
Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld*
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-5153/CW/DB/693-J4
Bijlagen : 1
Datum : 31 maart 2009

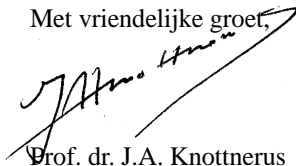
Geachte minister,

Hierbij bied ik u aan het advies *Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld*. Het advies is opgesteld door de commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma en getoetst door de beraadsgroep Infectie en Immunitet, de beraadsgroep Geneeskunde en de beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht.

In het brede advies van maart 2007 *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden* wordt onder andere aanbevolen om opname van algemene vaccinatie tegen hepatitis B in het RVP op korte termijn te beoordelen. Eerder, in 1996 en 2001, is de mogelijkheid van algemene vaccinatie tegen hepatitis B besproken in adviezen van de Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie werd in 2001 niet aangeraden omdat de effectiviteit van algemene vaccinatie toen niet kon worden vergeleken met die van de gangbare risicogroepenbenadering.

Naast wetenschappelijke aspecten en onzekerheden, zijn er ook afwegingen van praktische en morele aard. Daarom geeft de commissie drie vaccinatiescenario's, elk met zijn voordelen, nadelen en onzekerheden. De commissie heeft een voorkeur voor het scenario met algemene vaccinatie bij zuigelingen in combinatie met een inhaalcampagne bij twaalfjarigen, omdat met dit programma de meeste gezondheidswinst behaald kan worden. De vaccinatie bij risicogroepen zal voorlopig moeten blijven bestaan, totdat deze groepen door algemene vaccinatie voldoende zijn bereikt. Ik onderschrijf de analyse en de conclusie van de commissie.

Met vriendelijke groet,



Prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 18
E-mail: c.wittevrongel@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/03, Den Haag, 31 maart 2009

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/03.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. General vaccination against hepatitis B revisited. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/03.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-750-8

Advies in het kort

In Nederland bestaat sinds 1989 een risicogroepenbeleid voor vaccinatie tegen hepatitis B, omdat de incidentie in Nederland vergeleken met die in andere delen van de wereld laag is en de ziekte zich in risicogroepen lijkt te concentreren.

- Ondanks dit intensieve en gerichte beleid is de ziektelast nog weinig gedaald.
- Bij een kwart van de aangegeven gevallen van acute hepatitis B in Nederland wordt bovendien geen bekende risicofactor gerapporteerd.
- Het bereik van sommige risicogroepen is onvoldoende. De mogelijkheden om het bereik te vergroten zijn beperkt.
- Voor het eerst is een wiskundig model ontwikkeld waarin de effecten van het risicogroepenbeleid met die van algemene vaccinatie vergeleken kunnen worden.
- Met algemene vaccinatie kunnen, vergeleken met het risicogroepenbeleid, naar schatting ruim twee maal zoveel hepatitis B-virusinfecties en aanzienlijk meer sterfgevallen voorkomen worden.
- Zowel vaccinatie van personen uit risicogroepen als algemene vaccinatie zijn volgens gangbare normen kosteneffectief.
- Algemene vaccinatie zou plaats kunnen vinden bij zuigelingen of prepubers. Met algemene vaccinatie bij zuigelingen is waarschijnlijk meer gezondheidswinst te behalen en deze vaccinatie is ook gemakkelijker in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in te passen. Er is dan ook geen sprake van extra prikbelasting.
- Er bestaat nog enige onzekerheid over de duur van bescherming na vaccinatie. Dat is belangrijk omdat, vooral na vaccinatie op de zuigelingenleeftijd, bescherming gedurende tientallen jaren nodig is.
- Beide algemene vaccinatiescenario's voldoen aan de criteria voor de beoordeling van vaccinaties voor het RVP. De commissie heeft echter een voorkeur voor algemene vaccinatie bij zuigelingen in combinatie met een inhaalvaccinatie bij twaalfjarigen gedurende elf jaar.
- Indien algemene vaccinatie van zuigelingen wordt ingevoerd, dient de duur van de bescherming van gevaccineerde zuigelingen gemonitord te worden. De inhaalvaccinatie op twaalfjarige leeftijd kan zo nodig te zijner tijd omgezet worden in een eenmalige herhalingsinjectie.

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 13

Summary, conclusions and recommendations 21

1 Inleiding 29

1.1 Aanleiding voor dit advies 29

1.2 De adviesvraag 32

1.3 Commissie, werkwijze en taakafbakening 33

1.4 Leeswijzer 34

2 Vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B in Nederland 35

2.1 Het begin: vaccinatie van specifieke groepen 35

2.2 Eind jaren tachtig: screening van zwangere vrouwen op dragerschap 36

2.3 Jaren negentig: intensivering van de risicogroepenbenadering 37

2.4 Rond 2000: discussie over algemene vaccinatie 38

2.5 Programma's voor gedragsgebonden risicogroepen 40

3 Hepatitis B en vaccins: wetenschappelijke stand van zaken 41

3.1 Het virus en besmetting 41

3.2 Hepatitis B-infectie 42

3.3 Behandeling van acute- en chronische hepatitis B 44

3.4 Ziekte en sterfte door HBV-infectie wereldwijd 46

3.5	Vaccins tegen het hepatitis B-virus	46
3.6	Werkzaamheid van vaccinatie	48
3.7	Effectiviteit van vaccinatie	49
3.8	Beschermingsduur van vaccinatie	50
3.9	Passieve bescherming	51
3.10	Inventarisatie van West-Europese landen met een risicogroepenbeleid	52
3.11	Conclusie	54
<hr/>		
4	Criteria voor opname van vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma	57
4.1	Een standaard beoordelingskader voor vaccinaties	57
4.2	Zeven criteria	58
<hr/>		
5	Ernst en omvang van de ziektelast	61
5.1	Ziekte en sterfte door acute hepatitis B in Nederland	61
5.2	Ziekte en sterfte door chronische hepatitis B in Nederland	63
5.3	Transmissiepatronen van acute en chronische hepatitis B in Nederland	64
5.4	Wat is het aandeel van besmetting in binnen- en buitenland?	65
5.5	HBV-dragerschap onder zwangere vrouwen	66
5.6	Levercirrose en leverkanker bij chronische HBV-infectie	66
5.7	Conclusie	66
<hr/>		
6	Effectiviteit van de vaccinatie van risicogroepen in Nederland	69
6.1	Vaccinatie van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders in Nederland	69
6.2	Vaccinatie van patiëntengroepen	71
6.3	Vaccinatie van (para)medisch personeel	71
6.4	Vaccinatie van zuigelingen van ouders uit endemische landen	71
6.5	Vaccinatie van personen in gedragsgebonden risicogroepen	72
6.6	Conclusie	74
<hr/>		
7	Veiligheid van vaccinatie	77
7.1	Indeling van bijwerkingen	77
7.2	Veiligheid van hepatitis B-vaccinatie bij zuigelingen	78
7.3	Veiligheid van hepatitis B-vaccinatie bij prepubers	79
7.4	Hepatitis B-vaccinatie en risico op multiple sclerose	79
7.5	Conclusie	83
<hr/>		
8	Aanvaardbaarheid van vaccinatie	85
8.1	Aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen hepatitis B als zodanig	86
8.2	Aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen hepatitis B binnen het RVP	88

8.3	Met algemene vaccinatie betere bescherming in de gehele bevolking, ook in risicogroepen	89
8.4	Conclusie	90
<hr/>		
9	Doelmatigheid van vaccinatie	93
9.1	Modellering van verschillende vaccinatiestrategieën	93
9.2	Resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse	97
9.3	Sensitiviteitsanalyse	104
9.4	Conclusie	105
<hr/>		
10	Urgentie van vaccinatie	107
10.1	Andere kandidaten voor vaccinatie en weging van de verschillende aspecten	107
10.2	Conclusie	108
<hr/>		
11	Weging van de mogelijke strategieën	109
11.1	Overzicht van de overwegingen per scenario	109
11.2	Beoordeling van de strategieën	113
<hr/>		
12	Aanbevelingen bij de uitvoering	115
12.1	De vaccinatie van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders dient geëvalueerd te worden	115
12.2	Doe proefonderzoek naar de acceptatie	116
12.3	De vaccinatie van personen uit risicogroepen dient te worden gehandhaafd	116
12.4	Zoek aansluiting bij bestaande vaccinatieregimes	117
12.5	Combineer inhaalvaccinatie met vaccinatie tegen baarmoederhalskanker	117
12.6	Geef goede publieksvoorlichting	117
12.7	Monitor effectiviteit en veiligheid	118
<hr/>		
	Literatuur	119
<hr/>		
	Bijlagen	129
A	Aanleiding voor dit advies	131
B	De commissie en geraadpleegde deskundigen	133
C	Hepatitis B-vaccinatie en multipole sclerose	137
D	Hepatitis B (HB) Immunization and Onset of Demyelinating Disease	163

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De adviesvraag: Handhaven van vaccinatie van risicogroepen of toevoeging van algemene vaccinatie tegen hepatitis B?

In zijn advies *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden* uit 2007 heeft de Gezondheidsraad een preselectie gemaakt vanuit een groot aantal kandidaat-vaccins. Voor een beperkt aantal vaccinaties luidde het advies om nadere analyse te doen. Voor vaccinatie tegen hepatitis B beval de raad aan om de effectiviteit en de doelmatigheid van de gerichte hepatitis B-vaccinatieprogramma's te evalueren en te vergelijken met algemene vaccinatie. Dat gebeurt in het nu voorliggende advies.

Tussen 1983 en 2003 heeft de Gezondheidsraad verschillende malen geadviseerd over vaccinatie tegen hepatitis B in het kader van publieke programma's. Naar aanleiding van die adviezen zijn vaccinatieprogramma's opgezet, gericht op bescherming van groepen in de samenleving die een verhoogd risico op hepatitis B lopen. Het gaat daarbij om kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B-virus, bepaalde patiëntengroepen, gedragsgebonden risicogroepen, medisch en paramedisch personeel en anderen die risico lopen in het kader van hun beroepsuitoefening. Nadat in de jaren '90 van de vorige eeuw gebleken was dat het bereik van de verschillende gerichte programma's te wensen overliet, is de uitvoering in verschillende fasen geïntensiveerd. In 2003 is het pakket uitgebreid met vaccinatie van zuigelingen van ouders afkomstig uit middel- of hoog-endemische landen.

De belangrijkste reden waarom in Nederland voor een risicogroepenbenadering werd gekozen, is de relatief lage incidentie van hepatitis B vergeleken met andere delen van de wereld en het feit dat hepatitis B met name voorkomt in specifieke groepen binnen de samenleving die, tot op zekere hoogte, gericht benaderd kunnen worden. Ook andere landen in Noordwest-Europa (het Verenigd Koninkrijk, de Scandinavische landen en Finland) voeren een soortgelijk beleid, in afwijking van het advies van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO), die voor alle landen algemene vaccinatie aanraadt.

Bereik gerichte vaccinatiëprogramma's is vergroot, maar blijft onvoldoende

In de afgelopen jaren is het bereik van de gerichte vaccinatiëprogramma's vergroot. Dat betreft vooral personen uit gedragsgebonden risicogroepen: homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers, heteroseksuele prostituees en prostituanten en, tot voor kort, heteroseksuelen met een hulpvraag voor seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA). Intensivering van de gerichte benadering van personen uit deze gedragsgebonden risicogroepen leidde in Amsterdam tot een duidelijke afname van het aantal nieuwe (acute) gevallen van hepatitis B. Tegelijkertijd bleek dat ook daar het bereik ten opzichte van de totale groep van personen met gedragsgebonden risico beperkt was gebleven: meer dan de helft van de personen in doelgroepen bleek niet gevaccineerd.

Aantal nieuwe infecties en sterfgevallen daalt niet

Het gerapporteerde aantal gevallen van acute hepatitis B is in Nederland ruim driemaal zo hoog onder mannen als onder vrouwen. In beide groepen deed zich aan het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw een daling voor, maar het aantal stabiliseerde in de jaren daarna. Het begin van de jaren 2000 toonde een beperkte toename onder mannen, die in de meest recente jaren weer gevolgd werd door een daling tot het daarvoor bestaande niveau.

Intensivering van de gerichte benadering van personen uit gedragsgebonden risicogroepen is op nationale schaal tot uitdrukking gekomen in een beperkte afname van het aantal nieuwe (acute) gevallen van hepatitis B. Het gaat momenteel jaarlijks om circa 200 tot 300 gerapporteerde gevallen van acute hepatitis B. Elk jaar worden er bovendien enkele sterfgevallen ten gevolge van acute hepatitis B en gemiddeld 23 ten gevolge van chronische hepatitis B gerapporteerd. Er is daarbij echter sprake van onderrapportage. In het geval van chronische hepatitis B gaat het voor het grootste gedeelte om infecties die in het buitenland zijn

opgelopen en die niet door vaccinatie in Nederland voorkomen hadden kunnen worden, deze personen zijn echter wel besmettelijk voor anderen.

Vaccinatie tegen hepatitis B werkzaam, veilig en geeft langdurige bescherming

Algemene vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B vond in 2006 wereldwijd plaats in de meeste WHO-lidstaten. Hierdoor is er uitgebreide ervaring met het gebruik van de vaccins. In grootschalig onderzoek is gebleken dat vaccinatie tegen hepatitis B werkzaam en veilig is.

Als voor een deel van de bevolking bescherming tijdens de puberteit van belang is, moet er wel voldoende zekerheid bestaan over de langetermijnbescherming na vaccinatie op zuigelingenleeftijd. Algemene vaccinatie van prepubers in plaats van zuigelingen is ook een optie, maar vereist de opzet van nieuwe contactmomenten voor vaccinatie op een leeftijd waarop het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) tot nog toe niet actief was. Deze contactmomenten kunnen, voor meisjes, overigens wel gecombineerd worden met contactmomenten voor vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Het is onzeker of zodoende een hoog bereik haalbaar is.

Alhoewel inmiddels steeds meer gegevens beschikbaar komen over de bescherming door vaccinatie op lange termijn, bestaat daarover nog geen absolute zekerheid. Meer dan vijftien jaar na vaccinatie blijkt er nog sprake te zijn van functionele immuniteit. Ongeveer zesentwintig jaar na het eerste gebruik van vaccins bereid uit plasma en twintig jaar na het eerste gebruik van recombinant vaccins zijn bovendien zeer weinig doorbraakinfecties bekend. Wel is gerapporteerd dat bij sommige personen, vooral na gebruik van een lage vaccindosis, op de lange termijn geen immunologisch geheugen meer aanwezig lijkt te zijn (blijkend uit afwezigheid van snelle antistofvorming bij een herhalingsinjectie). Bij deze personen zijn echter sporadisch doorbraakinfecties voorgekomen en geen van de personen is chronisch geïnfecteerd geraakt.

Nieuwe modelberekeningen: kosteneffectiviteitsverhouding gunstig

Ter ondersteuning van de advisering hebben medewerkers van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) nieuwe modelberekeningen gemaakt waarin de gerichte vaccinatieprogramma's en algemene vaccinatie van zuigelingen of prepubers met elkaar vergeleken kunnen worden. Schattingen van de te behalen gezondheidswinst laten zien dat wanneer het risicogroepenbeleid ongewijzigd doorgaat, dit na 50 jaar de incidentie van nieuwe hepatitis B-virusinfec-

ties (HBV-infecties) omlaag kan brengen met ongeveer 44 procent. Toevoeging van een algemene vaccinatiestrategie zou de incidentie over dezelfde tijdsspanne in totaal met 90 procent omlaag kunnen brengen. Over dezelfde tijdsspanne kunnen een geschatte 1 500 sterfgevallen worden voorkomen.

De kosteneffectiviteitsverhouding van een dergelijke algemene vaccinatie toegevoegd aan de huidige risicobenadering zou ongeveer 3 000 euro per gewonnen Quality Adjusted Life Year (QALY) bedragen. Het maakt voor de kosteneffectiviteitsverhouding niet zoveel uit of de vaccinatie wordt gegeven aan zuigelingen of aan prepubers. De kosteneffectiviteitsverhouding van algemene vaccinatie van prepubers is wel afhankelijk van de kosten van het invoeren van de benodigde nieuwe contactmomenten op deze leeftijd.

Het RIVM heeft ook de kosteneffectiviteit van een elf jaar lang herhaalde inhaalcampagne bij twaalfjarigen naast algemene vaccinatie van zuigelingen onderzocht. Een dergelijke inhaalcampagne zou de te behalen gezondheidswinst ruim tien jaar naar voren kunnen halen vergeleken met een situatie zonder inhaalcampagne. Daarnaast kunnen nog een geschatte 500 sterfgevallen extra worden voorkomen over een tijdsspanne van 50 jaar. De kosteneffectiviteitsverhouding van een dergelijke inhaalcampagne zou, indien niet gecombineerd met vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) voor meisjes, ongeveer 8 300 euro per QALY bedragen. Bij combinatie, bij meisjes, met vaccinatie tegen baarmoederhalskanker zou dit circa 6 875 euro per QALY bedragen.

Afweging inzake in te voeren strategie

De afweging welke strategie nu het beste gevolgd kan worden blijkt complex. Naast wetenschappelijke aspecten zijn er ook overwegingen van praktische en morele aard. Daarom geeft de commissie de verschillende opties weer en spreekt daarbij haar voorkeur uit, maar maakt geen onomstotelijke keuze.

Voortzetting van uitsluitend het huidige risicobeleid

Met de huidige risicogroepenbenadering zijn belangrijke successen geboekt. Het geheel aan vaccinatieprogramma's gericht op specifieke risicogroepen heeft in Nederland een lange geschiedenis en in vergelijking met veel andere landen een aanzienlijk bereik. Verschillende van deze programma's zijn, vooral in recente jaren, belangrijk geïntensiveerd. Zodoende is over de jaren belangrijke gezondheidswinst geboekt. Continuering van uitsluitend de risicogroepenbenadering zou de voorkeur verdienen, als zou blijken dat deze in voldoende mate effectief is. Ondanks grote inspanningen blijkt de huidige aanpak echter nog niet

afdoende: er zijn maar beperkte aanwijzingen dat intensivering van vaccinatieprogramma's resulteert in vermindering van de ziektelast en het bereik binnen de risicogroepen, ook bij intensieve benadering, is beperkt. Het is onzeker of verdere intensivering mogelijk is.

Uitbreiding met algemene vaccinatie van zuigelingen

Met een programma waarvan algemene vaccinatie van zuigelingen deel uitmaakt kan aanzienlijk meer gezondheidswinst behaald worden dan met uitsluitend de huidige risicogroepenbenadering. Personen uit de risicogroepen worden zo beter bereikt en ook daarbuiten is zodoende een betere bescherming mogelijk. Het hepatitis B-vaccin is veilig en effectief. Een dergelijke uitbreiding van de vaccinatie is bovendien kosteneffectief.

Praktische overwegingen zijn dat algemene vaccinatie makkelijk ingevoerd kan worden door vervanging van het huidige DKTPHib-vaccin (tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio en *Haemophilus influenzae* type B) door een combinatievaccin waarvan ook een hepatitis B-component deel uitmaakt. Daardoor blijft de priklast gelijk met twee prikken per contactmoment. Op korte termijn kan het huidige, separate hepatitis B-vaccinatieprogramma gericht op kinderen waarvan een of beide ouders afkomstig is uit een middel- of hoogendemisch land, komen te vervallen. Op de lange termijn kunnen ook de programma's voor vaccinatie bij volwassenen tegen gedragsgebonden risico's komen te vervallen. Het feitelijke risico vermindert daar echter pas sterk als gevaccineerde kinderen de leeftijd gepasseerd zullen zijn waarop deze risico's zich overwegend voordoen, dus pas over zo'n twintig tot dertig jaar.

