College voor zorgverzekeringen

Onderwerp:	**Dialysepatiënten hebben recht op een Hepatitis B-vaccin**
Samenvatting:	Dialysepatiënten hebben aanspraak op een Hepatitis B-vaccin. Een frequentie van vier keer 40 µg geldt als verantwoorde en adequate zorg.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	30 augustus 2006
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar

Onderstaand de volledige uitspraak.

Adviesaanvraag
Dialysepatiënten worden bij aanvang van de dialyse gevaccineerd tegen Hepatitis B.
U geeft deze patiënten recht op drie Hepatitis B-vaccins. U baseert zich daarbij zowel op het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) 2006 als het LCI (Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten)-protocol 2002.

In Nederland wordt bij dialysepatiënten een vaccinatieschema van vier keer 40 µg recombinant Hepatitis B-vaccin gehanteerd. U vraagt zich af of u de aanspraak van verzekerden daarom wel kunt beperken tot drie vaccinaties. Bovendien vraagt u wat de optimale dosering is.

Wet- en regelgeving
Met betrekking tot deze adviesaanvraag zijn de volgende bepalingen van belang.

Artikel 10, onder c Zorgverzekeringswet (Zvw). Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan farmaceutische zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid Zvw bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Artikel 2.1, tweede lid, Bzv bepaalt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand der wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.1, derde lid, Bzv bepaalt dat onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Artikel 2.8, eerste lid, onder a Bzv bepaalt dat farmaceutische zorg aflevering omvat van de bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar. Deze ministeriële regeling vindt zijn uitwerking in de Regeling Zorgverzekering (Rzv).

Artikel 2.5, eerste lid, Rzv bepaalt dat de aangewezen geregistreerde geneesmiddelen de geneesmiddelen zijn, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling.

Artikel 2.5, tweede lid, Rzv bepaalt dat, indien een geneesmiddel, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling, behoort tot een van de in bijlage 2 bij deze regeling genoemde categorieën van geneesmiddelen, de farmaceutische zorg slechts aflevering van dat geneesmiddel omvat indien voldaan is aan de bij die categorieën vermelde criteria.

Bijlage 2 horende bij artikel 2.5, tweede lid, van de Rzv vermeldt:
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. […]

Medische beoordeling
Voor een medische beoordeling van uw adviesaanvraag heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. Zij heeft de richtlijnen in Nederland, Europa en de Verenigde Staten bestudeerd en tevens een literatuuronderzoek gedaan. Hieruit blijkt het volgende.

Richtlijnen Nederland

- De richtlijn van de *Nederlandse Federatie voor Nefrologie* (NfN) uit 2005[1] adviseert een schema van vier vaccinaties met 40 µg recombinant Hepatitis B-vaccin op tijdstip nul, één, twee en zes maanden. Bij non-responders worden twee extra injecties met een interval van een maand gegeven. Hierna ontvangen non-responders geen verdere vaccinaties, wel wordt één keer per zes maanden HBsAg gecontroleerd.
  Bij responders wordt één keer per zes maanden de titer gecontroleerd. Als deze daalt onder 10 IU/l, wordt maximaal twee keer een booster gegeven.
- De *Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten*[2] (LCI) adviseert drie keer 40 µg voor dialysepatiënten. Dit advies dateert uit 2001, en wordt op dit moment gereviseerd. In deze revisie zal als standaardschema vier keer 40 µg worden genoemd, en daarmee sluit het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; het LCI is een onderdeel van het RIVM) zich aan bij het advies van de NfN (mail van Leslie Isken, LCI, d.d. 21 juli).
- In het *FK*[3] *2006* staat bij Engerix-B: "bij chronische hemodialysepatiënten vier keer 40 µg; de eerste op een zelfgekozen datum, vervolgens na één, twee en zes maanden de andere doses" en bij HBVAXPRO: "bij dialysepatiënten drie keer 40 µg; indien de anti-HBS-titer minder dan 10 IU/l is, kan een herhalingsdosis worden overwogen". In het FK wordt voor Engerix-B en voor HBVAXPRO de officiële dosering weergegeven zoals die in de registerteksten is vermeld.

Richtlijnen Europa
Er zijn geen Europese richtlijnen gevonden. In *Engeland* wordt een vier maal 40 µg schema geadviseerd op tijdstip nul, één, twee en 12 maanden. Het responspercentage met dit schema is ongeveer 73%[4]. Ruim de helft van de centra in Engeland bracht de richtlijnen echter niet in praktijk[5].

Richtlijnen Verenigde Staten

---

[1] Advies betreffende hepatitis B vaccinatie van dialysepatiënten. Kwaliteitscommissie NfN 2005.
[2] www.infectieziekten.info
[3] www.fk.cvz.nl
[4] Eardley KS, et al. Efficacy of the accelerated hepatitis B vaccination schedule used in haemodialysis patients post-exposure to virus: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1982-1987.
[5] Ray S, et al. Hepatitis B immunization in renal units in the United Kingdom: questionnaire study. BMJ 2002; 324: 877-878.

