen P, van Hattum J, de Man RA, de Vries RA. Eén leverziekte is meer dan genoeg: bescherming tegen hepatitis A en B bij patiënten met een chronische leveraandoening. Notitie Nationaal Hepatitis Centrum. Bijlage bij de brief van VWS dd 27 maart 2006.

Bronowicki JP, Weber-Larivaille F, Gut JP, Doffoel M, Vetter D. Comparaison de l'immunogénicité de la vaccination et de la sérovaccination contre le virus de l'hépatite B chez les malades atteints de cirrhose alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:848-853.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007. *MMWR* 2006;55:Q1-Q4 ([www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a10.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a10.htm)).

Chlabicz S, Lapinski TW, Grzeszczuk A, Prokopowicz D. Four-year follow up of hepatitis C patients vaccinated against hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005;11:1798-1801.

Dominguez M, Barcena R, Garica M, Lopez-Sanroman A, Nuno J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000;6:440-442.

Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999;59:463-468.

Keeffe EB, Krause DS. Hepatitis B vaccination of patients with chronic liver disease. *Liver Transpl Surg* 1998;4:437-439.

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

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

Marrewijk M van, Velshuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Kooy H, Hof S van den, Dorigo-Zetsma JW. Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population-based serosurveillance study (Pienter project). RIVM Rapport 243680001, 1999.

Mattos AA, Gomes EB, Tovo CV, Alexandre CO, Remiao JO. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol* 2004;41:180-184.

Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1998;33:263-269.

Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccinat in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharamcol Ther* 2004;19:715-727.

Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir – a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2006;66:1605-1622.

5/27010718

Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103:217-222.

Wiedman M, Liebert UG, Oesen H et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:230-234.



## **Kostenconsequentieraming van aanpassing van de nadere voorwaarden van hepatitis B vaccins.**

### **1. Inleiding**

De directie publieke gezondheid van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het CVZ gevraagd te adviseren over de aanpassing van de nadere voorwaarden die gelden voor de vergoeding van hepatitis B voor patiënten met chronische leverziekte zoals chronische virale hepatitis C, autoimmuun hepatitis, alcoholische hepatitis, biliaire cirrose, drug-induced hepatitis, haemochromatose, non-alcoholische steato-hepatitis en de ziekte van Wilson.

Hepatitis B is een virale infectie die parenteraal wordt overgedragen. Mensen met een onderliggende leveraandoening hebben een verhoogde kans op een ernstig, soms dodelijk, beloop bij infectie met hepatitis (A of B). Om deze reden wordt vaccinatie en vergoeding daarvan bepleit voor deze groep patiënten. Deze kostenconsequentieraming tracht een schatting te maken van de kostenconsequenties van uitbreiding van de nadere voorwaarden waardoor alle patiënten met een chronische leverziekte voor volledige vergoeding van hepatitis-B vaccinatie in aanmerking komen.

### **2. Uitgangspunten**

#### ***Aantal patiënten***

Het is niet precies bekend hoe groot het aantal patiënten met chronische leveraandoeningen precies is. Volgens het Nederlands Hepatitis Centrum (NHC) kan de omvang van deze patiëntengroep als volgt worden geschat:

“Virale leverziekten vormen in omvang een aanzienlijke groep en betreft chronische hepatitis B en C. Voor vaccinatie hepatitis B is slechts de groep chronische hepatitis C aan de orde. De totale groep hepatitis C patiënten is door de Gezondheidsraad geschat op 15.000 tot 60.000. Daarvan zijn 10.000 tot 15.000 mensen gedetecteerd. Echter van deze groep is een deel al gevaccineerd. Onder andere door andere risicogroepenvaccinatieprogramma's zoals programma's voor lifestyle- en risicogroepenvaccinatie en vaccinatie van hemofilie- en dialysepatiënten. Ook zullen enkele duizenden met succes met antivirale middelen behandeld zijn. Meer zeldzame leverziekten zijn primaire biliaire cirrose (PBC), primaire scleroserende cholangitis (PSC), Auto Immuun Hepatitis (AIH), cryptogene hepatitis en non-alcoholische steatohepatitis (NASH). De schatting is dat het bij deze leverziekten gaat om een groepsgrootte van tussen de 1000 en 2000 patiënten. Van stapelingsziekten als hemochromatose en de ziekte van Wilson zijn naar schatting 3000 tot 5000 patiënten in beeld. Van dit aantal zal circa de helft ook een chronisch leverziektebeeld hebben. De groep cirrose patiënten is naar verhouding een grote groep patiënten met een mengbeeld van gevorderd c.q. eindstadium van bovenstaande leverziekten en een grote vertegenwoordiging van cirrose ten gevolge van overmatig alcoholgebruik in het verleden. Het gaat hier om minimaal enkele duizenden, maar tot een nadere detaillering zijn we niet gekomen. Het aantal nieuwe patiënten met levercelkanker (HCC) bedraagt 250 per jaar, waarvan 80 % binnen 2 jaar overleden is. Het betreft vrijwel altijd patiënten met cirrose. Daarnaast is het goed om op te merken dat veel specialisten al een vaccinatieadvies aan patiënten met een chronische leverziekte geven. Onduidelijk is echter hoe vaak dit advies opgevolgd is, mede omdat voor de uitvoering meestal naar de huisarts verwezen wordt en patiënten de kosten tot op heden vaak zelf moeten betalen.”