Tegen beroepsmatige risico's zal men ook in de toekomst bescherming op individueel niveau eisen en alle betrokkenen van welke leeftijd dan ook willen blijven vaccineren, voor zover zij niet beschermd zijn door eerdere enting.

Uitbreiding met algemene vaccinatie van prepubers

Ook bij uitbreiding van het huidige beleid met algemene vaccinatie van prepubers kan aanzienlijk meer gezondheidswinst behaald worden en ook met deze strategie zijn personen uit de risicogroepen en daarbuiten beter bereikbaar vergeleken met de huidige risicogroepenbenadering. Vaccinatie zo dicht mogelijk tegen de leeftijd waarop personen seksueel actief worden, biedt sneller relevante bescherming, waardoor onzekerheid over de beschermingsduur een kleinere rol speelt dan bij vaccinatie van zuigelingen.

Ook een voordeel bij dit programma is dat vaccinatie van volwassenen uit risicogroepen uiteindelijk kan komen te vervallen. Echter, de vaccinatie bij kinderen waarvan ten minste een ouder uit een middel- of hoogendemisch land komt moet bij algemene vaccinatie van prepubers worden doorgezet. Wanneer algemene vaccinatie van prepubers wordt verkozen, raadt de commissie aan algemene vaccinatie tegen hepatitis B bij meisjes tegelijkertijd met vaccinatie tegen baarmoederhalskanker uit te voeren.

Een probleem is dat infecties die zich voordoen tussen nul en twaalf jaar niet voorkomen kunnen worden. Deze infecties verlopen vaak asymptomatisch, worden derhalve niet gerapporteerd en de kans op de ontwikkeling van dragerschap is bij jonge kinderen zeer hoog. Ook is het opzetten van nieuwe contactmomenten vereist en is er onzekerheid over de kosten daarvan. Die kosten hebben een aanzienlijke invloed op de kosteneffectiviteit van het programma. Ten slotte is de te behalen vaccinatiegraad minder zeker dan in het geval van vaccinatie op de zuigelingenleeftijd.

Voorkeur van de commissie

Beide algemene vaccinatiescenario's voldoen aan de criteria voor vaccinaties van het RVP. Een programma waarvan ook algemene vaccinatie deel uitmaakt heeft echter een belangrijke meerwaarde. Algemene vaccinatie van zuigelingen geniet de voorkeur van de commissie. De commissie raadt aan om in dat geval een elf jaar durende inhaalcampagne op te zetten onder twaalfjarigen zodat elk jaar een cohort van twaalfjarigen beschermd wordt en de gunstige effecten van algemene vaccinatie sneller bereikt worden.

Het huidige risicobeleid moet gecontinueerd worden

De commissie wijst er met nadruk op dat de screening van zwangere vrouwen op dragerschap van het hepatitis B-virus en vaccinatie van pasgeborenen van HBV-drager moeders, ook bij invoering van algemene vaccinatie, dienen te worden voortgezet. Het gaat hier om behandeling van een reeds opgetreden besmetting waarbij er een groot risico bestaat op chronische infectie en dragerschap. De behandeling bestaat uit vaccinatie met een eerste dosis vaccin direct na de geboorte en toediening, eveneens zo spoedig mogelijk na de geboorte, van direct beschermende antistoffen, zogeheten passieve immunisatie. Het belang van de vaccinatie van de kinderen van draagsters is groot. Ook de vaccinatie van volwassenen in gedragsgebonden risicogroepen zal, ook na invoering van algemene

vaccinatie, nog vele jaren moeten worden voortgezet totdat die risicogroepen ondervangen zijn door het algemene vaccinatieprogramma.

Inhaalcampagne zinvol

Wanneer besloten wordt algemene vaccinatie van zuigelingen in te voeren, raadt de commissie aan om gedurende elf jaar een inhaalcampagne uit te voeren bij twaalfjarigen. Zodoende kan de immuniteit in de bevolking in korte tijd op een relatief hoog niveau gebracht worden. Ook kan zodoende de te verwachten gezondheidswinst ruim tien jaar eerder worden behaald en nog worden vergroot tegen relatief geringe extra kosten. Een aanvullend argument voor een inhaalcampagne is het bijzondere belang van bescherming op zo vroeg mogelijke leeftijd. Dan is immers de kans op dragerschap en chronische infectie groter dan op latere leeftijd. In de algemene bevolking vormt seksuele transmissie de belangrijkste wijze van overdracht; door een inhaalcampagne wordt relatief snel bescherming bereikt in de leeftijdsgroepen waarin seksuele transmissie een rol gaat spelen.

De commissie adviseert om, bij meisjes, de inhaalcampagne gelijktijdig uit te voeren met de vaccinatie tegen baarmoederhalskanker.

Monitoring effectiviteit, veiligheid en immunologisch geheugen

Zoals voor alle publieke vaccinatieprogramma's is het belangrijk om de vaccinatiegraad actief te volgen. Een monitor dient te worden opgezet om bij gevaccineerde kinderen te kunnen nagaan of zich doorbraakinfecties voordoen. De commissie beveelt aan om naast de gebruikelijke passieve registratie van bijwerkingen een koppeling van vaccinatieregisters en ziektere registers tot stand te brengen, waardoor men eventuele zeldzame bijwerkingen op het spoor kan komen.

Als de eerste groep als zuigeling gevaccineerde kinderen twaalf jaar zal zijn geworden en bij hen immunologisch geheugen duidend op langdurige bescherming aantoonbaar blijkt, kan de inhaalcampagne worden stopgezet. Als de functionele immuniteit elf jaar na vaccinatie op de zuigelingenleeftijd belangrijk te wensen overlaat, kan de inhaalcampagne op twaalfjarige leeftijd omgezet worden in een herhalingsinjectie. Om te bepalen of de vaccinatie op twaalfjarige leeftijd kan worden stopgezet of niet, is het wel nodig dat bij een deel van de gevaccineerde zuigelingen, die dan twaalf jaar worden, diepgaand immunologisch onderzoek plaatsvindt. Niet alleen zal er gekeken moeten worden naar de antistoftiter maar ook naar functionele immuniteit zoals het vermogen om een

snelle immuunreactie op te wekken met een herhalingsinjectie met hepatitis B-vaccin, om immuungeheugen aan te tonen.

Voorlichting

De commissie beveelt aan een voorlichtingscampagne op te zetten om het belang van vaccinatie toe te lichten. De commissie onderscheidt daarbij enkele doelgroepen die verschillend benaderd dienen te worden: ouders van zuigelingen, ouders van prepubers en prepubers zelf.

Het is belangrijk dat medewerkers in de jeugdgezondheidszorg de ouders adequate voorlichting kunnen geven. Hierbij is kennis over hepatitis B en vaccinatie van belang, net als vaardigheden in het voeren van gesprekken met ouders en kinderen. De (na)scholing van medewerkers dient daarop in te spelen.

Een HBV-infectie wordt in Nederland vaak door seksueel contact overgedragen. In verband hiermee is het belangrijk om informatiepakketten voor de ouders en voor twaalfjarigen te maken, gericht op bevolkingsgroepen van verschillende culturele, etnische en religieuze afkomst.

Summary, conclusions and recommendations

Health Council of the Netherlands. General vaccination against hepatitis B revisited. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/03.

The question is: should we retain the existing vaccination of high-risk groups, or implement supplementary general vaccination against hepatitis B?

In its 2007 report *The future of the National Immunisation Programme: towards a programme for all age groups* the Dutch Health Council carried out a preliminary selection from a large number of candidate vaccines. Further analysis was recommended for a limited number of vaccines, and for vaccination against hepatitis B the Council recommended that the effectiveness and appropriateness of directed hepatitis B vaccination programmes be evaluated and compared with a general vaccination programme. The present advisory report is the result of this evaluation and comparison.

Between 1983 and 2003 the Health Council advised on several occasions on vaccination against hepatitis B within the framework of public health programmes. As a result of its advisory reports, vaccination programmes have been set up to protect social groups having a raised risk of contracting hepatitis B: the children of mothers carrying the hepatitis B virus (HBV), certain patient groups, behavioural risk groups, medical and paramedical staff, and others running the risk of infection as a result of their professional work. After it had become clear during the 1990s that these various directed programmes did not have the reach that had been hoped for, implementation of the programme was intensified in a number of phases. In 2003 the package was extended to include the vaccination

of infants whose parents came from countries having intermediate or high levels of endemic disease.

The main reason that the Netherlands has opted for this 'risk group'-oriented approach is the relatively low incidence of hepatitis B compared with other parts of the world, and the fact that hepatitis B occurs with greatest frequency within specific social groups which – up to a point – can be targeted. Other countries in North-Western Europe (the United Kingdom, the Scandinavian countries and Finland) operate similar policies; in this they depart from the advice given by the World Health Organization (WHO), which has recommended general vaccination.

Directed vaccination programmes have an expanded, but still inadequate range

In recent years the range of these directed programmes was expanded, particularly in order to include people in behaviour-linked risk groups: homosexual men, injecting drug users, heterosexual prostitutes and their clients and, until recently, heterosexuals undergoing sexually transmitted disease (STD) diagnosis and treatment. In Amsterdam the intensification of the direct approach method towards people in these risk groups led to a clear drop in the number of new and acute cases of hepatitis B. At the same time, it became clear that the reach of that programme as well was still limited with respect to the total numbers of people in these behavioural risk groups: in fact more than half of them turned out not to have been vaccinated.

The number of new infections and mortalities is not falling

In the Netherlands the number of reported cases of acute hepatitis B is at least three times as high amongst men as it is amongst women. In both groups the early 1980s saw a decline in incidence levels, with numbers stabilising over the following years. In the early 2000s there was a limited rise in incidence in men, and in recent years this has once again been followed by a decline to previous levels.

At national level, the intensification of this direct approach to people in high-risk groups has resulted in a slight fall in the number of new, acute cases of hepatitis B. At the moment the Netherlands deals with 200 to 300 reported cases of acute hepatitis B per year; and every year there are a few deaths from acute hepatitis B, and an average of 23 deaths as a result of chronic hepatitis B reported. However, these reported numbers are subject to underreporting. Most cases of

chronic hepatitis B concern infections which were contracted abroad and which would not have been prevented by a Dutch national vaccination programme; those carrying the disease are nonetheless contagious to others.

Vaccination against hepatitis B is effective, safe, and provides long-term protection

In 2006 the general vaccination of children against hepatitis B was carried out worldwide in most WHO member states. This means that there is extensive experience with the use of these vaccines. Large-scale research studies have shown that vaccination against hepatitis B is both effective and safe

If protection during puberty is seen to be important for a section of the population, then we have to be reasonably certain that vaccination in infancy provides long-term protection. The general vaccination of prepubertal children instead of infants is another option, but this means setting up new contact moments for vaccination at an age for which the National Immunisation Programme (NIP) has, as yet, not been active. For girls, these contact moments could be combined with contact moments for vaccination against cervical cancer, but it is uncertain whether this approach would provide an adequate reach.

Although an increasing amount of data is becoming available on the long-term protection conferred by vaccination, this data does not yet yield absolute certainty. Functional immunity appears to be in place more than fifteen years after vaccination. Moreover, about 26 years after the first use of plasma vaccines and 20 years after the first use of recombinant vaccines, extremely few breakthrough infections have occurred. However, it has been reported that in the long term some individuals, especially if a low vaccine dose was employed, appear to lose immunological memory (as evidenced by the absence of rapid antibody formation after a booster injection). There have been only sporadic breakthrough infections amongst such people, and none has become chronically infected.

New model-based calculations: favourable cost-benefit ratio

In support of the advisory process, staff members of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) have performed new model-based calculations in which the targeted vaccination programmes and general vaccination of infants or pre-teens are compared to each other. Estimates of the potential health gains show that the incidence of new hepatitis B infections may decrease by 44 percent in 50 year's time if the high-risk group policy is followed. A general vaccination strategy would reduce the incidence over the same period of

time by 90 percent. This would prevent an estimated 1,500 deaths in that time frame.

The cost-effectiveness ratio of such a general vaccination when added to the current approach to risk would be about 3,000 euros per Quality Adjusted Life Year (QALY) gained. The cost-effectiveness ratio is hardly dependent on the vaccine being given to infants or pre-teens. The cost-effectiveness ratio of general vaccination of pre-teens *is* dependent on the cost of introducing the necessary new contact moments for vaccination at this age.

RIVM also studied the cost-effectiveness of an eleven-year-long catch-up campaign among twelve year olds in addition to general vaccination of infants. Such a catch-up campaign should be capable of bringing the health benefits forward by more than ten years compared to the situation without a catch-up campaign. In addition, an estimated 500 deaths can be avoided over a period of 50 years. The cost-effectiveness ratio of such a catch-up campaign, if not combined with vaccination against cervical cancer for girls, would be about 8,300 euros per QALY. If combined with a vaccination against cervical cancer, the ratio would be approximately 6,875 euros per QALY.

Strategy considerations

The decision on which strategy to follow proves to be complex and difficult to make. In addition to scientific aspects, there are also considerations of a practical and moral nature. This is why the Committee presents the various options and indicates its preferences, but makes no conclusive recommendations.

Continuation of the current risk policy exclusively

The current high-risk group approach has produced a number of important successes. The corpus of vaccination programmes targeted at specific high risk groups has a long history in the Netherlands, and a considerable reach in comparison with many other countries. Several of these programmes have been intensified to no small degree, especially in recent years. This has helped produce significant health gains through the years. Continuation of only the high-risk group approach would be preferable if it could be established that this approach is sufficiently effective. Despite great efforts, the current approach is still not adequate: there is limited evidence that intensification of vaccination programmes results in a reduction of the disease burden, and the effective range among the high-risk groups is limited, even with an intensive approach. It is uncertain if further intensification will be possible.

Expansion to general vaccination of infants

Far greater health benefits can be achieved through a programme that includes general vaccination of infants than by continuing with the current high-risk group approach only. High-risk individuals are then more likely to be vaccinated, and protection would extend beyond them as well. The hepatitis B vaccine is safe and effective. Expanding the vaccination programme along these lines is also cost effective.

In a practical sense, general vaccination can be easily introduced by replacing the current DTP-Hib vaccine (against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and *haemophilus influenzae* type b) by a combination vaccine including a hepatitis B component. The number of inoculations (two per contact moment) would remain the same. In the short term, the current hepatitis B vaccination could be discontinued for children with one or both parents from medium or high-endemic countries. In the long term, vaccination programmes targeted to people in behavioural risk groups could be discontinued as well. The actual risk reduction, however, will only be truly significant once the vaccinated children grow past the age at which these risks predominantly occur, in other words about twenty to thirty years from now.

Also in the future people will demand individual protection against occupational risks and will want to continue vaccinating those concerned, regardless of their age, if they are not protected by prior inoculation.

Expansion to general vaccination of pre-teens

Expanding current policy to include general vaccination of pre-teens can also produce significant health gains. This strategy is also better suited to reach high-risk individuals and others compared to the current high-risk group approach. Vaccinating people as close as possible to the age at which they become sexually active offers the relevant protection at the most propitious moment, mitigating the concerns about the duration of effective protection that arise where infant vaccination is concerned.

Another advantage of this programme is that vaccination of adults from high-risk groups can ultimately be discontinued. However, vaccination of children with at least one parent from a medium or high-endemic country must be continued if general vaccination of pre-teens is opted. If general vaccination of pre-teens is the option of choice, then the Committee recommends a simultaneous vaccination for girls against hepatitis B and cervical cancer.

One problem of the pre-teen approach is that infections that occur between zero and twelve years cannot be prevented. These infections are often asymptomatic. They are therefore not reported and especially young children have a high potential of becoming carrier. The programme also requires establishing new contact moments, and there is some uncertainty about the associated costs. These costs have a significant impact on the overall cost-effectiveness of the programme. Finally, the uptake of vaccination is less certain than in the case of vaccination of infants.

The Committee's preference

Both general vaccination scenarios meet the assessment criteria for the National Vaccination Programme. However, the Committee would prefer a programme that includes general vaccination of infants. The Committee recommends that an eleven-year catch-up campaign be organised for twelve-year-olds, when general vaccination of infants is being implemented. This ensures that, every year, a cohort of twelve-year-olds receives protection against hepatitis B.

The current risk policy must be continued

The Committee wishes to stress that, when general vaccination is introduced, pregnant women should continue to be screened for carriership of the hepatitis B virus and the newborn babies of HBV-carrier mothers should continue to be vaccinated. This protocol is intended for people who have already contracted the virus and who are at serious risk of chronic infection and carriership. It consists of an initial vaccination directly after the birth and the administration – also as soon as possible after the birth – of directly protective antibodies, otherwise known as passive immunisation. It is imperative to vaccinate the children of carrier mothers. The vaccination of adults in behavioural risk groups will also have to be continued for many years after the introduction of the general vaccination until people in these risk groups are protected by the general programme.

A catch-up campaign is relevant

If general vaccination is introduced for infants, the Committee recommends that an eleven-year catch-up campaign be organised among twelve-year-olds to raise immunity in the population to a relatively high level. This will also help to realise the anticipated health benefits more than ten years ahead of time and further increase the benefits at relatively minor extra expense. A catch-up campaign

would also respond to the crucial need for protection at as young an age as possible; it reduces the chance of carriership and chronic infection later in life. Given that the virus in the general population is transmitted mainly through sexual contact, a catch-up campaign would ensure protection relatively quickly in the age groups where sexual transmission is most likely to occur.

The Committee recommends that, for girls, the catch-up campaign be carried out at the same time as the vaccination programme against cervical cancer.

Monitoring effectiveness, safety and the immunological memory

As in all public vaccination programmes, it is essential to monitor effectiveness. A monitor should be set up to ascertain the incidence of breakthrough infections among vaccinated children. Besides the usual passive registration of side-effects, the Committee advises setting up a link between vaccination registers and disease registers so that any infrequent side-effects can be tracked.

Once the first group of vaccinated infants reaches the age of twelve and their immunological memory clearly points to long-term protection, the catch-up campaign can be terminated. If functional immunity leaves much to be desired eleven years after infant vaccination, the catch-up campaign can be converted into a booster injection for twelve-year-olds. To determine whether vaccination at the age of twelve can be discontinued, in-depth immunological research will have to be performed on some of the twelve-year-olds who were vaccinated as babies. This research will have to look not only at the antibody titres but also at functional immunity – in the form of, for example, the capacity to elicit a fast immune response with a booster injection of the hepatitis B vaccine – in order to demonstrate immunological memory.

Information

The Committee advises that an information campaign be set up to communicate the importance of the vaccination. The Committee has identified several target groups that require a special approach: parents of newborns, parents of pre-teens, and pre-teens themselves.

It is important for youth healthcare workers to supply parents with proper and adequate information. In order to do so, they need knowledge of hepatitis B and good communicative skills to parents and their children. Training courses and refresher courses should take this into account.

In the Netherlands HBV is often transmitted by sexual contact. Special information kits should therefore be compiled for parents and twelve-year-olds from groups with different cultural, ethnic and religious backgrounds.

Inleiding

1.1 Aanleiding voor dit advies

Vaccinatie tegen hepatitis B: risicogroepenbenadering of algemene vaccinatie?

In het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw zijn vaccins tegen hepatitis B beschikbaar gekomen, aanvankelijk op beperkte schaal. Daarna heeft de Gezondheidsraad verscheidene malen geadviseerd over opname van de vaccinatie in publieke programma's.¹⁻³ Daarbij is tot nog toe steeds gekozen voor een risicogroepenbenadering, waarbij alleen mensen gevaccineerd worden die een relatief hoog risico hebben om hepatitis B op te lopen. In 1992 riep de World Health Organization (WHO) ook landen waar hepatitis B weinig voorkomt op om algemene vaccinatie in te voeren. In Nederland hield men echter vast aan de benadering van risicogroepen.