De richtlijn van de Centers for disease Control and Prevention (CDC) beveelt aan: drie maal 40 µg op nul, één en zes maanden voor Recombivax HB en vier maal 40 µg op nul, één, twee en zes maanden voor Engerix-B[6]. Deze doseringen worden ook aanbevolen in Up to date[7] en in Canada[8].
Het percentage responders na het drie keer schema is 64%, na het vier keer schema 86%[6]. Bij non-responders treedt in 40-50% van de gevallen nog een titerstijging op na twee of drie extra injecties.
Verzekeraars in de VS vergoeden zowel het schema met drie als met vier doses.

Literatuursearch
Gezocht met de MESH termen hepatitis B vaccine/administration and dosage, hepatitis B vaccination dialysis dose, hepatitis B vaccination dialysis frequency. Alleen studies die recombinant vaccins onderzochten zijn in beschouwing genomen.
Gelimiteerd tot: clinical trials, RCT's, meta-analysis, practice guideline. Hierbij zij opgemerkt dat resultaten van onderzoek bij hemodialysepatiënten evengoed toepasbaar zijn op predialyse- en peritoneaaldialysepatiënten.

- Frequentie

In een niet-gecontroleerde studie werd in 270 dialysepatiënten gekeken naar zowel frequentie als dosis van Hepatitis B-vaccinatie. De 40 µg dosis, in een vier keer schema op nul, één, twee en zes maanden was het meest effectief met seroconversie tot 86%[9].
In een prospectieve studie uit 1994 zijn twee schema's Engerix-B met elkaar vergeleken in dialysepatiënten: vier keer 40 µg op nul, één, twee en zes maanden en drie keer 40 µg op nul, één en zes maanden. Seroconversie trad op bij 79 vs. 55%.

Bovendien was de titer van anti-HBs groter en de vier keer groep dan in de drie keer groep. Na twee jaar was de titer negatief geworden in 6 vs 30%. Concluderend is de vier keer frequentie effectiever dan de drie keer frequentie en houdt de respons langer aan[10].
In een retrospectieve studie bij een groot aantal dialysepatiënten (> 14.000) werd drie keer 40 µg Recombivax HB vergeleken met vier keer 40 µg Engerix-B. Seroconversie trad op in 40 vs. 58%. De auteurs schrijven dit toe aan de 4de dosis Engerix-B[11].
In een recente studie wordt seroconversie van 78% genoemd na vier keer 40 µg Engerix-B, waarbij geen verschil in respons was tussen hemodialyse- en peritoneaaldialysepatiënten[12].

- Doses

In twee studies was 40 µg effectiever dan 20 µg[9 13]. In één studie werd geen significant verschil gevonden, hoewel er wel een tendens was tot vaker seroconversie

[6] www.cdc.gov/mmwr Guidelines for vaccinating Kidney Dialysis patients and Patients with chronic Kidney Disease. June 2006.
[7] www.utdol.com
[8] www.phac-aspc.gc.ca
[9] Bruguera M, et al. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. Vaccine 1990; 8: Suppl: S 47-49.
[10] El-Reshaid K, et al. Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. Vaccine 1995; 12: 223-224.

[11] Lacson E, et al. Antibody response to Engerix-B and Recombivax-HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. Hemodial Int 2005; 9: 367-375.
[12] Liu YL, et al. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis. Vaccine 2005; 23: 3957-3960.
[13] Oguz Y, et al. Seroconversion rates of two different doses of hepatitis B vaccine in Turkish haemodialysis patients. Cent Eur J Publ Health 2001; 9: 44-45.
[14] McNulty Ca, et al. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients. A comparison of two vaccination schedules. Vaccine 2005; 23: 4142-4147.

bij de 40 µg-dosering dan bij de 20 µg-dosering. Dit betrof echter predialysepatiënten[14]. Het succes van de vaccinatie neemt af naarmate de nierinsufficiëntie verder gevorderd is, en is het laagste bij oudere dialysepatiënten[14].
In één studie werd 20 µg effectiever bevonden dan 10 µg[15]. In een retrospectieve studie bleek de dosis van het vaccin de enige onafhankelijke voorspellende factor te zijn voor seroconversie, waarbij 20 µg het minst effectief was, vergeleken met 40 en 80 µg[16].
In de officiële registerteksten van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) c.q. het Europees Geneesmiddelenbureau (EMEA) wordt voor (pre)dialysepatiënten allemaal een dosis van 40 µg aanbevolen. Ook in de literatuur blijkt 40 µg effectiever.