In totaal komen er dus zo'n 9000 tot 16.000 patiënten met chronische leverziekten voor vaccinatie tegen hepatitis B in aanmerking komen. Een onbekend aantal van deze bestaande patiënten zal al gevaccineerd zijn. In deze kostenconsequentieraming wordt ervan uitgegaan dat er tussen de 4000 en 8000 duizend patiënten een vaccinatie tegen hepatitis B zullen ontvangen wanneer de nadere voorwaarden voor vergoeding zullen worden uitgebreid. Daarnaast zullen er jaarlijks circa 1500 tot 3000 incidenten ziektegevallen voor vaccinatie in aanmerking komen. Een lastige groep in bovengenoemde raming vormen de patiënten met non-alcoholische steatohepatitis. Deze aandoening is gedefinieerd als non-alcoholische leververvetting gepaard gaande met ontsteking, celverval en fibrose. Naar schatting komt deze aandoening bij zo'n drie procent van de bevolking voor<sup>4</sup> (480.000). Een groot deel van deze patiënten is nog niet met deze aandoening

gediagnosticeerd. Circa 20% van de patiënten met non-alcoholische steatohepatitis ontwikkelt naar verloop van tijd cirrose. Gegevens over de prevalentie van gediagnosticeerd non-alcoholische steatohepatitis in Nederland zijn niet beschikbaar. Wanneer geschat wordt dat 10% van de patiënten met non-alcoholische steatohepatitis ook daadwerkelijk gediagnosticeerd wordt (n ~48.000) en alleen de patiënten die ook cirrose ontwikkelen in aanmerking zullen komen voor vaccinatie, dan komen er circa 10.000 patiënten met non-alcoholische steatohepatitis voor hepatitis-B vaccinatie in aanmerking. Wanneer echter alle patiënten met non-alcoholische steatohepatitis gevaccineerd zullen worden kan dit oplopen tot circa 48.000 patiënten. Jaarlijks komen er dan nog circa 2000 patiënten bij. Aangezien gegevens over de diagnosegraad en de vaccinatiebereidheid ontbreken, berust deze schatting op grove aannames. In de praktijk vormt de groep patiënten met non-alcoholische steatohepatitis een onzekere factor in de schatting van de totale kosten van het vaccineren tegen hepatitis B van patiënten met een chronische leveraandoening.

### **Prijs en duur van de behandeling**

In Nederland zijn twee hepatitis-B vaccins op de markt, Engerix-B® en Hbvaxpro®. Daarnaast zijn er ook combinatievaccins tegen hepatitis A én B, Ambirix® en Twinrix®. Deze combinatievaccins zijn echter niet in het GVS opgenomen. In onderstaande tabel staan de kosten van Engerix-B en Hbvaxpro® weergegeven. Aangezien een volledige vaccinatie uit drie losse injecties bestaat worden de kosten weergegeven voor alle drie injecties samen. Het is niet uit te sluiten dat in sommige patiënten hogere doseringen nodig zijn om seroconversie te bewerkstelligen. Hiermee is in deze kostenconsequentieraming verder geen rekening gehouden.

Tabel 1: Overzicht kosten hepatitis-B vaccins

Preparaat	Apotheekinkoopprijs per stuk	Totale kosten per volledige vaccinatie (incl clawback, recepregelvergoeding en BTW).
Hbvaxpro® 10 mcg wegwerpsuit	€ 29,52	€ 93,94
Engerix-B® 20 mcg wegwerpsuit	€ 29,52	€ 93,94

### **3. Kostenconsequentieraming**

Bij uitbreiding van de nadere voorwaarden van het hepatitis B vaccin zullen meerkosten ten laste van het farmaciebudget optreden. Exacte cijfers over het aantal patiënten met een chronische leverziekte die in aanmerking komen voor vaccinatie tegen hepatitis B ontbreken. Wanneer dit aantal gebaseerd wordt op de expert-opinion van het Nederlands Hepatitis Centrum bedraagt dit tussen de 9.000 tot 16.000 patiënten. Hiervan is een deel echter al gevaccineerd zodat er nog circa 4000 tot 8000 patiënten voor vaccinatie resteren. Daarnaast zullen er jaarlijks circa 1500 tot 3000 nieuwe patiënten voor vaccinatie in aanmerking komen. Met totale kosten van bijna € 94, - per vaccinatie bedragen de totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 140.000, - en € 280.000, - op jaarbasis. Daarnaast zal er waarschijnlijk ook sprake zijn van een eenmalig inhaaleffect, de totale kosten hiervan bedragen circa € 375.000, - tot € 750.000, -. De kosten van toediening zijn buiten deze analyse gehouden. Een aparte groep vormen de patiënten met non-alcoholische steatohepatitis. Naar verwachting zullen er circa 10.000 bestaande patiënten met non-alcoholische steatohepatitis voor vaccinatie in aanmerking komen. Daarnaast zullen er jaarlijks nog eens circa 1000 patiënten met non-alcoholische steatohepatitis gevaccineerd worden. De kosten van het vaccineren van de patiënten met non-alcoholische steatohepatitis bedragen eenmalig € 940.000, -. Daarna zullen de jaarlijkse kosten nog circa € 95.000, - bedragen voor incidentie patiënten.

#### 4. Referenties

- E.L.M. Op de Coul<sup>1</sup> en M.J.W. van de Laar<sup>1</sup> Stijging in meldingen acute hepatitis C door LGV-uitbraak? Infectieziektenbulletin, jaargang 16 nummer 06 2005 (pagina 206 - 209).
- Gezondheidsraad Commissie hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met chronische hepatitis C. publicatienummer 1997/19.
- Gezondheidsraad Commissie Hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met chronische hepatitis C. Briefadvies 22 september 2004. Publicatienummer 2004/17
- P.L.M. Jansen, Niet-alcoholische steatohepatitis: diagnostiek, pathogenese, behandeling en prognose. Ned Tijdsch. Geneesk 2005 5 februari; 149(6)