De belangrijkste reden om voor de risicogroepenbenadering te blijven handhaven was de relatief lage ziektelast in de algemene bevolking, waardoor vaccinatie voor het overgrote deel van de bevolking niet relevant geacht werd. Omdat de risicogroepen in Nederland relatief goed bereikt kunnen worden, was de overtuiging dat algemene vaccinatie voor bescherming van de bevolking als geheel en van de risicogroepen niet nodig is. Eenzelfde aanpak wordt ook gehanteerd in andere landen met een lage incidentie van hepatitis B, zoals het Verenigd Koninkrijk, de Scandinavische landen en Finland.

In 2007 heeft de Gezondheidsraad echter aanbevolen om algemene vaccinatie tegen hepatitis B opnieuw te beoordelen. Daartoe dienen de effecten en de kosten van de huidige risicogroepenbenadering vergeleken te worden met die van algemene vaccinatie. In het huidige advies voert de raad die analyse uit. De verschillende benaderingen worden daarbij getoetst aan het beoordelingskader en de zeven criteria voor opname van vaccinaties in publieke programma's die de raad in 2007 heeft opgesteld en die door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) zijn overgenomen.⁴

Nieuwe modelberekeningen maken vergelijking mogelijk

In zijn in 2007 uitgebrachte advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' heeft de Gezondheidsraad onder andere een beoordeling gegeven van de huidige (risicogroepen)benadering voor vaccinatie tegen hepatitis B. Eind 2007 zijn de eerste berekeningen van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) beschikbaar gekomen waarin verschillende benaderingen gemodelleerd zijn en vergeleken kunnen worden op effecten en kosten. Gedurende 2008 heeft het RIVM, op verzoek van de commissie, aanvullende berekeningen gedaan. Mede op basis van die rapporten geeft de Gezondheidsraad nu zijn oordeel over de vraag of voor bestrijding van hepatitis B in Nederland de huidige risicogroepenbenadering volstaat, of dat daarvoor een programma nodig is waarvan ook algemene vaccinatie deel uitmaakt.

Algemene vaccinatie tegen hepatitis B: bij zuigelingen of pubers?

Naast de vraag of er enkel in risicogroepen of algemeen moet worden gevaccineerd, speelt de vraag of algemene vaccinatie het beste bij zuigelingen of prepubers kan gebeuren. De WHO raadt voor alle landen algemene vaccinatie van zuigelingen aan. Algemene vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B vond in 2006 wereldwijd plaats in 164 van de toen 192 WHO-lidstaten. Hierdoor is er uitgebreide ervaring met het gebruik van de vaccins. Bewoners van landen met een lage incidentie van hepatitis B lopen doorgaans weinig risico vóór de puberteit. Overdracht van het virus vindt in die landen, waaronder Nederland, met name plaats door seksueel contact. Dat was ook de reden waarom de raad in 2001 geen algemene vaccinatie van alle zuigelingen aanbeval, maar alleen van zuigelingen waarvan een of beide ouders afkomstig is uit een middel- of hoogendementisch land. Kinderen van ouders uit deze landen hebben een grotere kans om met virusdragers in aanraking te komen en chronisch geïnfecteerd te raken. Die

kinderen hebben direct belang bij vaccinatie tegen hepatitis B op de zuigelingenleeftijd. In Nederland worden zuigelingen van ouders uit de risicolanden sinds 2003 vier maal gevaccineerd tegen hepatitis B: op de leeftijd van twee, drie, vier en elf maanden.

De kosten vormden geen reden om af te zien van een positief advies over algemene vaccinatie van zuigelingen: volgens de toenmalige analyse van de raad viel de kosteneffectiviteitsverhouding binnen de grenzen van wat doorgaans als aanvaardbaar wordt beschouwd.¹

Voor het overgrote deel van de Nederlandse bevolking zou vaccinatie pas relevant worden vanaf de puberteit. Om dan bescherming te bieden zou vaccinatie het beste kort daarvoor kunnen worden aangeboden, bijvoorbeeld op elf- of twaalfjarige leeftijd. Sommige landen hebben dan ook algemene vaccinatie tegen hepatitis B van schoolkinderen ingevoerd. In Zwitserland vaccineert men 11- tot 15-jarigen, in Hongarije 14-jarigen en in Slovenië kinderen van 5 tot 6 jaar. In Nederland oordeelde de Gezondheidsraad in 2001 echter dat het belang van algemene vaccinatie tegen hepatitis B van alle prepubers niet onderbouwd kon worden met de toen beschikbare gegevens over de ziektelast.

Duur van de bescherming

Naast de hierboven genoemde redenen tegen invoering van algemene vaccinatie, was daarbij een overweging onzekerheid over de duur van de bescherming na vaccinatie. De ervaring met hepatitis B-vaccinatie was toen korter dan nu en het was niet zeker dat vaccinatie meer dan 15 jaar na toediening, dus juist wanneer deze voor de meeste betrokkenen pas relevant zou worden, nog voldoende bescherming zou bieden.

Inmiddels is er langer ervaring met zowel enkelvoudige als combinatievaccins tegen hepatitis B. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat de bescherming in de loop van de jaren afneemt.

Is bij algemene vaccinatie een inhaalcampagne wenselijk?

In het huidige advies beoordeelt de Gezondheidsraad (opnieuw) de wenselijkheid van algemene vaccinatie tegen hepatitis B in vergelijking met de huidige benadering van risicogroepen. Als de analyse ten gunste van algemene vaccinatie uitvalt, is een relevante vraag in hoeverre het aanbeveling verdient om het effect van algemene vaccinatie te vergroten en te versnellen door het uitvoeren van een inhaalcampagne bij personen die buiten de primaire leeftijdsdoelgroep vallen.

Een inhaalcampagne kan het effect van algemene vaccinatie versnellen, als daardoor eerder de leeftijdsgroep bereikt wordt waarop zich aanzienlijke risico's op hepatitis B voordoen. Dat is vooral relevant in het geval van algemene vaccinatie van zuigelingen.

Een geschikt moment voor een eventuele inhaalcampagne vormt, indien besloten zou worden tot algemene vaccinatie op de zuigelingenleeftijd, de vroege puberleeftijd.

Kunnen onderdelen van de huidige vaccinatieprogramma's gestopt worden?

Als besloten zou worden tot algemene vaccinatie tegen hepatitis B, kunnen dan de gerichte vaccinatieprogramma's op dat moment allemaal gestopt worden?

Het antwoord op die vraag is nee: sommige programma's zullen (op termijn) kunnen komen te vervallen, maar andere programma's zullen (voorlopig) moeten worden gecontinueerd. De risico's op hepatitis B doen zich voor op verschillende leeftijd en het zal tijd vergen voordat algemene vaccinatie alle risico's kan afdekken.

Voor algemene vaccinatie zijn er, zoals eerder vermeld, twee opties: bij zuigelingen of bij prepubers. De afweging zal voor beide opties verschillend zijn: de huidige vaccinatie van zuigelingen van ouders uit middel- of hoogendemische landen bijvoorbeeld, zou kunnen vervallen bij algemene vaccinatie bij zuigelingen, maar moet worden gecontinueerd bij algemene vaccinatie bij prepubers.

Bij vaccinatie bij kinderen van draagsters van het hepatitis B-virus (HBV) gaat het niet om primaire preventie maar om behandeling (secundaire preventie). Deze vaccinatie is om pragmatische redenen bij het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) ondergebracht. Het belang van deze vaccinatie is groot en de vraag of deze op verantwoorde wijze ondergebracht zou kunnen worden in een eventuele algemene vaccinatie verdient extra aandacht.

1.2 De adviesvraag

Samengevat betekent het bovenstaande dat in dit advies de volgende vragen centraal staan:

- 1 Wat is in Nederland de meest zinvolle benadering in de bestrijding van hepatitis B: de huidige vaccinatie van personen uit risicogroepen of een programma waarvan daarnaast ook algemene vaccinatie deel uitmaakt?

- 2 Wat zijn de huidige inzichten in de duur van de bescherming na vaccinatie tegen hepatitis B? Onder welke omstandigheden worden herhalingsinjecties nodig geacht?
- 3 Als algemene vaccinatie zinvol wordt geacht, is het dan het beste om zuigelingen of prepubers te vaccineren?
- 4 Verdient een inhaalcampagne aanbeveling, in aanvulling op eventuele algemene vaccinatie? Welke omvang van een dergelijke inhaalcampagne verdient aanbeveling?
- 5 Als gekozen wordt voor een programma waarin ook algemene vaccinatie is opgenomen, welke programmaonderdelen van de huidige risicogroepenbenadering kunnen dan komen te vervallen? Welke programmaonderdelen dienen (voorlopig) te worden gehandhaafd, ook als algemene vaccinatie zou worden ingevoerd?

De aanleiding voor dit advies is te vinden in bijlage A.

1.3 Commissie, werkwijze en taakafbakening

De beantwoording van de adviesvraag is ter hand genomen door de commissie Rijksvaccinatieprogramma die op 3 april 2007 door de voorzitter van de Gezondheidsraad opnieuw voor een periode van vijf jaar is ingesteld. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B. Om de relevante kennis te verzamelen heeft de commissie de wetenschappelijke literatuur op het gebied van hepatitis B en hepatitis B-vaccinatie bestudeerd. Daarnaast heeft zij deskundigen geraadpleegd in binnen- en buitenland; een overzicht staat in bijlage B. Ten bate van de advisering door de commissie heeft het RIVM aanvullende kosteneffectiviteitanalyses verricht waarin de kosten en de effecten van drie verschillende benaderingen voor vaccinatie tegen hepatitis B zijn doorgerekend:

- 1 de huidige benadering van risicogroepen;
- 2 de huidige benadering van risicogroepen aangevuld met algemene vaccinatie van zuigelingen;
- 3 de huidige benadering van risicogroepen aangevuld met algemene vaccinatie bij prepubers.

Voor het tweede scenario is ook een inhaalcampagne bij prepubers doorgerekend.

De bevindingen in de drie scenario's zijn vervolgens getoetst aan de zeven criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 worden achtergronden geschetst van eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over preventie van hepatitis B. Hoofdstuk 3 geeft een algemene beschrijving van hepatitis B, een overzicht van beschikbare vaccins en de internationale wetenschappelijke literatuur over vaccinatie tegen hepatitis B. Ook wordt daar een overzicht gegeven hoe het gesteld is met algemene vaccinatie in West-Europese landen waar momenteel een risicogroepenbeleid wordt gehanteerd. In hoofdstuk 4 zet de commissie het beoordelingskader uiteen en worden de zeven criteria toegelicht.

In de daaropvolgende zes hoofdstukken toetst de commissie hepatitis B-vaccinatie volgens de drie genoemde scenario's aan de zeven criteria: ernst en omvang van de ziektelast (hoofdstuk 5), effectiviteit van de vaccinatie (hoofdstuk 6), veiligheid (hoofdstuk 7), aanvaardbaarheid van de individuele vaccinatie en het gehele Rijksvaccinatieprogramma (hoofdstuk 8), doelmatigheid (hoofdstuk 9) en urgentie (hoofdstuk 10).

In hoofdstuk 11 geeft de commissie een overzicht van de voordelen, nadelen en de onzekerheden van de drie genoemde vaccinatiescenario's en spreekt daarna een voorkeur uit. In hoofdstuk 12 ten slotte bespreekt de commissie aspecten van de uitvoering van de algemene vaccinatieprogramma's. Daarbij komt onder andere aan de orde welke programmaonderdelen van de huidige risicogroepenbenadering kunnen komen te vervallen, als gekozen zou worden voor algemene vaccinatie en welke programmaonderdelen in dat geval (voorlopig) dienen te worden gehandhaafd. Ook wordt de aandacht gevestigd op eisen die gesteld moeten worden aan de publieksvoorlichting over vaccinatie tegen hepatitis B en aan de monitoring van effectiviteit en veiligheid.

Vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B in Nederland

Vaccinatie tegen hepatitis B in risicogroepen wordt al gedurende vele jaren toegepast in Nederland. De programma's zijn daarvoor geregeld aangepast. Dit hoofdstuk geeft daarvan een overzicht.

2.1 Het begin: vaccinatie van specifieke groepen

Toen in het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw een eerste vaccin tegen hepatitis B beschikbaar kwam, deed zich de mogelijkheid voor om bescherming te bieden tegen hepatitis B-virusinfectie en dragerschap. Mede omdat het vaccin aanvankelijk maar beperkt beschikbaar was, werd gekozen voor een risicogroepenbenadering. In 1983 gaf de Gezondheidsraad advies over de te vaccineren groepen. Deze risicogroepen zijn opgesomd in tabel 1.²

Tabel 1 Doelgroepen voor vaccinatie tegen hepatitis B volgens advies van de Gezondheidsraad in 1983. (Bron: Gezondheidsraad, 1996.)

Patiënten:

- hemodialysepatiënten
- hemofiliepatiënten en andere patiënten voor wie te verwachten is dat zij regelmatig of in grote hoeveelheden bloed en bloedproducten zullen ontvangen
- geestelijke gehandicapten die in inrichtingen verblijven.

Gezonde personen:

- seksuele partners van HBsAg-positieve personen
 - pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders
-

- geëxposeerden wegens verwonding door voorwerpen besmet met bewezen positief of verdacht bloed
- mannelijke homoseksuelen met sterk wisselende seksuele contacten
- prostituees/prostituanten
- personen die gedurende langere tijd beroepsmatig onder primitieve omstandigheden verblijven in gebieden met een hoge prevalentie van hepatitis B
- mensen die intraveneus drugs gebruiken.

Medisch en paramedisch personeel:

- artsen, verpleegkundigen en paramedici die geregeld intensief met bloed in aanraking komen
 - patholoog-anatomen en hun medewerkers, die met niet-gefixeerd potentieel besmet materiaal werken
 - personeel van hemodialyseafdelingen, dat rechtstreeks bij de patiëntenzorg of bij de techniek van de hemodialyseprocedure betrokken is, inclusief technisch onderhoudspersoneel
 - personeel van diagnostische- en researchlaboratoria, dat geregeld met bloed of bloedproducten in aanraking komt
 - verloskundigen en kraamverzorgsters
 - tandartsen, mondhygiënist, tandartsassistenten en indirect bij de tandheelkundige patiëntenzorg betrokkenen, die risico lopen te worden besmet.
-

2.2 Eind jaren tachtig: screening van zwangere vrouwen op dragerschap

De behandeling van pasgeborenen van vrouwen die virusdraagster zijn is in feite een post-expositiebehandeling. Immers, kinderen van virusdraagsters (HBsAg-positief) zijn al besmet. Zonder curatieve vaccinatie hebben deze kinderen een kans van 15 tot 90 procent op hepatitis B, dat in deze groep in verreweg de meeste gevallen een chronisch beloop heeft. Door vaccinatie kunnen de infectie en de gevolgen daarvan echter in vrijwel alle gevallen voorkomen worden.

Met de gerichte vaccinatie van specifieke groepen worden zwangere vrouwen die hepatitis B-virusdraagster zijn maar ten dele bereikt. Daarom zijn in de jaren '80 van de vorige eeuw proefprojecten uitgevoerd voor screening van alle zwangere vrouwen op dragerschap. Gemiddeld 0,7 procent van de zwangere vrouwen in de proefregio's Rotterdam, Utrecht, Twente en Gelderse Achterhoek bleek drager. Dragerschap kwam vaker voor in de stedelijke gebieden dan op het platteland en vaker bij vrouwen die niet in Nederland geboren waren dan bij autochtone Nederlandse vrouwen. Als de moeder draagster blijkt, krijgt haar kind na de geboorte beschermende antistoffen en vaccinatie toegediend.⁵

In vervolg op de in de vorige alinea genoemde proefprojecten, is in 1989 een landelijk programma voor screening van alle zwangere vrouwen op dragerschap van het hepatitis B-virus rond de twaalfde week van de zwangerschap ingevoerd. Als de moeder draagster blijkt, wordt haar kind zo spoedig mogelijk na de geboorte passieve en actieve bescherming geboden door toediening van hepatitis

B-antistoffen en vaccinatie. Bij de landelijke screening bleek dragerschap bij 0,44 procent van de zwangere vrouwen voor te komen.⁶

Om een zo groot mogelijke dekking te bereiken, is er indertijd voor gekozen om de actieve immunisatie van kinderen van draagsters tegelijk te laten lopen met de basisvaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma, aanvankelijk op 3, 4, 5 en 11 maanden, later vervroegd naar 2, 3, 4 en 11 maanden, in combinatie met een hoge dosis antistoffen bij de geboorte. Tussen 2003 en 2006 is een niet-wetenschappelijk onderbouwd schema gevolgd dat voorzag in antistoffen zo spoedig mogelijk na de geboorte, gevolgd door toediening van vaccin op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden. Vanaf 2006 dient de verloskundige of de gynaecoloog die de bevalling heeft geleid zo spoedig mogelijk na de geboorte een eerste vaccindosis toe, op het moment dat ook antistoffen worden gegeven voor onmiddellijke bescherming. Zo worden de vaccinaties tegen hepatitis B in deze groep sindsdien op 0, 2, 3, 4 en 11 maanden toegediend.

2.3 Jaren negentig: intensivering van de risicogroepenbenadering

In 1996 publiceerde de Gezondheidsraad een advies waarin wordt beoordeeld in hoeverre de aanbevelingen van het advies uit 1983 werden nageleefd. Uit dat advies werd duidelijk dat de aanbevelingen uit 1983 niet op grote schaal in de praktijk gebracht waren vanwege financiële redenen en onduidelijkheden in de uitvoering.

De uitvoeringskwaliteit van de vaccinatieprogramma's gericht op de verschillende doelgroepen werd gewaardeerd in drie categorieën: goed, matig en onvoldoende. Slechts voor een beperkt aantal doelgroepen werd de uitvoering als goed beoordeeld. De beoordeling van de uitvoeringen bij verschillende groepen is samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Beoordeling van de uitvoering van vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B in Nederland in 1996. (Bron: Gezondheidsraad, 1996.)

Goede uitvoering:

- hemodialysepatiënten
- hemofiliepatiënten
- studenten geneeskunde en tandheelkunde.

Matige uitvoering:

- verstandelijk gehandicapten in algemene zwakzinnigeninrichtingen
 - pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders
 - aan risico blootgesteldten wegens verwonding door voorwerpen die besmet zijn met bewezen positief of verdacht bloed
 - personen die lange tijd beroepsmatig onder primitieve omstandigheden verblijven in gebieden met een hoge prevalentie van dragerschap van het hepatitis B-virus
-

- medisch en paramedisch personeel, waaronder medisch analisten, verloskundigen en kraamverzorgsters en betrokkenen bij tandheelkundige patiëntenzorg.