- Wijze van toediening

Het vaccin kan intramusculair (i.m.) of intradermaal (i.d.) worden toegediend.
In diverse studies is dit onderzocht. Conclusies kunnen echter niet goed worden getrokken, aangezien niet alleen de toedieningsweg, maar ook het gebruikte schema/de dosering vaak varieert. In een Randomized Controlled Clinical Trial (RCT) werd 10 x 5 µg i.d. vergeleken met drie keer 20 µg i.m. De i.d.-toediening gaf vaker seroconversie, maar met lagere titers[17]. Eveneens in een RCT bleek een halve dosering (20 µg) i.d. even effectief als een volledige dosering (40 µg) i.m.[18].
Een langdurige tweewekelijkse i.d.-toediening in een lage dosering (5 µg) was even effectief als vier keer 40 µg i.m.[19]. In een RCT in non-responders was de i.d.-toediening effectiever dan de i.m.-toediening om alsnog seroconversie te bewerkstelligen[20]. Tenslotte werd in één studie een combinatie van i.d. en i.m. gebruikt (8 x 5 µg i.d. + één keer 20 µg i.m. versus vier keer 20 µg i.m.). Aanvankelijk gelijke percentages seroconversie, echter na > 2 jaar lagere titers in de i.d.-groep, zodat meer boosters nodig waren[21].

De NfN noemt in haar richtlijn de mogelijkheid van intradermale toediening, maar is van mening dat nadere onderbouwing nog gewenst is.
Het FK noemt bij de beide vaccins eveneens de mogelijkheid van intradermale toediening (s.c.), maar wil deze mogelijkheid alleen reserveren voor personen die een risico lopen op bloeding bij i.m.-injecties, aangezien s.c.-toediening kan leiden tot een niet optimale immuunrespons.
In het LCI-protocol wordt geen mededeling gedaan over de optimale toedieningsweg. De CDC Recommendations (2006) tenslotte zegt dat alle doses intramusculair moeten worden toegediend.

Conclusies

- Ten aanzien van de frequentie van vaccinatie wordt in Engeland, door de LCI (volgens de nieuwe richtlijn die 2006/2007 verschijnt) en de NfN (richtlijn uit 2005) bij dialysepatiënten vier keer 40 µg recombinant Hepatitis B-vaccin aanbevolen. Dit blijkt in de literatuur ook de optimale wijze om seroconversie te verkrijgen bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie. In de VS wordt door de

[15] Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. Nephron 1996; 73: 417-420.
[16] Chow KM, et al. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. Nephron Clin Pract 2006; 103: c87-88.
[17] Chau KF, et al. Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: a comparison with the intramuscluar vaccination. Am J Kidney Dis 2004; 43: 910-917.
[18] Roozbeh J, et al. Low dose intradermal versus high dose intramuscular hepatitis B vaccination in patients on chronic hemodialysis. ASAIO J 2005; 51: 242-245.
[19] Charest AF, et al. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 36: 967-982.
[20] Fabrizi F, et al. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1053-1062.
[21] Vlassopoulos DA, et al. Lower long-term efficiency of intradermal hepatitis B vaccine compared to the intramuscular route in hemodialysis patients. Int J Artif Organs 1999; 22: 739-743.

CDC voor Recombivax HB drie keer 40 µg op nul, één en zes maanden aanbevolen en voor Engerix-B vier keer 40 µg op nul, één, twee en zes maanden.
- Duidelijk komt uit de literatuur, richtlijnen etc. naar voren dat de dosis voor dialysepatiënten 40 µg moet bedragen (in het verleden werd 20 µg aanbevolen).
- Daarnaast wordt de intramusculaire toediening aanbevolen (de CDC stelt "should be administered") bij dialysepatiënten.

Juridische beoordeling
De vraag die beantwoord moet worden is of de aanspraak van verzekerden beperkt kan worden tot drie Hepatitis B-vaccinaties, alsmede wat de optimale dosering van een vaccinatie is.

Een individuele verzekerde heeft slechts recht op farmaceutische zorg voorzover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen. Op grond van artikel 2.5, tweede lid, juncto bijlage 2, onder 4 Rzv, valt het hepatitis B-vaccin voor dialysepatiënten onder de prestatie farmaceutische zorg.

Hepatitis B-vaccins zijn opgenomen op Bijlage 2 van de Rzv. De nadere voorwaarden gaan niet in op de hoogte van de doses en de frequentie. Hier wordt dus geen beperking aangegeven.

Gelet op de conclusies van de medisch adviseur constateert het College dat in het betrokken vakgebied een frequentie van vier keer 40 µg als verantwoorde en adequate zorg geldt. Mede gezien de geldende nadere voorwaarden bij Hepatitis b-vaccins concludeert het College dat een verzekerde in het algemeen redelijkerwijs zal zijn aangewezen op deze frequentie en hoogte van toediening. In individuele gevallen zal soms een hogere frequentie nodig kunnen zijn. De handelwijze zoals in de huidige NfN-richtlijn (2005) beschreven acht het College aanbevelenswaardig.

Naar aanleiding van uw adviesaanvraag overweegt de redactie van het FK om bij de desbetreffende passage in het FK een opmerking op te nemen over de bovengenoemde aanbevelingen omtrent de dosering.

Advies van het College
Het College adviseert u bovenvermeld advies te betrekken in uw interne werkinstructie en uw eventuele beslissing naar verzekerden.