Onvoldoende uitvoering:

- seksuele partners van HBsAg-positieve personen
 - mannelijke homoseksuelen met sterk wisselende contacten
 - prostituees
 - mensen die intraveneus drugs gebruiken.
-

Het advies omschreef nieuwe doelgroepen voor vaccinatie, zoals personen met het syndroom van Down, contacten binnen het gezin of de woongemeenschap van virusdragers (HBsAg-positieve personen), kinderen tot zeven jaar (inmiddels tot 19 jaar) in asielzoekerscentra, personen met wisselende heteroseksuele contacten in behandeling bij klinieken voor seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA), para- en perimedisch personeel en personen in opleiding voor beroepen in die sector voor zover hun werk contact met bloed inhoudt.²

De Gezondheidsraad concludeerde dat een intensivering van de risicogroepenbenadering nodig was om een hogere vaccinatiegraad en een betere bescherming van de doelgroepen te bereiken. In het advies worden ook voorwaarden gegeven waaronder algemene vaccinatie ingevoerd kon worden: algemene vaccinatie moet geïncorporeerd worden in het Rijksvaccinatieprogramma, er moet een adequate dosis HBsAg gegeven worden, zo mogelijk in een combinatievaccin en de kosten van het vaccin moeten aanvaardbaar zijn.²

2.4 Rond 2000: discussie over algemene vaccinatie

Al in 1992 had de WHO alle landen opgeroepen om algemene vaccinatie tegen hepatitis B in te voeren, ook in landen met een lage incidentie. Die oproep leidde ook in Nederland tot discussie. Het RIVM had berekend dat de kosteneffectiviteitsverhouding van algemene vaccinatie in Nederland ongunstig was.⁷ Een belangrijke constatering bij deze analyse was dat het overgrote deel van HBV-dragers in Nederland in het buitenland geïnfecteerd raken en via immigratie in ons land terechtkomen. Vaccinatie in Nederland zal infectie en dragerschap in die gevallen niet voorkomen. De dragers zijn echter wel besmettelijk voor anderen.

De Tweede Kamer vond echter dat de minister van VWS de aanbeveling van de WHO diende uit te voeren. Daarom vroeg de minister de Gezondheidsraad in 2000 om advies over opname van algemene vaccinatie tegen hepatitis B in het RVP. De minister vroeg daarbij aandacht te geven aan eventuele negatieve effecten van algemene hepatitis B-vaccinatie op de deelname aan het RVP; ook vroeg de minister de Gezondheidsraad in te gaan op de vraag of het wijs zou zijn om,

gezien de beschermingsduur van het vaccin, algemene vaccinatie dan bij zuigelingen uit te voeren of dat een latere leeftijd daarvoor meer geschikt zou zijn.

In zijn advies van maart 2003 concludeerde de Gezondheidsraad dat het belangrijk is binnen de Nederlandse bevolking twee subpopulaties te onderscheiden. Kinderen waarvan ten minste één van de ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B relatief veel voorkomt (meer dan 2 procent dragerschap) hebben een grotere kans om in aanraking te komen met dragers, hetzij in het gezin, hetzij in de sociale omgeving in Nederland of bij bezoek aan het land van herkomst van de ouder(s). Ongeveer 15 procent van alle pasgeborenen in Nederland behoren tot deze subpopulatie. Omdat de kans op ontwikkeling van dragerschap bij infectie op jonge leeftijd veel groter is dan bij infectie op volwassen leeftijd, is er hier een onevenredig grote invloed op het totaal aantal dragers. Om deze invloed tegen te gaan kan alleen vaccinatie op de zuigelingenleeftijd effect sorteren. De raad beval dan ook aan om daartoe over te gaan voor deze subpopulatie.

In gezinnen waarvan géén van beide ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B relatief veel voorkomt, lopen kinderen tot de leeftijd van ongeveer twaalf jaar in het algemeen weinig risico. In dat deel van de bevolking werd vaccinatie op de zuigelingenleeftijd niet nodig geacht.¹

Herziene berekeningen van het RIVM bevestigden het belang van vaccinatie op de zuigelingenleeftijd voor de subpopulatie van kinderen met een verhoogde infectiekans. De minister nam de aanbeveling over om vaccinatie in te voeren voor zuigelingen van ouders afkomstig uit landen waar hepatitis B relatief veel voorkomt.

De raad gaf géén aanbeveling voor algemene vaccinatie van álle zuigelingen. Immers, in gezinnen waar de ouders niet afkomstig zijn uit een land waar hepatitis B relatief veel voorkomt, lopen kinderen tot de leeftijd van ongeveer twaalf jaar in het algemeen weinig risico. Het bleek technisch – door selectie uit de Gemeentelijke Basisadministratie – mogelijk om uitsluitend de kinderen te vaccineren van ouders afkomstig uit landen waar hepatitis B relatief veel voorkomt. De raad beval wel aan om na drie jaar te beoordelen of de beoogde subpopulatie voldoende bereikt wordt. De beoordeling inzake de vaccinatiegraad is inmiddels uitgevoerd door het RIVM (zie paragraaf 6.4).⁸

In de rest van de bevolking vindt overdracht van het virus vooral plaats door seksueel contact. Vanwege onzekerheid over de duur van de bescherming na vaccinatie zou men daar naar het oordeel van de raad eerder kiezen voor vaccinatie op de leeftijd van negen à twaalf jaar. Op het moment van advisering in 2003 waren er echter onvoldoende gegevens om het infectierisico en de effectiviteit van vaccinatie te beoordelen. De raad beval aan het RIVM opdracht te verlenen

om de modellering van de verspreiding van HBV en de effecten van vaccinatie-strategieën zodanig te verfijnen, dat men de modellen kan gebruiken voor de beoordeling van de effecten van eventuele algemene vaccinatie op negen- à twaalfjarige leeftijd, naast die van de bestaande vaccinatieprogramma's gericht op risicogroepen.

Een dergelijke opdracht is inderdaad verstrekt aan het RIVM. Een eerste verslag van het vergelijkende modelleringsonderzoek is eind 2007 beschikbaar gekomen. Na bespreking in de commissie, waarbij wetenschappelijke discussie ontstond met betrekking tot de interpretatie van de uitkomsten, zijn in de loop van 2008 aanvullende resultaten aan de commissie ter beschikking gesteld. Deze worden besproken in hoofdstuk 9.

2.5 Programma's voor gedragsgebonden risicogroepen

Als verdere uitwerking van het advies van 1996 om de risicogroepenbenadering te intensiveren zijn in 2002 aparte programma's gestart voor de zogeheten gedragsgebonden risicogroepen. Hiermee worden de doelgroepen van gezonde personen aangeduid die risico lopen op HBV-infectie door seksueel risicogedrag of door gemeenschappelijk gebruik van naalden of spuitattributen bij injecterende druggebruikers.

Op grond van deze programma's kwamen homoseksuele mannen, heteroseksuele mannen en vrouwen met wisselende seksuele contacten, prostituees, prostituanten en injecterende druggebruikers in aanmerking voor gratis vaccinatie. Gericht op deze groepen zijn diverse *outreaching* programma's opgezet. Homoseksuele mannen bijvoorbeeld, worden onder andere benaderd via uitgaansgelegenheden en ontmoetingsplaatsen, heteroseksuelen via poliklinieken voor seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA).

Het vaccinatiebeleid is geëvalueerd, begin 2007, tijdens een expertmeeting, gehouden door de Gemeente GezondheidsDienst (GGD) Nederland en het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb). De evaluatie resulteerde in de aanbeveling om de vaccinatie van heteroseksuelen met wisselende contacten stop te zetten. Deze aanbeveling was gebaseerd op de bevinding in moleculair epidemiologisch onderzoek dat overdracht door heteroseksueel contact in Nederland geen aanleiding geeft tot omvangrijke transmissieketens. Het advies is overgenomen door het ministerie van VWS: de vaccinatie bij heteroseksuele mannen en vrouwen met wisselende seksuele contacten is gestopt per 1 november 2007.⁹

Hepatitis B en vaccins: wetenschappelijke stand van zaken

Dit hoofdstuk is een overzicht van algemene wetenschappelijke gegevens over de ziekte hepatitis B, behandeling van hepatitis B, vaccins tegen het hepatitis B-virus en de werkzaamheid en effectiviteit van deze vaccins. Een belangrijk punt van discussie is de beschermingsduur na vaccinatie. Ten slotte wordt een kort overzicht gegeven van de status van vaccinatie tegen hepatitis B in andere West-Europese landen die een risicogroepenbeleid hanteren.

3.1 Het virus en besmetting

HBV behoort tot de familie van de hepadnavirussen. Het vermenigvuldigt zich in de lever en kan leverdisfunctie veroorzaken. Het virus is besmettelijk en wordt met name overgedragen door contact met geïnfecteerd bloed of onveilig seksueel contact. Het virus kan in hoge concentraties voorkomen in bloed en serum en in lagere concentraties in sperma, vaginaal vocht en speeksel. Het is ook aangetroffen in traanvocht, urine en neusvocht, maar de betekenis daarvan is niet duidelijk. De belangrijkste primaire routes van besmetting zijn van moeder op kind kort voor, tijdens of na de bevalling (perinataal), seksueel, bloed-bloedcontact (percutaan) en intensief contact tussen dragers en jonge kinderen (horizontaal).^{10,11}

Het virus draagt aan de buitenzijde het oppervlakte-antigeen (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg). Aanwezigheid van dit eiwit in het bloed wijst op actieve HBV-infectie. Als het HBsAg langer dan zes maanden aantoonbaar is, is

er sprake van chronische HBV-infectie. Afwezigheid van HBsAg en aanwezigheid van antistoffen tegen HBsAg (anti-HBs) wijzen op immuniteit. Als daarbij ook antistoffen tegen het kerneiwit van HBV aantoonbaar zijn (anti-HBc) is er sprake van een ooit doorgemaakte, maar geklaarde HBV-infectie. Als alleen anti-HBs aanwezig, gaat het waarschijnlijk om immuniteit opgewekt door vaccinatie.

3.2 Hepatitis B-infectie

Met acute hepatitis B wordt het ziektebeeld aangeduid na recente infectie met of reactivatie van het virus. Chronische HBV-infectie, al dan niet symptomatisch, kan ontstaan als de afweer niet in staat is het virus te verwijderen. We noemen, zoals eerder vermeld, een HBV-infectie chronisch als deze langer dan zes maanden aanwezig is.

De kans om na recente infectie een chronische hepatitis B-infectie ofwel dragerschap te ontwikkelen, hangt sterk af van de leeftijd. Hoe jonger de infectie wordt opgedaan, hoe groter de kans op ontwikkeling van dragerschap (tabel 3). Hieruit blijkt het grote belang van bescherming van jonge kinderen. Met name bij besmette pasgeborenen is het risico hoog, wel 90 procent.

Een infectie die uiteindelijk chronisch wordt verloopt vaak zonder klachten. Van de geïnfecteerde kinderen tot zes jaar heeft circa 5 tot 15 procent ziekteverschijnselen vergeleken met 33 tot 50 procent bij oudere kinderen en volwassenen.¹² Dragerschap kan leiden tot ernstige gevolgen op lange termijn, met name levercirrose en leverkanker.^{11,13} Omdat dragers besmettelijk blijven, spelen ze een rol in de verspreiding van het virus.

Tabel 3 Kans in procenten op het ontstaan van dragerschap na primaire infectie met het hepatitis B-virus als functie van de leeftijd bij infectie. (Bron: Vaccines 4th edition, 2004)

Leeftijd (jaren)	Kans op dragerschap na infectie
0-1	+/- 90 procent
1-4	+/- 60-30 procent
5-10	+/- 30-20 procent
15	+/- 10 procent
20 en ouder	+/- 5 procent

3.2.1 Acute hepatitis B

De klinische verschijnselen van acute hepatitis B lijken erg op andere vormen van virale hepatitis. Of het om hepatitis B gaat, is alleen vast te stellen door middel van laboratoriumonderzoek.

Als zich al verschijnselen voordoen, dan is dat doorgaans na een incubatieperiode die ligt tussen de zes weken en zes maanden: Malaise, gebrek aan eetlust, misselijkheid, overgeven, koorts, geelzucht, spierpijn en moeheid komen voor. De klinische symptomen van acute hepatitis B verdwijnen meestal binnen één tot drie maanden.

Bij 5 tot 10 procent van de patiënten treedt een serumziekteachtig syndroom op, gekarakteriseerd door gewrichtspijn of gewrichtsontsteking en huiduitslag (onder andere galbulten). Andere uitingen van acute hepatitis B kunnen zijn ontstekingen van de middelgrote en grote slagaderen (polyarteritis nodosa), nierproblemen door aantasting van de capillaire glomeruli aldaar (glomerulonephritis), het syndroom van Gianotti-Crosti (voorbijgaande, goedaardige huiduitslag op armen, billen, benen en gezicht) en aplastische anemie (bloedarmoede) maar deze zijn zeldzaam.

Acuut leverfalen, ook wel fulminante hepatitis genoemd, komt voor bij ongeveer 0,5 tot 1 procent van geïnfecteerde volwassenen en zeer zelden bij geïnfecteerde zuigelingen en kinderen. Het sterftepercentage van deze ernstige aandoening is hoog: tussen de 60 en 70 procent, tenzij een levertransplantatie kan worden uitgevoerd en/of behandeling met antivirale middelen wordt ingezet.^{1,11,14,15}

3.2.2 Chronische hepatitis B

Of een chronische infectie met het hepatitis B-virus gepaard gaat met klinische verschijnselen hangt af van de fase waarin deze zich bevindt. Een chronische infectie kan zich presenteren in één van de vier fasen van infectie:

- 1 In de immuuntolerante fase is er veel virus in het bloed aantoonbaar (hoeveelheid HBV-DNA is hoog). Ook het hepatitis e-antigeen (HBeAg), duidend op virusvermenigvuldiging is positief. Er zijn echter geen aanwijzingen voor leverontsteking: het serum alanineaminotransferase (ALAT), duidend op leverschade, is niet verhoogd. Deze duur van deze fase ligt in het algemeen tussen de 10 en 30 jaar.
 - 2 Ook in de immunactieve fase is er actieve vermenigvuldiging van het virus (HBeAg positief, hoeveelheid HBV-DNA hoog), maar anders dan in de voorgaande fase is er sprake van actieve ontsteking in de lever, zich uitend in een verhoging van het ALAT.
 - 3 Transitie naar de inactieve fase wordt gekenmerkt door een daling van de hoeveelheid virus (HBV-DNA) in het bloed en de vorming van antistoffen tegen HBe-antigeen (anti-HBe). Deze fase kenmerkt zich dus door een lage HBV- DNA-concentratie, negatief HBeAg en genormaliseerd ALAT. Hoewel
-

de virusvermeningvuldiging aanhoudt, wordt deze sterk onderdrukt door de afweer van de gastheer.

- 4 Bij een aantal patiënten treedt reactivatie van de ontstekingsactiviteit op en terugval naar een hoog virusgehalte in het bloed. Deze patiënten ontwikkelen een actieve HBeAg-negatieve chronische hepatitis. Dit wordt de reactivatiefase genoemd.

Bij die personen met klachten komen vermoeidheid, verminderde eetlust, misselijkheid, gewrichtspijn, pijn in de buik en geelzucht voor.¹²

Chronisch geïnfecteerde personen hebben een aanzienlijke kans om te overlijden aan HBV-gerelateerde aandoeningen. De WHO schat deze kans globaal op 15 tot 25 procent.¹³

In 2006 werd geschat dat hepatitis B op wereldschaal één van de meest frequente onderliggende oorzaken was van cirrose (30 procent) en leverkanker (53 procent).¹⁶ Per jaar ontwikkelt gemiddeld 6 procent van chronische HBV-geïnfecteerde patiënten in Nederland cirrose. Er is een sterke samenhang tussen cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC). Aanwezigheid van cirrose predisponeert voor het ontwikkelen van HCC. De overgrote meerderheid (80-90 procent) van patiënten met HCC heeft een onderliggende cirrose.^{11,17,18} Dragere van het hepatitis B-virus moeten in principe altijd als besmettelijk voor anderen beschouwd worden. De mate van besmettelijkheid varieert echter sterk. Deze hangt af van het stadium waarin de patiënt zich bevindt. Met name de stadia waarin de viremie hoog is en het HBeAg aantoonbaar is, kenschetsen zich door een hogere besmettingskans.^{19,20}

Levercirrose kenmerkt zich door het afsterven van levercellen en bindweefselvorming. De gevolgen van cirrose leiden tot een geleidelijke toeneming van verstoring van de leverfuncties met leverinsufficiëntie als gevolg. Leverkanker verloopt in het begin zonder typische verschijnselen. In gevorderde stadia komen vermoeidheid, misselijkheid, gebrek aan eetlust, vermagering, vergroting van de lever en zwelling van de buik, pijn in de bovenbuik en geelzucht voor.²¹

3.3 Behandeling van acute- en chronische hepatitis B

Alhoewel er recent belangrijke vorderingen geboekt zijn, is de behandeling van hepatitis B nog altijd relatief problematisch. Tegen acute hepatitis B bestaan geen geneesmiddelen, de behandeling is symptomatisch. Onderzoekers rapporteren

echter dat behandeling van ernstige acute of fulminante hepatitis B met antivirale middelen meer kans op herstel geeft.^{15,22}

De vorderingen betreffen vooral de behandeling van chronische hepatitis B. Inmiddels zijn antivirale middelen beschikbaar die de virusvermenigvuldiging en daarmee de leverbeschadiging tegengaan. Voor de behandeling zijn verschillende geneesmiddelen voorhanden waaronder Polyethyleenglycol (PEG)-interferon en nucleotide- en nucleosideanalogen. Behandeling met PEG-interferon resulteert in ongeveer 35 procent van de behandelde in HBeAg-verlies, dit verlies is blijvend in ongeveer 80 tot 86 procent van de HBeAg-positieve patiënten. Complete genezing (HBsAg-verlies) komt echter weinig voor, zo'n 3 tot 7 procent van de behandelde wordt HBsAg-negatief.^{18,23-25}

Interferonbehandeling gaat vaak samen met bijwerkingen. Frequentie bijwerkingen (meer dan 30 procent van de behandelde) zijn griepachtig syndroom, moeheid en slaperigheid. Van de behandelde heeft 1 tot 30 procent last van verminderde eetlust, verlies van de smaakzin, haarverlies, concentratiestoornis, emotionele labiliteit, depressie, inductie van auto-immuunziekten en een laag gehalte bloedcellen (cytopenie). Bijwerkingen die sporadisch voorkomen (minder dan 1 procent van de behandelde) zijn beschadiging aan zenuwen (polyneuropatie), paranoia of suïcidale neiging, aantasting van het netvlies (retinopathie), gehoorstoornis, epilepsie, libidoverlies en cardiotoxiciteit.¹⁸

Nucleoside- en nucleotideanalogen worden gebruikt wanneer er weinig kans is op een succesvolle behandeling met interferon, als patiënten het niet kunnen verdragen of wanneer de eenjarige behandeling met interferon geen effect heeft.²⁴ Deze geneesmiddelen moeten echter vaak levenslang worden geslikt omdat virusreproductie weer begint wanneer de behandeling wordt gestopt. Behandeling met analogen kan leiden tot resistentie, gekenmerkt door virologische doorbraak en stijging van ALAT-waarden, duidend op leverschade.²⁶

Er zijn verschillende manieren om te meten of de behandeling aanslaat, onder andere normalisatie van leverfuncties, beëindiging van actieve virusvermenigvuldiging en het niet langer aantoonbaar zijn van HBsAg. Levercirrose, als deze eenmaal ontstaan is, is weer alleen symptomatisch behandelbaar. Om zoveel mogelijk te voorkomen dat de lever verder beschadigt, zal de lever moeten worden ontzien door te stoppen met het drinken van alcohol, het volgen van een dieet, verdere behandeling tegen hepatitis B met interferon of nucleoside- en/of nucleotideanalogen en behandeling van eventuele andere symptomen van cirrose.

Bij leverkanker is er een aantal behandelmethoden beschikbaar. De keuze is afhankelijk van het stadium van de ziekte en de leeftijd en algehele conditie van de patiënt. In eerste instantie is er de mogelijkheid tot partiële verwijdering van

de lever inclusief de tumor. In sommige gevallen zal echter een levertransplantatie noodzakelijk zijn. Wanneer de tumor niet chirurgisch verwijderd kan worden, behoort chemotherapie of embolisatie (door afsluiting van bloedvaten volgt een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen voor de tumor) tot de mogelijkheden.

3.4 Ziekte en sterfte door HBV-infectie wereldwijd

De WHO schatte in 2004 het aantal personen met een actuele of doorgemaakte HBV-infectie op twee miljard, een derde van de wereldbevolking. Ongeveer 360 miljoen mensen hebben een chronische infectie en lopen een verhoogd risico op levercirrose en leverkanker. Deze laatste twee aandoeningen veroorzaken naar schatting 500 000 tot 700 000 doden per jaar.

Wat betreft de prevalentie van chronische hepatitis B kan de wereld worden ingedeeld in drieën: gebieden met hoge prevalentie (meer dan 8 procent), gebieden met middelhoge prevalentie (tussen 2 en 8 procent) en gebieden met lage prevalentie (minder dan 2 procent).

Tot de gebieden met hoge prevalentie behoren Afrika, Zuidoost- en Oost-Azië met uitzondering van Japan en India, de meeste landen in het Midden-Oosten, Oceanië, gebieden binnen het Amazonebassin en delen van de Caraïben.

Gebieden met middelhoge prevalentie omvatten het grootste deel van de wereld: Centraal- en Zuidwest-Azië, Oost- en Zuid-Europa, de Russische federatie, en de meeste landen van Centraal- en Zuid-Amerika.

Ten slotte behoren Australië, Nieuw-Zeeland, Noord- en West-Europa en Noord-Amerika tot de gebieden met lage prevalentie.

In gebieden met een hoge prevalentie komt verspreiding van het virus tot stand door overdracht van moeder op kind voor, tijdens of kort na de geboorte, en door intensief lichamelijk contact van jonge kinderen met dragers. In gebieden met lage prevalentie vindt transmissie over het algemeen plaats door onbeschermd seksueel contact met besmette personen en/of gebruik van besmette naalden of attributen bij injecterende drugsgebruikers.¹³

3.5 Vaccins tegen het hepatitis B-virus

3.5.1 Ontwikkeling van vaccins

In 1982 kwam een eerste vaccin beschikbaar tegen hepatitis B. Het antigeen in dat vaccin was gezuiverd hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), geïsoleerd uit het serum van dragers. In eerste instantie was het vaccin beperkt beschikbaar.²

Sinds 1986 is er een vaccin bestaande uit kunstmatig HBsAg, dat gemaakt wordt in gistcellen met behulp van recombinant-DNA-technieken. Dit maakte de weg vrij om het vaccin goedkoop en in grote hoeveelheden te produceren.¹¹

Er zijn nu monocomponentvaccins die alleen gericht zijn op bescherming tegen hepatitis B en combinatievaccins die behalve tegen hepatitis B ook bescherming bieden tegen andere ziekten. De vaccins die beschikbaar zijn op de Nederlandse of de Europese markt zijn weergegeven in de onderstaande tabellen.

Tabel 4 Monocomponentvaccins gericht tegen hepatitis B beschikbaar op de Nederlandse en/of de Europese markt. Bronnen: European Medicines Agency (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

naam	Samenstelling (dosis HBsAg)	fabrikant	dosering
Engerix-B (junior)	HepB (10µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	3-4x 0,5 ml(<16 jaar)
Engerix-B	HepB (20µg/1ml)	GlaxoSmithKline	2x 1ml (11-15 jaar); 3-4x 1ml (vanaf 16 jaar)
HB-vax-DNA 10	HepB (10µg/1ml)	Merck, Sharp & Dohme	3x 0,5ml (<16 jaar), 3x 1ml (vanaf 16 jaar)
HBVAXPRO 5	HepB (5µg/0,5ml)	Sanofi pasteur MSD	3-4x 0,5ml (<15 jaar)
HBVAXPRO 10	HepB (10µg/1ml)	Sanofi pasteur MSD	3-4x 1ml (vanaf 16 jaar)
HBVAXPRO 40	HepB (40µg/1ml)	Sanofi pasteur MSD	3x 1ml (volwassen predialyse- en dialysepatiënten)
Fendrix	HepB (20µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	4x 0,5ml (vanaf 15 jaar bij personen met onvoldoende werking van de nieren, inclusief (pre)hemodialyse patiënten)

HepB=Hepatitis B

Tabel 5 Hepatitis B-combinatievaccins beschikbaar op de Nederlandse en/of de Europese markt. Bronnen: EMA en CBG.

naam	Samenstelling (dosis HBsAg)	fabrikant	dosering
Procomvax	HibHepB (5µg/0,5ml)	Sanofi pasteur MSD	3x 0,5ml (zuigelingen)
Twinrix paediatric	HepAHepB (10µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	3x 0,5 ml (1 tot en met 15 jaar)
Twinrix adult	HepAHepB (20µg/1ml)	GlaxoSmithKline	3-4x (>16 jaar)
Ambirix	HepAHepB (20µg/1ml)	GlaxoSmithKline	2x 1 ml (1 tot 15 jaar)
Tritanrix HepB	DKTHepB (10µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	3x 0,5ml (zuigelingen)
Infanrix Penta	DKTPHepB (10µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	3-4x 0,5ml(kinderen jonger dan 36 maanden)
Infanrix Hexa	DKTPHibHepB (10µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	3-4x 0,5ml (kinderen jonger dan 36 maanden)
Quintanrix	DTPHibHepB (10µg/0,5ml)	GlaxoSmithKline	3-4x 0,5ml (kinderen tot 1 jaar, booster vanaf 2 jaar)

Hib=*Haemophilus influenzae* type b; HepB=Hepatitis B; HepA=Hepatitis A; D=Difterie; K=Kinkhoest, T=Tetanus, P=Polio

3.6 Werkzaamheid van vaccinatie

De beschermende werking van hepatitis B-vaccinatie is direct gerelateerd aan de ontwikkeling van antistoffen na vaccinatie. Een antistofgehalte van meer dan 10 internationale eenheden per liter (IU/l), gemeten één tot drie maanden na injectie van de laatste dosis, wordt beschouwd als een betrouwbare marker van langdurige bescherming tegen infectie.^{13,27,28}

De complete serie van een vaccinatie bestaat meestal uit drie of vier injecties; voor een enkel vaccin volstaan twee injecties met 6 maanden tussentijd. Een dergelijke serie wekt beschermende antistofniveaus op bij meer dan 95 procent van de kinderen en jongvolwassenen. Dat percentage neemt af met de leeftijd: bij mensen ouder dan veertig jaar daalt het onder de 90 procent, bij personen van zestig jaar wordt in 65 tot 75 procent van de gevallen een beschermend antistofniveau bereikt.

Ook vroeg geboren kinderen met een laag geboortegewicht (lager dan 2000 gram) reageren niet altijd goed op vaccinatie direct na de geboorte. Wanneer kinderen echter ten minste één maand oud zijn reageren ze, ongeacht geboortegewicht of duur van zwangerschap, doorgaans wel adequaat op vaccinatie.¹³

De non-respons van vroeg geboren kinderen met laag geboortegewicht kan bij kinderen van draagsters een probleem vormen, omdat het vaccinatieschema bij hen voorziet in een eerste vaccindosis binnen 48 uur na de geboorte. Daarom vindt ook in deze groep, evenals bij kinderen van draagsters met een normaal geboortegewicht, serologische controle plaats.

Het gebruik van combinatievaccins tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio, ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en hepatitis B lijkt geen belemmering te vormen voor de werkzaamheid. Antistoffen tegen Hib bleken wel lager te zijn in combinatievaccins vergeleken met losse toediening. Echter, functionele immuniteit blijft aanwezig.^{29,30} Ook het gelijktijdig gebruik van hepatitis B-vaccins met een vaccin tegen ziekte door pneumokokken blijkt geen belemmering voor de werkzaamheid van beide vaccins te zijn. Afwezigheid van relevante interferentie is aangetoond voor onder andere de vaccins Engerix-B (HepB) en Infanrix hexa (DTaKP-Hib-HepB).³¹⁻³⁶

Omdat vaccinatie van twaalfjarige meisjes tegen baarmoederhalskanker, veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV), in Nederland ingevoerd gaat worden, is het van belang om na te gaan of dit vaccin gelijktijdig met hepatitis B-vaccin kan worden toegediend. De European Public Assessment Reports (EPARs) van de European Medicines Agency (EMA) geven aan dat er voor Cervarix™ (GlaxoSmithKline) nog geen gegevens beschikbaar zijn over gelijk-

tijdig gebruik van dat vaccin met hepatitis B-vaccin. Voor Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) is de combinatie met Recombivax HB (Merck) onderzocht. Recombivax HB wordt onder deze naam in Amerika en Canada op de markt gebracht en is identiek aan het in Nederland gebruikte HBvaxPRO (Sanofi Pasteur MSD). In dat onderzoek lag het gemiddelde niveau van hepatitis B-antistoffen weliswaar lager bij gelijktijdig gebruik van HPV-vaccin, maar waarschijnlijk is het verschil klinisch niet relevant. Meer dan 96 procent van de gevaccineerden zat namelijk ruim boven het als beschermend beschouwde niveau van 10IU/L antistoffen.^{37,38}

Zoals eerder beschreven, wordt een beschermend effect van hepatitis B-vaccinatie aangenomen als een antistofniveau van meer dan 10 IU/L bereikt wordt, gemeten na de laatste dosis. Met alle vaccins die zijn weergegeven in tabel 4 en 5 worden bij gebruik volgens de voorgeschreven schema's dergelijke antistofniveaus bereikt bij meer dan 95 procent van de gevaccineerde kinderen en jongvolwassenen. Er zijn naar het oordeel van de commissie geen relevante verschillen in de bescherming tegen hepatitis B tussen de beschikbare monovalente en combinatievaccins.

3.7 Effectiviteit van vaccinatie

Naast de *werkzaamheid* zoals bepaald in experimenteel onderzoek, beschreven in de vorige paragraaf, is de *effectiviteit* van vaccinatie van belang: in hoeverre beschermt het vaccin onder alledaagse omstandigheden?

Over die effectiviteit zijn relatief veel gegevens beschikbaar uit Taiwan. Daar is ervaring met vaccinatie bij kinderen tegen hepatitis B vanaf 1984. Tussen 1984 en 1999 daalde de prevalentie van dragerschap van 9,8 procent tot 0,7 procent.³⁹ Slechts 0,8 procent van een groep onderzochte kinderen had een symptoomloze infectie doorgemaakt, waarbij in geen enkel geval hepatitis B-dragerschap was ontstaan.⁴⁰ De incidentie van leverkanker onder kinderen van de leeftijd zes tot veertien jaar nam af van 0,7 per 100 000 voor vaccinatie werd ingevoerd (1981-1986) tot 0,36 per 100 000 in de periode 1990-1994. Sterfte ten gevolge van leverkanker daalde 60 tot 70 procent.⁴¹ Sterfte ten gevolge van fulminante hepatitis B, een levensbedreigende vorm van acute hepatitis, daalde ongeveer 70 procent.⁴²

Bij deze gegevens dient men zich te realiseren dat Taiwan een land is waar hepatitis B veel voorkwam. Ook werden de kinderen gevaccineerd met plasma-vaccin en niet met het nu gebruikelijke recombinantvaccin.⁴³

Onderzoeken in Alaska en Gambia, eveneens landen waar hepatitis B veel voorkomt, gaven soortgelijke resultaten te zien.⁴⁴⁻⁴⁶ In Gambia werd een vaccin-

effectiviteit gevonden van 86,3 procent tegen infectie en 92,3 procent tegen dragerschap. Dragerschap nam af van 10 procent voor introductie van vaccinatie tot 0,6 procent daarna.⁴⁷

Voorbeelden van de invloed van hepatitis B-vaccinatie in middelendemische landen kunnen worden gevonden in Maleisië en Italië. In Maleisië daalde de seroprevalentie van dragerschap onder schoolkinderen van 1,6 procent in 1997 voor introductie van het vaccinatieprogramma tot 0,3 procent in 2003.

In Italië nam de incidentie van acute hepatitis B af van 11 per 100 000 in 1987 tot 3 per 100 000 in 2000.⁴⁸ Andere onderzoekers rapporteerden dat de incidentie van acute hepatitis B daalde van 12 per 100 000 voor invoering van vaccinatie tot 1,5 per 100 000 in 2005. De daling was het sterkst in de leeftijdsgroep 15 tot 24 jaar waar de incidentie afnam van 41 per 100 000 tot 0,5 per 100 000. De incidentie nam bij deze grootschalige vaccinatiecampagne ook sterk af onder pubers en ongevaccineerde volwassenen. Daaruit blijkt dat er in dat geval groepsimmunitet opgebouwd wordt.⁴⁹

De prevalentie van dragerschap in Noord-Amerika varieert van hoog in het Noorden (Alaska) tot laag in het Zuiden. Landelijke surveillancegegevens voor acute hepatitis in de Verenigde Staten gaven een daling te zien van nieuwe HBV-infecties met 75 procent bij vergelijking van 1990 (voor invoering van algemene vaccinatie) met 2004. Bij de leeftijdsgroepen die in aanmerking waren gekomen voor algemene vaccinatie of inhaalvaccinatie was de daling zelfs 94 procent. Maar ook bij jongvolwassenen (20 tot 39 jaar) en volwassenen (>40 jaar) werd een daling in de incidentie van acute hepatitis B van respectievelijk 74 en 30 procent gerapporteerd.⁵⁰

3.8 Beschermingsduur van vaccinatie

Een antistoftiter van 10 IU/L, gemeten één tot drie maanden na de laatste dosis van de vaccinatieserie wordt, zoals eerder vermeld, beschouwd als een betrouwbare marker voor langetermijnbescherming. Na injectie van het vaccin in spierweefsel komt het antigeen in contact met de B- en T-lymfocyten in de regionale lymfeklieren. Vervolgens verspreiden deze lymfocyten zich naar andere lymfeklieren, de milt en het beenmerg. De B-lymfocyten groeien uit tot plasmacellen en vormen IgG-antistoffen, de zogeheten humorale reactie. De antistofvorming kan jaren achtereen doorgaan en vormt de basis voor langdurige bescherming.

Naast bescherming door antistoffen is er de cellulaire afweer. Deze vindt zijn basis in proliferatie van T-lymfocyten met een receptor voor HBsAg. De cellulaire respons zorgt voor het opruimen van geïnfecteerde cellen en is essentieel voor het klaren van een bestaande infectie.⁵¹

Cellulaire immuniteit kan nog aanwezig zijn zelfs als er geen antistoffen meer aantoonbaar zijn. Specifieke geheugen-T- en B-cellen zijn aangetoond bij personen waarbij het gehalte aan antistoffen in het bloed onder 10 IU/L lag.^{52,53}

Meer dan tien jaar na de primaire vaccinatie blijkt er doorgaans nog functionele immuniteit aanwezig te zijn.⁵⁴ Als de antistoffen uit het bloed verdwenen zijn, is het in de regel mogelijk vanuit het immuungeheugen een snelle immuunreactie op gang te brengen door blootstelling aan hepatitis B-antigeen, bijvoorbeeld door een eenmalige herhalingsinjectie met hepatitis B-vaccin.⁵⁵ Hernieuwde blootstelling aan het virus kan waarschijnlijk datzelfde effect hebben.

In drie recente onderzoeksverslagen is het ontbreken van een dergelijke antistofreactie bij een deel van de kinderen vijftien jaar na succesvolle vaccinatie na de geboorte gerapporteerd.^{56,57,58} Het is niet zeker dat de daar beschreven situatie vergelijkbaar is met de vaccinatie met de nu in Nederland gangbare hepatitis B-(combinatie)vaccins, de onderzoeken zijn alle drie in hoogendemische landen uitgevoerd. Het is bovendien de vraag of het ontbreken van een dergelijke respons vanuit het immuungeheugen risico met zich meebrengt, want geen van de kinderen was chronisch geïnfecteerd geraakt. De kinderen in twee onderzoeken waren primair gevaccineerd met behulp van een lage dosis vaccin.^{56,58} Ook in het andere onderzoek waren voor een deel lage doses gebruikt voor de primaire vaccinatierreeks.⁵⁷ Ook hier waren er kinderen die later, als adolescent, niet reageerden op een herhalingsinjectie met recombinantvaccin. Daarbij werd echter niet gerapporteerd wat de dosis van de oorspronkelijke vaccinreeks was en of de primaire vaccinatie een adequate respons te zien had gegeven.

3.9 Passieve bescherming

Behalve actieve immunisatie is ook passieve bescherming mogelijk. Dit geschiedt door directe toediening van antistoffen, hepatitis B-immuunglobuline (HBIg). Hiermee kan men bescherming verkrijgen na bijvoorbeeld een prikverwonding. De injectie moet worden toegediend binnen 48 uren na de verwonding en beschermt in circa 80 procent van de gevallen tegen infectie. Bescherming door HBIg houdt enkele weken tot maanden aan. Voor onmiddellijke bescherming wordt HBIg ook gegeven aan baby's van HBsAg-positieve moeders, voortlopend op de bescherming die wordt opgebouwd door middel van vaccinatie.⁵¹

3.10 Inventarisatie van West-Europese landen met een risicogroepenbeleid

In West-Europa zijn er, naast Nederland, nog een aantal landen waar een risicogroepenbeleid wordt gehanteerd: Denemarken, Finland, IJsland, Noorwegen, Zweden en het Verenigd Koninkrijk. Ierland hoorde daar tot september 2008 ook bij, maar sindsdien is daar algemene vaccinatie tegen hepatitis B bij zuigelingen ingevoerd.

Om een beeld te krijgen of men overweegt om algemene vaccinatie in te voeren in landen waar nu een risicogroepenbeleid gehanteerd wordt, heeft de commissie personen uit die landen geconsulteerd die betrokken zijn bij de nationale vaccinatieprogramma's in die landen. De geconsulteerde personen zijn weergegeven in bijlage B.

Ierland

Ierland heeft onlangs algemene vaccinatie van zuigelingen ingevoerd. Tussen 1997 en 2005 zijn de meldingen van hepatitis B toegenomen, vooral door immigratie van personen uit hoogendemische gebieden. Daarnaast zou het moeilijk zijn personen die risico lopen te identificeren en te vaccineren. Ook in Ierland is seksuele transmissie de voornaamste wijze van overdracht van het HBV. Men is van mening dat de aantallen nieuwe infecties zullen stijgen door toenemend internationaal reizigersverkeer, immigratie van personen uit hoogendemische gebieden, verhoging van de incidentie van seksueel overdraagbare aandoeningen en injecterend druggebruik.

In Ierland is gekozen voor algemene vaccinatie van zuigelingen. Er waren twee factoren die meespeelden om niet te kiezen voor vaccinatie van prepubers, ondanks dat daarmee sneller gezondheidswinst behaald kan worden. Ten eerste: de kosteneffectiviteitsverhouding van algemene vaccinatie van zuigelingen was gunstiger dan die van algemene vaccinatie van prepubers. Ten tweede: de haalbare vaccinatiegraad ligt bij vaccinatie van zuigelingen waarschijnlijk hoger dan bij vaccinatie van prepubers en voor de laatste aanpak zou een nieuwe infrastructuur moeten worden opgezet.^{*,59,60}

* L. Thornton, schriftelijke mededeling, 2008.

Verenigd Koninkrijk

In Engeland hebben de British Medical Association (BMA) en onderzoekers aanbevolen algemene vaccinatie tegen hepatitis B bij kinderen in te voeren.⁶¹ Tot op heden is deze aanbeveling nog niet opgevolgd.

Denemarken

In Denemarken is het bereik in de risicogroepen niet volledig. De incidentie is er echter laag, ook onder homoseksuele mannen. Het land heeft in 2005 besloten de risicogroepenbenadering te handhaven en niet over te gaan op algemene vaccinatie.*

Finland

Het programmabereik in Finland is ook niet volledig, maar de incidentie is tegenwoordig ook erg laag nadat de aantallen infecties onder injecterende druggebruikers flink waren gedaald. Er is geen intentie om over te gaan op algemene vaccinatie.**

IJsland

In IJsland is er geen centrale registratie van vaccinaties, dus kan men niet aangeven wat het bereik is onder de risicogroepen. Ook differentieert men in de registratie niet tussen acute en chronische infecties, dus is het niet eenvoudig om de effecten van het beleid te monitoren. Er is geen discussie gaande over eventuele aanpassing van het beleid.***

Noorwegen

In Noorwegen heeft het nationale volksgezondheidsinstituut in 2007 aanbevolen om alle zwangere vrouwen te testen op infectie met HBV en een aantal risicopenden toe te voegen aan het risicogroepenbeleid; seksuele partners van drugver slaafden, alle gedetineerden, personen met een HIV-infectie, geneeskundestudenten en slachtoffers van verkrachting. Daarnaast heeft men

* S. Poulsen, schriftelijke mededeling, 2008.

** T. Leino, schriftelijke mededeling, 2008.

*** T. Gudnason, schriftelijke mededeling, 2008.

aanbevolen om algemene vaccinatie in te voeren, omdat men moeite heeft alle personen in de risicogroepen te bereiken. Algemene vaccinatie zou niet veel duurder zijn dan het huidige risicogroepenbeleid. Het Ministerie van Volksgezondheid heeft de aanbeveling nog niet overgenomen.*

Zweden

In Zweden heeft men moeite om volwassenen uit risicogroepen te bereiken. Een expertcommissie is momenteel bezig te bekijken of algemene vaccinatie gepast zou zijn.**

3.11 Conclusie

Hepatitis B kan ernstig verlopen

Acute hepatitis B kan in zeldzame gevallen een dodelijke afloop hebben. Chronische infectie kan resulteren in ernstige complicaties op de langere termijn en in sterfte ten gevolge van leverschade. Vooral bij jonge kinderen verloopt een infectie vaak asymptomatisch en is er een hoge kans op ontwikkeling van dragerschap. Door het asymptomatisch verloop van de ziekte is monitoring van de incidentie vaak onderhevig aan onderrapportage.

Behandeling van hepatitis B is beperkt mogelijk

Behandeling van acute hepatitis B is momenteel niet mogelijk. Behandeling van chronische hepatitis B met interferon of nucleoside/nucleotide-analogen is niet altijd succesvol en vaak is het nodig de behandeling levenslang voort te zetten. De mogelijkheden om ernstige leverschade chirurgisch te verhelpen zijn beperkt en kostbaar, een dergelijke operatie resulteert vaak niet in volledig herstel van de patiënt.

Hepatitis B-vaccinatie beschermt tegen infectie en dragerschap

Uit de in dit hoofdstuk gepresenteerde gegevens blijkt dat hepatitis B-vaccinatie een hoge mate van werkzaamheid (in onderzoek) en effectiviteit (in de praktijk) heeft. Vaccinatie beschermt tegen infectie, dragerschap en daaruit voortvloeiende

* B. Feiring, schriftelijke mededeling, 2008

** A. Tegnell, schriftelijke mededeling, 2008

aandoeningen zoals leverkanker. Ook blijkt dat bij grootschalige vaccinatie ook ongevaccineerden baat hebben door het optreden van groepsimmunitet.

Onzekerheid over de beschermingsduur

Het is nog onzeker hoe lang de bescherming na vaccinatie aanhoudt. De ervaring met hepatitis B-vaccins bestrijkt nu 26 jaar. Daarbij is niet gebleken dat de bescherming na verloop van tijd vermindert of verdwijnt. Toch kan dat niet worden uitgesloten. Zeker na vaccinatie op de zuigelingenleeftijd in gebieden met lage prevalentie is langdurige bescherming, gedurende tientallen jaren, noodzakelijk. Gegevens over de langetermijnbescherming van combinatievaccins zijn nog beperkter.

Er zijn aanwijzingen voor interferentie tussen de componenten van combinatievaccins, daarom is het denkbaar dat de bescherming van combinatievaccins tegen hepatitis B korter is. Echter, de aanwijzingen komen voort uit onderzoeken naar antistoftiters, jaren na vaccinatie. Functionele immuniteit kan dan nog steeds aanwezig zijn, ook al zijn de antistoftiters laag.

Landen met een gericht beleid hebben moeite de risicogroepen te bereiken

In laagendemische landen zijn er in het algemeen problemen om de risicogroepen te bereiken. De situatie in Nederland is relatief gunstig, maar ook hier is het bereik niet afdoende (zie hoofdstuk 6). Verschillende van deze landen overwegen om (ook) algemene vaccinatie in te voeren. In Ierland is dat inmiddels gebeurd. Noorwegen overweegt een dergelijke stap terwijl Zweden bezig is met de beoordeling of algemene vaccinatie nodig is aldaar. In Denemarken heeft men besloten dat de incidentie dermate laag is, dat continuering van een uitsluitend op risicogroepen gericht beleid de voorkeur verdient.

Criteria voor opname van vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma

In de inleiding is het beoordelingskader in de vorm van de zeven criteria genoemd. Dit hoofdstuk zal verder ingaan op de context van deze criteria en hoe deze kunnen worden gebruikt om vaccinaties te beoordelen.

4.1 Een standaard beoordelingskader voor vaccinaties

Om vaccinaties te kunnen beoordelen op hun geschiktheid voor opname in het RVP, voorziet het advies ‘De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden’ in een standaard beoordelingskader voor vaccinaties in de vorm van zeven toetsingscriteria.⁴ De minister van volksgezondheid, welzijn en sport heeft in zijn standpunt naar aanleiding van dit advies bepaald dat deze criteria het uitgangspunt zijn in de beoordeling van vaccins voor opname in het RVP.

De zeven criteria zijn geformuleerd met het oog op de bescherming van de totale populatie en bescherming van die groepen waarbij bescherming prioriteit heeft. De criteria zijn open geformuleerd zodat elk criterium een gedegen beoordeling van de objectieve wetenschappelijke literatuur en de daaruit voortvloeiende argumenten behoeft.

4.2 Zeven criteria

In het advies, genoemd in de vorige paragraaf, heeft de Gezondheidsraad de criteria en het gebruik ervan toegelicht. De zeven criteria bieden een kader voor de systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname van specifieke vaccinaties in het RVP.

De criteria zijn gebaseerd op twee ethische uitgangspunten, namelijk (1) een optimale bescherming van de populatie als geheel en (2) een rechtvaardige verdeling over groepen binnen de populatie, waarbij die groepen worden beschermd voor wie bescherming het meest urgent is.

De criteria zijn hiërarchisch opgebouwd. Dat wil zeggen dat beoordeling van elk volgend criterium pas zinvol is na een positieve beoordeling van het voorafgaande criterium. Wanneer bijvoorbeeld de ziekte waartegen de vaccinatie beschermt, niet vaak voorkomt of niet ernstig is, heeft het beoordelen van de effectiviteit van de vaccinatie eigenlijk geen zin. En het is pas nodig de kosteneffectiviteit mee te wegen als duidelijk is dat de vaccinatie voor de gekozen doelgroep doeltreffend en veilig is.

De criteria vormen geen invulformulier waar het antwoord op de vraag over opname in het RVP aan het eind eenvoudig uit komt rollen. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een uitspraak gedaan kan worden. Bovendien zijn de oordelen zelden volledig gekwalificeerd: een vaccin is bijna nooit volledig effectief of geheel zonder bijwerkingen. Het wordt nog complexer als meerdere opties te overwegen zijn, met elk hun eigen sterke en zwakke punten. Dat is ook het geval bij het onderwerp van dit advies, vaccinatie tegen hepatitis B.

De beoordeling dient te worden uitgevoerd door een onafhankelijke, multidisciplinaire instantie, zoals de Gezondheidsraad, die geen gerelateerde belangen heeft en ook niet betrokken is bij de uitvoering van de vaccinatieprogramma's. De zeven criteria zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6 Criteria voor opname van vaccinatie in een publiek programma. (Bron: Gezondheidsraad, 2007.)

Ernst en omvang ziektelast

- 1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
 - de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
 - de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit van de vaccinatie

- 2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
 - het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen
 - de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
- 3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

- 4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
- 5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

- 6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

- 7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

Ernst en omvang van de ziektelast

Om de ernst en omvang van de ziektelast (het eerste criterium) vast te stellen moet allereerst beoordeeld worden hoeveel ziekte en sterfte gepaard gaat met de aandoeningen die veroorzaakt worden door infectie met het hepatitis B-virus. De beoordeling van de ziektelast gebeurt niet vanuit een blanco situatie: in Nederland wordt in risicogroepen inmiddels ruim 20 jaar tegen hepatitis B gevaccineerd.

Infectie met het hepatitis B-virus kan een acuut ziektebeeld veroorzaken, acute hepatitis B, en leiden tot chronische ziektebeelden, chronische hepatitis B genoemd.

5.1 Ziekte en sterfte door acute hepatitis B in Nederland

In Nederland komt hepatitis B, vergeleken met veel landen in andere delen van de wereld, relatief weinig voor. Net zoals in andere landen met een lage incidentie, het Verenigd Koninkrijk, Ierland, de Scandinavische landen en Finland, is dit reden geweest om gerichte vaccinatie van risicogroepen met een relatief hoog risico in te voeren, in plaats van algemene vaccinatie.⁶²

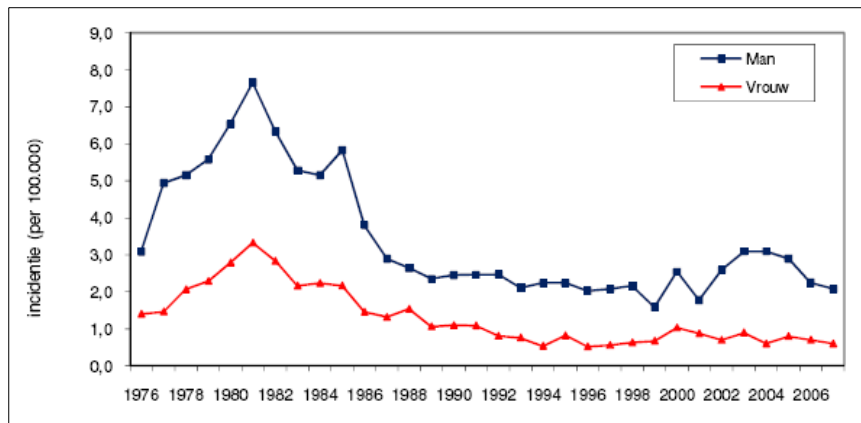
Voor beoordeling van de ziektelast kunnen we gebruik maken van aangiftecijfers, maar deze zijn wel onderhevig aan onderrapportage en onderdiagnostiek. Zowel recent opgelopen infecties als chronische HBV-infecties kunnen asymptomatisch verlopen waardoor een deel niet wordt ontdekt. Dat is vooral een probleem bij kinderen. Slechts 10 procent van geïnfecteerde kinderen onder vijf jaar

vertoont bij het oplopen van de infectie klinische symptomen, vergeleken met 30 tot 50 procent bij oudere kinderen en volwassenen. Juist bij een infectie die aanvankelijk zonder verschijnselen verloopt, bestaat het risico dat de infectie chronisch wordt met ernstige gezondheidscomplicaties.

Onder mannen was dit aantal consequent hoger dan die onder vrouwen (figuur 1). Aan het begin van de jaren tachtig deed zich een daling voor, die zou kunnen samenhangen met veranderingen in seksueel risicogedrag, al dan niet onder invloed van de AIDS-epidemie, en preventieve maatregelen, waaronder vaccinatie. Vanaf ongeveer 1988 is het aantal, behoudens kleine schommelingen, min of meer constant. Het aantal gerapporteerde gevallen van acute hepatitis B in Nederland bedroeg gedurende de laatste tien jaar tussen de 1,4 en 2,0 per 100 000 inwoners per jaar.

Onder mannen deed zich in 2000 een stijging, die vanaf 2003 weer gevolgd werd door een ongeveer even grote daling. Deze fluctuatie hangt samen met veranderingen in het aantal mannen dat een HBV-infectie opliep door seksueel contact met mannen.⁶³

In de jaren 2000 tot en met 2006 zijn er volgens gegevens van het CBS gemiddeld 3 personen per jaar overleden aan de gevolgen van een acute HBV-infectie.



Figuur 1 Meldingen van acute hepatitis B onder mannen en vrouwen in Nederland, per 100 000 personen per jaar. (Bron: RIVM, 2008.)

5.1.1 Leeftijds- en geslachtsverdeling van acute hepatitis B-patiënten in Nederland

Over het algemeen zijn mannen ouder dan vrouwen, wanneer zij acute hepatitis B oplopen. Acute hepatitis B komt bij mannen het vaakst voor in de leeftijdscategorie 35-44 jaar. Bij vrouwen varieert de leeftijdscategorie met de hoogste incidentie over de jaren tussen 15-19 en 20-24 jaar.

Zowel onder mannen als vrouwen is de aangegeven incidentie laag in de leeftijdsgroepen van 0 tot 14 jaar. In de periode 2003 tot en met 2006 werden in deze leeftijdsgroep 19 gevallen van acute hepatitis B aangegeven (incidentie: 0,16 per 100 000 per jaar).^{*} Zoals gezegd, verloopt een infectie bij jonge kinderen echter vaak asymptomatisch waardoor deze aanvankelijk niet wordt opgemerkt.

5.2 Ziekte en sterfte door chronische hepatitis B in Nederland

Het aantal meldingen van chronische infecties per jaar is stabiel en lag de afgelopen jaren iets onder de 9,0 per 100 000 inwoners per jaar (tabel 7). Een kanttekening hierbij is dat een chronische HBV-infectie vaak lange tijd asymptomatisch verloopt, en dan niet opgemerkt wordt. De aangiftecijfers voor chronische hepatitis B staan los van die voor acute hepatitis B. Ze komen onder andere voort uit meldingen van symptomatische gevallen, gevallen die gevonden worden tijdens de screening van zwangere vrouwen en bron/contactonderzoek. Deze gegevens over chronische hepatitis B vormen geen goede maat voor het optreden van nieuwe gevallen (de incidentie).

Het aantal sterfgevallen ten gevolge van chronische hepatitis B in de periode 2000 tot 2006 bedroeg volgens CBS-gegevens 23 personen per jaar.⁶⁸ Waarschijnlijk is het aantal onderhevig aan onderrapportage door onvolledige rapportage aan het CBS.

Tabel 7 Geregistreerde gevallen van chronische hepatitis B, absoluut aantal en aantal meldingen per 100 000 personen. (Bron: RIVM, 2004-2007, n.b.=niet bekend.)

	2003	2004	2005	2006
man	761 (9,2)	796 (9,8)	814 (10,1)	n.b (n.b)
vrouw	721 (8,7)	668 (8,1)	629 (7,6)	n.b (n.b)
totaal	1 482 (8,9)	1 464 (8,9)	1 443 (8,8)	1 492 (n.b)

* S.Hahné (RIVM), schriftelijke mededeling, 2009.

Leeftijds- en geslachtsverdeling van chronische hepatitis B-patiënten in Nederland

De leeftijdsverdeling van chronische hepatitis B vertoont zowel bij mannen als vrouwen weinig verandering over de tijd. Bij mannen is het aantal meldingen per 100 000 inwoners het hoogst bij 20-44 jarigen; bij vrouwen is het aantal het hoogst bij 20-34 jarigen.*

Het leeftijdsverschil tussen mannen en vrouwen zou deels verklaard kunnen worden door de HBV-screening bij zwangere vrouwen waardoor bij hen chronische hepatitis B eerder wordt opgespoord.⁶⁹

5.3 Transmissiepatronen van acute en chronische hepatitis B in Nederland

Uit de gegevens in tabel 8^a blijkt dat, in de periode van 2003 tot en met 2006, onveilig seksueel contact in Nederland de belangrijkste risicofactor was voor acute hepatitis B. Bijna tweederde van de gevallen werd door seksueel contact overgedragen. Daarvan zijn minstens de helft van de gevallen overgedragen door homo- of biseksueel contact van mannen. Het blijkt dat van een aanzienlijk deel van de patiënten de transmissieroute niet bekend is. In ruim een kwart van de in Nederland gemelde gevallen van acute hepatitis B wordt geen van de bekende risicofactoren gerapporteerd.

Er zijn geen gegevens over besmettingen door horizontale transmissie. Het aantal perinataal geïnfecteerden is laag, het merendeel van de kinderen van draagsters wordt beschermd door vaccinatie (paragraaf 5.5).

In Tabel 8^b zijn de vermoedelijke transmissieroutes bij chronische hepatitis-patiënten weergegeven. Deze zijn alleen in percentages beschikbaar, niet in absolute aantallen. In het grootste deel van de gevallen gaat het om overdracht van moeder op kind, doordat kinderen op jonge leeftijd een hoge kans hebben dragerschap te ontwikkelen. Alleen voor 2003 zijn gegevens bekend met betrekking tot alle bekende transmissieroutes; voor de jaren daarna zijn alleen beperkte gegevens beschikbaar.

* S.Hahné (RIVM), schriftelijke mededeling, 2008.

Tabel 8a Risicofactoren voor overdracht bij acute hepatitis B-patiënten in Nederland, absolute aantallen (procenten). (Bron: RIVM, 2004-2007, n.b.=niet bekend.)

<i>acute hepatitis B</i>				
transmissieroute	2003	2004	2005	2006
seksueel contact	194 (60,8)	176 (60,1)	190 (63,5)	158 (65,7)
injectie van drugs	7 (2,2)	3 (1,0)	0 (0)	1 (0,4)
beroepsincidenten	7 (2,2)	7 (2,4)	4 (1,3)	4 (1,7)
perinataal	2 (0,6)	2 (0,7)	4 (1,3)	n.b.
anders	19 (6,0)	30 (10,2)	21 (7,0)	18 (7,5)
onbekend	90 (28,2)	75 (25,6)	80 (26,9)	59 (24,7)
totaal	319 (100)	293 (100)	299 (100)	240 (100)

Tabel 8b Risicofactoren voor overdracht bij chronische hepatitis B-patiënten in Nederland, percentages. (Bron: RIVM, 2004-2007, n.b.=niet bekend.)

<i>chronische hepatitis B</i>				
transmissieroute	2003	2004	2005	2006
perinataal	72	71	71	n.b.
seksueel	13	14	12	n.b.
injectie van drugs	2	n.b.	n.b.	n.b.
beroepsincidenten	2	n.b.	n.b.	n.b.
anders	11	n.b.	n.b.	n.b.

5.4 Wat is het aandeel van besmetting in binnen- en buitenland?

Uit tabel 9 blijkt dat de meeste nieuwe infecties die leiden tot acute hepatitis B plaatsvinden in Nederland. Bij chronische infecties is het buitenland veelal de waarschijnlijke plaats van besmetting. Het aantal gevallen van chronische hepatitis B wordt grotendeels bepaald door immigratie van dragers uit landen waar hepatitis B veel voorkomt.⁶⁷ Deze personen kunnen door vaccinatie in Nederland

Tabel 9 Gegevens over de vermoedelijke plaats van infectie bij patiënten met acute en chronische hepatitis B in Nederland, percentages. (Bron: RIVM, 2004-2007, n.b.=niet bekend.)

<i>acute hepatitis B</i>				
	2003	2004	2005	2006
in Nederland	75	78	80	82
in het buitenland	13	16	13	11
onbekend	12	6	7	7
<i>chronische infectie</i>				
	2003	2004	2005	2006
in Nederland	12	15	19	n.b.
in het buitenland	76	75	69	n.b.
onbekend	12	10	12	n.b.

vanzelfsprekend niet meer beschermd worden. Ongeveer 15 procent van de dragers blijkt echter in Nederland geïnfecteerd te zijn. Virusdragers vormen een potentiële bron voor verspreiding van het virus naar andere personen.

5.5 HBV-dragerschap onder zwangere vrouwen

Bij landelijke screening van alle zwangere vrouwen in 1990 werd gevonden dat 4,4 per 1 000 zwangere vrouwen HBV-draagster waren. Voor vrouwen die niet in Nederland geboren zijn, werd de prevalentie geschat op 25 per 1 000.⁷⁰ In 2003 werd een prevalentie van dragerschap onder zwangere vrouwen van 0,4 procent gerapporteerd.⁷¹ De Gezondheidsraad schatte in 2003 dat jaarlijks ongeveer 1 000 kinderen worden geboren uit HBsAg-positieve moeders. Zonder vaccinatie zou dit bij hun kinderen elk jaar resulteren in 300 infecties en 270 gevallen van dragerschap. Geschat werd dat circa 200 infecties en 180 gevallen van dragerschap voorkomen worden door het vaccinatieprogramma voor kinderen van draagsters.³

5.6 Levercirrose en leverkanker bij chronische HBV-infectie

Dragers hebben 25 tot 37 keer meer kans op leverkanker vergeleken met personen zonder dragerschap.¹⁷ Bij mannen komt leverkanker ongeveer tweemaal zoveel voor als bij vrouwen. De Landelijke Kanker Registratie (NKR) heeft geen gegevens beschikbaar over het aantal levercarcinomen ten gevolge van hepatitis B.

Voor 2003 is een schatting gemaakt van de incidentie van leverkanker in Nederland met hepatitis B-virusinfectie als oorzaak. Van 307 gevallen van leverkanker hingen vermoedelijk 72 samen met hepatitis B (23,3 procent).⁷²

5.7 Conclusie

Onderrapportage en sluipend beloop

De beschikbare gegevens over de ziektelast door hepatitis B zijn onderhevig aan onderrapportage, doordat chronische infectie, samenhangend met dragerschap van het virus, aanvankelijk een vaak asymptomatisch beloop heeft. Daardoor bestaat het risico dat gezondheidscomplicaties en het risico van verdere verspreiding niet tijdig herkend worden. De beperkte, beschikbare gegevens over de ziektelast veroorzaken ook een vertekening van de omvang van hepatitis B als volksgezondheidsprobleem.

Hepatitis B veroorzaakt een aanmerkelijke ziektelast

In een eerder advies (2007) heeft de Gezondheidsraad de ziektelast door hepatitis B in de Nederlandse bevolking beoordeeld als aanmerkelijk. Argumenten daarvoor waren dat acute hepatitis B een ernstig beloop kan hebben, er bij chronische infectie aanzienlijk risico bestaat op complicaties en dragerschap een bron vormt voor verdere verspreiding in de bevolking. De diverse bevolkingsgroepen die risico lopen vormen tezamen een omvangrijke groep.⁴

In dit hoofdstuk is de beoordeling van hepatitis B als volksgezondheidsprobleem verder onderbouwd. De incidentie in de Nederlandse bevolking is laag vergeleken met die in veel landen in andere delen van de wereld. Toch worden ook in ons land jaarlijks tussen de 200 en 300 gevallen van acute hepatitis B en ongeveer 1 500 gevallen van chronische hepatitis B gerapporteerd. Ook worden jaarlijks enkele sterfgevallen ten gevolge van acute hepatitis B en gemiddeld 23 sterfgevallen door chronische hepatitis B gerapporteerd.

Daarbij moet men, zoals gezegd, rekening houden met een aanzienlijke onderrapportage. Vooral bij personen die perinataal of op jonge leeftijd geïnfecteerd raken, verloopt de infectie immers vaak aanvankelijk symptomloos en ontstaat dragerschap. Als dragerschap ontstaat, kan op termijn ernstige en blijvende gezondheidsschade ontstaan met zelfs de dood als gevolg.

Alhoewel acute hepatitis B vooral voorkomt in specifieke risicogroepen, kan een kwart van de acute ziektegevallen niet aan een bekende risicofactor worden toegeschreven. Blijkbaar is hepatitis B minder dan tot nog toe werd aangenomen beperkt tot specifieke risicogroepen.

Het aantal gevallen van chronische hepatitis B wordt grotendeels bepaald door immigratie van dragers uit landen waar hepatitis B veel voorkomt. Deze personen kunnen door vaccinatie in Nederland vanzelfsprekend niet meer beschermd worden. Ongeveer 15 procent van de dragers blijkt echter in Nederland geïnfecteerd te zijn. Virusdragers vormen een potentiële bron voor verspreiding van het virus naar anderen.

Ziektelast ondanks intensieve, gerichte programma's niet gedaald

De ziektelast door hepatitis B is, na een afname in de jaren '80 van de vorige eeuw, min of meer constant over de tijd. Intensivering van programma's gericht op de risicogroepen hebben tot nog toe niet geleid tot een duidelijke verdere daling van de ziektelast. Er is dan ook reden opnieuw te beoordelen in hoeverre de huidige benadering afdoende is.

Effectiviteit van de vaccinatie van risicogroepen in Nederland

In het vorige hoofdstuk werd vastgesteld dat hepatitis B weliswaar niet vaak voorkomt in de algemene bevolking, maar wel ernstige gevolgen kan hebben voor het individu vanwege de ernstige complicaties en de verspreiding van het virus door dragers. In dit hoofdstuk wordt de effectiviteit van de nu lopende en doelgroepgerichte vaccinatieprogramma's beoordeeld (criterium twee).

6.1 Vaccinatie van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders in Nederland

Zoals al vermeld in paragraaf 2.2 krijgen in Nederland alle zwangere vrouwen rond de twaalfde week van de zwangerschap screening op dragerschap van HBV aangeboden. Als een vrouw daarbij drager blijkt te zijn, krijgt haar kind na geboorte specifieke hepatitis B-antistoffen en hepatitis B-vaccin toegediend.

Het screenings- en vaccinatieprogramma is verschillende malen procesmatig geëvalueerd.^{1,3,6,7,3} Hierbij is steeds gebleken dat de dekkingsgraad onvolledig is en dat ook de tijdigheid van de toediening van de verschillende vaccindoses te wensen overlaat. Uit cijfers van het RIVM over de verslagjaren 2006 tot 2008 (kinderen geboren in 2003-2005) blijkt dat de vaccinatiegraad bij kinderen van moeders die drager zijn is toegenomen van 90,3 procent naar 97,4 procent.⁸

Gegevens over het feitelijke effect van vaccinatie van kinderen van draagsters zijn beschikbaar voor de periode 2003-2005. In die periode is echter gebruik gemaakt van een afwijkend vaccinatieschema; naast hepatitis B-antistoffen zo spoedig mogelijk na de geboorte, kregen de kinderen vaccin uitsluitend

toegediend op de leeftijd van twee, vier en elf maanden. Amsterdam was niet vertegenwoordigd, daar gebruikten ze een ander vaccinatieschema. Onder 1 105 kinderen die gevaccineerd waren volgens het eerder genoemde schema, was tot 10 procent mogelijk onvoldoende beschermd, dit leidde echter slechts tot 8 doorbraakinfecties (0,7 procent). Naarmate de tijdsduur tussen de derde vaccinatie en bloedafname langer was, was de kans op een te lage anti-HBs titer hoger. Bij de kinderen waarbij serologische controle plaatsvond binnen één jaar na de derde vaccinatie, was slechts 2 procent mogelijk onvoldoende beschermd.^{74,75} Sinds 2006 wordt door de verloskundige of de gynaecoloog die de bevalling heeft geleid zo spoedig mogelijk na de geboorte een eerste dosis van het vaccin toegediend, op het moment dat ook antistoffen worden gegeven voor onmiddellijke bescherming.

De screening vindt daadwerkelijk plaats bij ongeveer 90 procent van de zwangere vrouwen.⁷⁶ De Gezondheidsraad schatte in 2003 dat jaarlijks ongeveer 1 000 kinderen worden geboren uit HBsAg-positieve moeders, resulterend in 300 infecties en 270 gevallen van dragerschap wanneer er niet gevaccineerd wordt. Door het screenings- en vaccinatieprogramma zouden daarvan in de huidige situatie ongeveer tweederde van zowel infecties als gevallen van dragerschap worden voorkomen.³

De Gezondheidsraad heeft zich gebogen over mogelijke verbeteringen van het programma. Vanwege het onvoldoende bereik beval de raad in 2003 en 2007 aan om een commissie in te stellen die het programma strikt begeleidt om het bereik van het programma te verhogen.^{3,4} In 2006 heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) een Programmacommissie Neonatale Screening (PNS) ingesteld, die het CvB rechtstreeks adviseert over de landelijke uitvoering van het programma. Het screenings- en vaccinatieprogramma blijft, ook in het geval besloten zou worden tot algemene vaccinatie, van cruciaal belang.

De raad heeft zich destijds afgevraagd of de koppeling van dit programma aan het RVP nog wenselijk is. Die koppeling is indertijd tot stand gekomen omdat zodoende een hoge dekkinggraad bereikbaar werd geacht. Er waren voor het besluit echter ook pragmatische gronden. Een separaat programma via de GGD-en was toen op veel plaatsen niet mogelijk in verband met het ontbreken van een goed functionerende afdeling infectieziekten. In 2003 concludeerde de raad dat de aanpassing van het programma aan het RVP geleid heeft tot een aantal ongewenste compromissen, waaronder uitstel van de vaccinatie en een relatief laag bereik. Onderbrenging bij het RVP houdt, zo concludeerde de raad, het risico in dat men uit het oog verliest dat het hier om postexpositieprofylaxe en dus een medische behandeling gaat. Volgens de raad kon de doelstelling van het programma waarschijnlijk beter op andere wijze verwezenlijkt worden. Het in

Amsterdam gevolgd model, waar kinderen van draagsters in een separaat programma gevaccineerd worden op de leeftijd van 0, 1 en 6 maanden, biedt daarvoor volgens de raad goede aanknopingspunten.³ De minister van VWS koos er echter voor het door de raad geboden alternatief, de koppeling aan het RVP, te handhaven.

6.2 Vaccinatie van patiëntengroepen

Er zijn weinig gegevens over de effectiviteit van vaccinatie tegen hepatitis B in patiëntengroepen. Wel is eerder, in 2000, gerapporteerd dat de dekkingsgraad onder hemodialysepatiënten, peritoneaal dialysepatiënten, hemofiliepatiënten en verstandelijk gehandicapten boven de 90 procent lag.⁷

6.3 Vaccinatie van (para)medisch personeel

In het jaar 2000 werd gerapporteerd dat de vaccinatiegraad onder medisch en paramedisch personeel sterk wisselde. De dekkingsgraad onder ziekenhuispersoneel, tandartsen en trombosedienstpersoneel lag tussen de 70 en 80 procent. De vaccinatiegraad onder studenten geneeskunde lag op 100 procent.⁷ In 2006 werd gerapporteerd dat in alle ziekenhuizen inmiddels personen die een risico zouden kunnen vormen zijn gevaccineerd of zullen worden gevaccineerd.⁷⁷

6.4 Vaccinatie van zuigelingen van ouders uit endemische landen

Van het programma waarbij kinderen worden gevaccineerd waarvan ten minste één ouder uit een land komt waar hepatitis B relatief veel voorkomt (meer dan 2 procent dragerschap) zijn nog geen effectiviteitgegevens bekend. De Gezondheidsraad beval indertijd aan om het programma drie jaar na introductie (in 2003) te evalueren.¹ Daarbij zou vooral beoordeeld moeten worden of de beoogde subpopulatie met de gevolgd methodiek voldoende bereikt wordt. Een effectevaluatie is moeilijk, omdat het om relatief kleine aantallen te voorkomen infecties gaat. Ook verlopen doorbraakinfecties, mochten die zich voordoen, juist bij jonge kinderen doorgaans asymptomatisch. Een effectiviteitsvaluatie door het RIVM staat gepland voor 2009.

Uit het recente rapport van het RIVM over de vaccinatiegraad in Nederland, genoemd in paragraaf 6.1, is echter wel een indicatie af te leiden over het bereik van dit hepatitis B-vaccinatieprogramma bij kinderen geboren tussen 2003 en 2005. Het percentage volledig tegen hepatitis B gevaccineerde kinderen waarvan één of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis relatief veel voorkomt,

nam toe van 86,7 tot 90,7 procent. De vaccinatiegraad voor DKTPHib bleek lager dan gemiddeld, zo'n 94 procent werd gevaccineerd. Het verschil in vaccinatiegraad tussen de hepatitis B-vaccinatie en de DKTPHib-vaccinatie is mogelijk doordat in die periode nog gebruik gemaakt werd van separate vaccins. Sinds de invoering van het pneumokokkenvaccin in 2006 wordt gebruik gemaakt van een DKTPHibHepB-combinatievaccin. De gemiddelde vaccinatiegraad tegen DKTPHib en hepatitis B is in deze subpopulatie lager dan voor de basisvaccinaties DKTPHib bij alle zuigelingen, die ruim 96 procent bedraagt. Dit is een aanwijzing dat de vaccinatiegraad onder kinderen van allochtone ouders lager is dan onder die van autochtone ouders.⁸

De selectie van kinderen voor vaccinatie binnen dit programma vindt plaats op de volgende wijze: alle kinderen van wie beide ouders geboren zijn in een land waar de prevalentie van dragerschap lager is dan 2 procent, krijgen géén hepatitis B-vaccinatie. De overige kinderen krijgen wel hepatitis B-vaccinatie. Bij de selectie van kinderen die geen vaccinatie krijgen wordt gebruik gemaakt van de zogeheten negatieve-landenlijst, die is samengesteld op basis van WHO-gegevens over de prevalentie van dragerschap. Het gebruik van deze gegevens introduceert een zekere willekeurigheid; het vormde één van de redenen voor de Gezondheidsraad om een evaluatie drie jaar na introductie aan te bevelen. Uit de praktijk bereiken de commissie signalen dat de selectie van de te vaccineren kinderen inderdaad te wensen overlaat. In steden waar de deelpopulatie allochtonen groot is, kan dit de effectiviteit van het programma belemmeren.

6.5 Vaccinatie van personen in gedragsgebonden risicogroepen

Het RIVM evalueert de effectiviteit van vaccinatie van personen uit gedragsgebonden risicogroepen na de intensivering in 2002.⁶⁴ Van alle gerapporteerde patiënten met acute hepatitis B worden epidemiologische gegevens en bloedmonsters verzameld. Met behulp van DNA-typering is de verspreiding van HBV-typen over de risicogroepen geanalyseerd.

Het is niet duidelijk of intensivering van vaccinatie in deze groepen geleid heeft tot een daling van de incidentie. In de onderzoeksperiode (2003-2007) nam de incidentie van acute hepatitis B weliswaar af – onder mannen van 3,1 tot 2,1 per 100 000 en onder vrouwen van 0,9 tot 0,6 per 100 000 –, maar in de periode daaraan voorafgaand was de incidentie juist toegenomen (figuur 1 in paragraaf 5.1). De afname in de onderzoeksperiode zou dus ook binnen een normale fluctuatie kunnen passen.

Een aanwijzing voor een effect komt evenwel ook naar voren uit analyse van de gegevens per risicogroep. Het aantal gevallen van acute hepatitis B in de

getalsmatig belangrijkste risicogroep, die van homoseksuele mannen, nam af van ruim 100 in de periode 2003-2005 tot ongeveer 80 in de periode 2006-2007. De mediane leeftijd steeg van 38 in 2004 naar 42 in 2007. Een dergelijke toename van de leeftijd werd niet gevonden in de andere risicogroepen.

Uit de genotypering bleek duidelijk dat er verschillende HBV-typen voorkomen bij de verschillende risicogroepen. Er werden zes genotypen gevonden. Onder homoseksuele mannen kwam één type virus, genotype A, veel voor, met relatief weinig variatie tussen verschillende stammen. Onder heteroseksuelen was er niet zo'n duidelijke oververtegenwoordiging van een genotype en de virusstammen vertoonden hier ook binnen genotypes een grotere variatie. Clusters van gerelateerde infecties deden zich minder voor dan onder homoseksuele mannen en waren kleiner in omvang. In veel gevallen was er een link met het buitenland. Deze gegevens zouden erop kunnen duiden dat verspreiding van HBV-infecties onder homoseksuele mannen in Nederland gangbaar is. Bij heteroseksuelen daarentegen is er veel vaker sprake van nieuwe introducties, onder andere via chronische dragers uit landen waar het HBV veel voorkomt.⁶⁴

Soortgelijk onderzoek was eerder uitgevoerd in Amsterdam, waarbij de periode 1991-1997 (voor invoering van gerichte vaccinatie van gedragsgebonden risicogroepen) vergeleken werd met de periode 1998-2003. Daarbij werd een afname van gevallen van acute hepatitis B gezien onder injecterende druggebruikers en hun heteroseksuele partners. Die afname hield verband met een afname van de omvang van de groep injecterende druggebruikers en werd waarschijnlijk niet veroorzaakt door het vaccinatieprogramma. Onder homoseksuele mannen werd geen afname van de incidentie waargenomen. Opmerkelijk genoeg was er wel een toename van de mediane leeftijd in deze groep van 31 jaar in de eerste periode tot 35 jaar in de tweede periode. Het is niet helemaal duidelijk hoe deze bevindingen geïnterpreteerd moeten worden. De onderzoekers menen dat vaccinatie, gezien de stabiele incidentie van acute hepatitis B ondanks aanwijzingen voor toegenomen seksueel risicogedrag, mogelijk een toename heeft voorkomen.⁷⁸

Een belangrijke bevinding in het zojuist genoemde onderzoek is dat ondanks de intensieve campagne een groot deel van de gedragsgebonden risicogroepen in Amsterdam niet bereikt wordt. Schattingen van de vaccinatiegraad varieerden van 12 procent onder homoseksuele mannen tot 42 procent onder heteroseksuelen met wisselende partners. Een aanzienlijk deel van de personen in de risicogroepen is al geïnfecteerd en behoeft dus geen vaccinatie meer. Zelfs daarvoor gecorrigeerd schatten de onderzoekers dat nog altijd 48 tot 72 procent van de personen uit de gedragsgebonden risicogroepen in Amsterdam risico loopt op hepatitis B.⁷⁸ Ook ander onderzoek onder homoseksuele mannen in Amsterdam

rapporteerde soortgelijke conclusies; er was een marginale reductie te zien in de incidentie van acute hepatitis B vanwege de lage vaccinatiegraad, de relatief korte periode waarin het programma actief is (vanaf 2002) en vanwege toegenomen seksueel risicogedrag. Vaccinatie zou echter wel een verhoging in de incidentie hebben voorkomen. Men pleitte in dat onderzoek voor intensivering van het programma, met name voor homoseksuele mannen met een hoog risico.⁷⁹

In de GGD-regio's Rotterdam, Utrecht en Oostelijk Zuid-Limburg/Westelijke Mijnstreek, zijn gegevens verzameld over het bereik, twee jaar na de implementatie van het programma voor vaccinatie van personen uit gedragsgebonden risicogroepen: druggebruikers, mannen met homoseksuele contacten en prostituees. Daarbij bleek dat in totaal 44 procent van de druggebruikers gevaccineerd was, waarvan 67 procent met een volledige serie van drie of meer prikken. Bij homoseksuele mannen lag het percentage gevaccineerden op 50, waarvan 84 procent volledig. Van prostituees was 63 procent gevaccineerd, waarvan 79 procent met een volledige reeks.⁸⁰

Ten slotte zijn er gegevens van een landelijk onderzoek naar de vaccinatiegraad in gedragsgebonden groepen over de periode 2003-2007. Daarbij worden schattingen van de vaccinatiegraad gerapporteerd van 7 procent onder homoseksuele mannen en 18 procent onder heteroseksuelen met wisselende contacten. Geschat werd dat 30 tot 81 procent van personen uit de gedragsgebonden risicogroepen vatbaar is voor hepatitis B.* Het Nederlands instituut voor homoseksualiteit, gezondheid en welzijn (Schorer) heeft met behulp van vragenlijsten onder andere onderzoek gedaan naar bescherming tegen hepatitis B bij homoseksuele mannen. In de monitor van 2008 wordt gerapporteerd dat 48 procent volledig gevaccineerd is tegen hepatitis B en 10 procent niet volledig.⁸¹

6.6 Conclusie

Preventie van overdracht van moeder-op-kind blijft aandacht vragen

Preventie van overdracht van het hepatitis B-virus van moeder op kind vormt een hoeksteen van de hepatitis B-bestrijding. Daarvoor bestaat in Nederland al sinds 1989 een programma voor screening van zwangere vrouwen en vaccinatie van hun kinderen als bij de moeder dragerschap wordt vastgesteld. Met dit programma wordt veel ziektelast voorkomen, maar het bereik van het programma is

* Schriftelijke mededeling, R. van Houdt, 2008.

niet volledig. Het programma blijft van cruciaal belang, ook al zou algemene vaccinatie ingevoerd worden.

Vaccinatie van patiëntengroepen en (para)medisch personeel is inmiddels succesvol

De vaccinatiegraad onder patiëntengroepen ligt boven de 90 procent. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat alle risicovormers onder het personeel in ziekenhuizen zijn gevaccineerd of zullen worden gevaccineerd.

Grenzen benadering gedragsgebonden risicogroepen lijken bereikt

Met de benadering van gedragsgebonden risicogroepen is veel bereikt. Het bereik van de vaccinatieprogramma's voor risicogroepen is vergroot, met name in de gedragsgebonden risicogroepen. Ondanks deze grootschalige intensivering blijft het bereik van de programma's niet volledig en zijn er alleen beperkte aanwijzingen voor een vermindering van de incidentie van ziekte. Mogelijk komt dit pas de komende jaren tot uiting.

Bereik onder zuigelingen van ouders uit endemische landen moet geëvalueerd te worden

Dit programma is van groot belang vanwege het risico van infectie op jonge leeftijd en de daarmee samenhangende grote kans op dragerschap en langetermijngevolgen. Er zijn aanwijzingen dat de vaccinatiegraad in deze groep te wensen overlaat. Hier valt dus nog winst te behalen aangaande het bereik. Een evaluatie van het programma op effectiviteit is in voorbereiding voor 2009.

Algemene vaccinatie moet opnieuw overwogen worden

De aanbeveling tot vaccinatie van zuigelingen van ouders uit middel- tot hoogendemische landen vloeide voort uit een adviesvraag aan de Gezondheidsraad over de wenselijkheid van algemene vaccinatie. Ten tijde van die advisering (2001) werd vaccinatie van alle kinderen tegen hepatitis B niet opportuun geacht. Aanbevolen werd om de effectiviteit te vergelijken van een programma waarvan ook algemene vaccinatie deel uitmaakt, en van uitsluitend de risicogroepenbenadering. Die vergelijking, waarvoor modelonderzoek noodzakelijk is, heeft aan belang gewonnen nu de grenzen van de benadering van risicogroepen bereikt lij-

ken. De resultaten van een dergelijke modelvergelijking zijn nu beschikbaar en worden besproken in hoofdstuk 9.

Veiligheid van vaccinatie

Het is van groot belang dat de vaccins die gebruikt worden in het RVP veilig zijn (criterium drie). Ook bij vaccinatie tegen hepatitis B is het belangrijk dat nadelige gezondheidseffecten geen afbreuk doen aan de gezondheidswinst voor het individu en voor de bevolking. Hepatitis B-vaccins worden in diverse landen al lang en veel gebruikt en daardoor is de ervaring met deze vaccins groot.

7.1 Indeling van bijwerkingen

Bijwerkingen zijn niet altijd volgens hetzelfde classificeringssysteem naar ernst onderzocht. Dit zorgt voor grote variabiliteit in de rapportage van onderzoeksgegevens betreffende de bijwerkingen. De commissie heeft in het advies 'De toekomst van het rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' zijn indeling betreffende de ernst van bijwerkingen toegelicht. Het begrip 'ernstige bijwerking' werd gedefinieerd als: overlijden, ernstige neurologische verschijnselen of blijvende lichamelijke gevolgen. Verder werd er onderscheid gemaakt tussen de 'zeer belastende bijwerkingen': die bijwerkingen die geen blijvende lichamelijke gevolgen hebben maar voor kind en ouders zeer belastend kunnen zijn en tot grote ongerustheid kunnen leiden zoals koortsstuipen, collaps en aanhoudend schreeuwend huilen. Ten slotte zijn alle bijwerkingen die niet tot de vorige categorieën behoren in de categorie 'overige bijwerkingen' gegroepeerd. Daarbij gaat het om koorts, malaise, slechte eetlust,

slaperigheid en sufheid, en verschijnselen rond de injectieplek zoals pijn, zwelling of roodheid.⁴

7.2 Veiligheid van hepatitis B-vaccinatie bij zuigelingen

Vaccins die worden toegelaten tot de Europese markt zijn, daaraan voorafgaand, wetenschappelijk beoordeeld op werkzaamheid en veiligheid door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Medicines Agency (EMA). Dat geldt voor de separate hepatitis B-vaccins en voor combinatievaccins met hepatitis B-component. Grootschalig gebruik in publieke programma's stelt echter eigen eisen aan de veiligheid van vaccins, reden waarom de veiligheid getoetst wordt aan een separaat criterium.

Wanneer bij zuigelingen gebruik gemaakt wordt van hepatitis B-combinatievaccins en na vaccinatie bijwerkingen optreden, zijn deze meestal mild en voorbijgaand van aard: pijn, roodheid en zwelling op de plaats van injectie, moeheid, hoofdpijn, misselijkheid, uitslag, koorts en duizeligheid.^{82,83} Deze vallen over het algemeen binnen de categorie 'overige bijwerkingen' volgens de definitie van de commissie, genoemd in de vorige paragraaf. De frequentie van deze milde bijwerkingen varieert aanzienlijk in verschillende post-marketing onderzoeken (tabel 10).

In het European Public Assessment Report (EPAR) van een DKTPHibHepB-combinatievaccin wordt gerapporteerd dat de reactogeniciteit na primaire vaccinatie vergelijkbaar is met DKTP-vaccins. Na een boostervaccinatie blijkt hoge koorts ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) vaker voor te komen dan na de primaire reeks.²⁹ Deze observatie wordt bevestigd in postmarketing-onderzoek, waar 1,7-5,4 procent van gevaccineerden hoge koorts lijkt te krijgen na boostervaccinatie in het tweede levensjaar, vergeleken met 0-1,4 procent bij primaire vaccinatie bij zuigelingen.^{32,33}

Tabel 10 Frequentie van reacties na primaire vaccinatie met een combinatievaccin met hepatitis B-component. (Bronnen: zie referenties ^{32,33,84-91})

Pijn/gevoeligheid op de plaats van injectie	14,3-24%
Roodheid	13-43%
Zwelling	10,3-36,9%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$	11-29,3% / 0-1,4%
Rusteloosheid/huilen	14,4-39,7%
Verminderde eetlust	0,6-28,5%
Vermoeidheid	0,9-39%
Duizeligheid	17,5-31,6%

Ernstige bijwerkingen, door de commissie eerder gedefinieerd als overlijden, ernstige neurologische verschijnselen of blijvende lichamelijke gevolgen zijn zeer zeldzaam, zo blijkt uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance. Ernstige ziektebeelden na vaccinatie blijken zelden of nooit veroorzaakt te zijn door de vaccinatie.^{92,93,86,32,87,90,94} Ook de EPARs van hepatitis B-vaccins duiden erop dat bij ernstige aandoeningen die na vaccinatie optreden, slechts sporadisch een verband met vaccinatie gelegd kan worden.^{95,96}

Gelijktijdig gebruik van separate vaccins tegen hepatitis B, tegen infecties veroorzaakt door pneumokokken of door meningokokken C lijkt geen nadelige gevolgen te hebben voor de veiligheid, evenmin als het gebruik van combinatievaccins tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio, invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B. Bijwerkingen kwamen niet vaker voor dan bij afzonderlijk gebruik van de vaccins.^{31-33,87}

7.3 Veiligheid van hepatitis B-vaccinatie bij prepubers

Voor vaccinatie van prepubers wordt doorgaans gebruik gemaakt van separate hepatitis B-vaccins. Ook bij prepubers zijn de bijwerkingen die zich voordoen over het algemeen mild en voorbijgaand. In circa 3 procent van de gevaccineerde prepubers kwamen dergelijke bijwerkingen voor: onder andere pijn op de injectieplaats, uitslag en weefselverharding. In de beschikbare onderzoeken werd geen enkele ernstige aandoening veroorzaakt door vaccinatie gerapporteerd.⁹⁷⁻⁹⁹

Bij vaccinatie van prepubers, met name meisjes, is gelijktijdige toediening met vaccinatie tegen baarmoederhalskanker een optie. Er is onderzoek gedaan naar gelijktijdig gebruik van Gardasil (Sanofi Pasteur MSD) en Recombivax HB (Merck, identiek aan HBvaxPRO dat in Europa op de markt gebracht wordt). In een onderzoek onder 1 871 vrouwen van 16 tot 23 jaar kwamen in een follow-upperiode van zeven maanden geen ernstige bijwerkingen voor en was het bijwerkingenpatroon gelijk aan dat bij afzonderlijk gebruik van de vaccins.^{37,38} Voor Cervarix (GSK) zijn dergelijke gegevens nog niet bekend.

7.4 Hepatitis B-vaccinatie en risico op multiple sclerose

In 2004 verscheen een publicatie van Hernán en medewerkers in het wetenschappelijk tijdschrift *Neurology* waarin een statistisch significant verband werd gerapporteerd tussen vaccinatie met recombinant hepatitis B-vaccin en het optreden van multiple sclerose (MS).¹⁰⁰ Het betrof een onderzoek onder volwassenen, waarbij de gegevens waren verkregen uit de General Practice Research Database

(GPRD). Deze gecomputeriseerde database bevat geanonimiseerde medische informatie uit de eerstelijns gezondheidszorg in het Verenigd Koninkrijk.

Vooraf in Frankrijk circuleerden al langer geruchten over een mogelijk verband tussen vaccinatie tegen hepatitis B en MS. Naar het verband zijn verscheidene onderzoeken uitgevoerd. In een eerder advies, in 2001, heeft de Gezondheidsraad na beoordeling van de toen beschikbare wetenschappelijke literatuur geconcludeerd dat er voor een oorzakelijk verband geen aanwijzingen waren.¹

Het onderzoek van Hernán is goed opgezet, beter dan veel eerdere onderzoeken. Daarom heeft de commissie een nieuwe beoordeling uitgevoerd van het eventuele verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS, en van de implicaties voor vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B. Deze beoordeling is als bijlage bijgevoegd (bijlage C).

Opzet en uitvoering van het onderzoek

De commissie heeft de bewijskracht van het onderzoek van Hernán beoordeeld. Op grond daarvan concludeert zij dat het niet aannemelijk is dat de bevindingen verklaard kunnen worden door tekortkomingen in opzet of uitvoering van het onderzoek. Het gaat hier echter om een observationeel onderzoek dat als zodanig niet bewijzend is voor een oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS omdat niet elke mogelijkheid voor epidemiologische vertekening kan worden weggenomen.

Gepoold onderzoek

Om het onderzoek van Hernán en medewerkers beter te kunnen vergelijken met de resultaten van andere beschikbare onderzoeken heeft de Gezondheidsraad een systematisch overzicht van het verrichte epidemiologische onderzoek naar het verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS laten maken. Dit systematisch overzicht is als bijlage D toegevoegd. Het gepoolde onderzoek levert geen aanwijzingen voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS.

Plausibiliteit van een oorzakelijk verband

De commissie heeft zich afgevraagd of er een plausibele verklaring gegeven kan worden voor een eventueel oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en het later optreden van multipale sclerose. In de wetenschappelijke literatuur is aangedragen dat er identieke aminozuurvolgordes voorkomen in een enzym van

het hepatitis B-virus, het Hepatitis B-viruspolymerase (HB-pol), en de myelinesechede van zenuwen. Het is denkbaar dat een dergelijke overeenkomst (*molecular mimicry*) bij daarvoor gevoelige personen een autoimmuuniteitsproces zou kunnen induceren.

Het HB-pol maakt echter geen onderdeel uit van het recombinantvaccin; het zou er hooguit in de vorm van minieme verontreiniging in voor kunnen komen. Daarom is het erg onwaarschijnlijk dat het vaccin een autoimmuuniteitsreactie op zou wekken. HB-pol maakt wél onderdeel uit van het hepatitis B-virus zelf. Het wordt in relatief hoge concentraties aangetroffen bij personen met een actieve HBV-infectie. In een land als het Verenigd Koninkrijk (maar ook Nederland) worden juist diegenen gevaccineerd die een hoger risico lopen op infectie. Gevaccineerde personen hebben dus een grotere kans om met het virus in aanraking te komen en geïnfecteerd te zijn. Het door Hernán gevonden statistische verband tussen vaccinatie en MS zou daardoor verklaard kunnen worden. Dat verband zou dan in feite staan voor een verband tussen infectie met het hepatitis B-virus en MS. Het schijnverband met vaccinatie zou tot stand komen doordat, zoals gezegd, juist personen die risico lopen op infectie met het hepatitis B-virus gevaccineerd worden (*confounding by indication*).

Naar het oordeel van de commissie vormt *molecular mimicry* geen logische oorzakelijke verklaring voor een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. Het vormt wel een mogelijke alternatieve verklaring voor de bevindingen van Hernán en medewerkers.

Vervolgonderzoek

Nog tijdens de beoordeling van het onderzoek van Hernán kwam een publicatie beschikbaar van een soortgelijk onderzoek bij kinderen. Dat onderzoek werd naar aanleiding van het onderzoek van Hernán uitgevoerd door Mikaeloff en medewerkers in Frankrijk. Net als bij Hernán gaat het om patiënt-controleonderzoek, waarbij de voorgeschiedenis van vaccinatie vergeleken wordt bij 143 MS-patiënten en 1 122 controlepersonen zonder deze aandoening. Anders dan in het onderzoek van Hernán ging het in het onderzoek in Frankrijk om kinderen jonger dan zestien jaar. MS-patiënten werden geselecteerd uit het KIDSEP-cohort*, waarin de meeste Franse kinderen worden gevolgd bij wie voor het eerst de diagnose MS gesteld wordt. Controlekinderen kwamen voort uit een aselecte steekproef uit de algemene bevolking en werden gematcht op leeftijd, geslacht en woonplaats.

* Kid Sclérose en Plaques

Ook Mikaeloff en medewerkers zijn uitgegaan van patiënten met een volgens objectieve criteria vastgestelde diagnose van MS. Net als in het onderzoek van Hernán baseerden de onderzoekers de gegevens over blootstelling (aan vaccinatie) op van tevoren verzamelde bronnen, in dit geval vaccinatieboekjes. De statistische analyse van de gegevens kwam grotendeels overeen met die zoals gevolgd door Hernán. In geen van de analyses werd een aanwijzing voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS gevonden.¹⁰¹

Een verschilpunt van het onderzoek van Mikaeloff vergeleken met dat van Hernán is dat het verricht is bij kinderen. Anders dan de deelnemers in het onderzoek van Hernán maakten de deelnemers in het onderzoek van Mikaeloff geen onderdeel uit van een risicogroep voor HBV-infectie. Het risico van *confounding by indication* is in het onderzoek van Mikaeloff dan ook waarschijnlijk veel kleiner dan in het onderzoek van Hernán. Dat zou kunnen verklaren waarom hier geen samenhang gevonden is en bij Hernán wel een (schijn)verband gezien werd.

Recent hebben Mikaeloff en medewerkers in hetzelfde cohort van kinderen met MS en controlepersonen een vervolgonderzoek uitgevoerd. Daarbij werd *overall* vanzelfsprekend evenmin een samenhang tussen vaccinatie en MS gevonden. Als de analyse echter beperkt werd tot kinderen die trouw alle kindervaccinaties hadden ontvangen, gedefinieerd als ten minste een dosis BCG-vaccin (Bacille Calmette- Guérin, tegen tuberculose), een dosis BMR-vaccin (tegen bof, mazelen en rode hond) en vier doses DTP-vaccin, werd wel een net significante samenhang gevonden met één specifiek hepatitis B-vaccin.

In dit onderzoek zijn echter diverse subgroepanalyses verricht en de waarschijnlijkheid dat een gevonden samenhang dan op toeval berust is aanzienlijk.¹⁰²

Oordeel van de commissie

Naar het oordeel van de commissie wordt het eerste onderzoek van Mikaeloff en medewerkers gekenmerkt door dezelfde zorgvuldige opzet en analyse als dat van Hernán. Een voordeel is dat het onderzoek is verricht bij kinderen. Uit dit onderzoek komen geen aanwijzingen naar voren voor een verband tussen vaccinatie met recombinant hepatitis B-vaccin en MS. De bevinding in het tweede onderzoek van Mikaeloff betreft waarschijnlijk een toevalsbevinding. Op grond van alle beschikbare gegevens concludeert de commissie dat een verband tussen vaccinatie met het recombinant hepatitis B-vaccin en MS onwaarschijnlijk is.

7.5 Conclusie

Hepatitis B-vaccinatie veilig voor risicogroepenbenadering en algemene vaccinatie

De veiligheid van vaccins die gebruikt worden in het RVP is van groot belang. De beschikbare gegevens over de bijwerkingen van hepatitis B-vaccinatie, na jarenlange ervaring met de vaccins, laten zien dat vaccinatie tegen hepatitis B veilig is. De frequentie van bijwerkingen is gering. Bijwerkingen die zich voordoen zijn vrijwel altijd mild en van voorbijgaande aard. Bijwerkingen doen geen afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst.

Op grond van analyse van alle beschikbare gegevens concludeert de commissie dat een verband tussen vaccinatie met het recombinant hepatitis B-vaccin en MS onwaarschijnlijk is. De commissie concludeert dat vaccinatie tegen hepatitis B veilig is als het gaat om personen met een verhoogd risico op HBV-infectie, zoals kinderen van moeders die virusdraagster zijn, kinderen van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit landen waar hepatitis B veel voorkomt en personen uit gedragsgebonden risicogroepen. Het veiligheidsprofiel vormt naar het oordeel van de commissie ook geen belemmering voor vaccinatie van alle zuigelingen of alle prepubers tegen hepatitis B in het kader van eventuele algemene vaccinatie. Ook dan is vaccinatie tegen hepatitis B veilig.

Aanvaardbaarheid van vaccinatie

De aanvaardbaarheid van een vaccinatie is ook van groot belang voor het welslagen van een specifiek vaccinatieprogramma. Met de criteria voor aanvaardbaarheid wordt getoetst of de ondervonden last van vaccinatie voor een individu in redelijke verhouding staat tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel. De verhouding tussen last en gezondheidswinst wordt apart beoordeeld voor de afzonderlijke vaccinatie (criterium vier) en voor het totale vaccinatieprogramma inclusief de te beoordelen vaccinatie (criterium vijf).

Onder aanvaardbaarheid valt allereerst het punt van de belasting. De meest zichtbare effecten van de vaccinatie zijn de ongemakken die ermee gepaard gaan zoals priklast en het aantal prikken. Die ongemakken zijn op zich klein maar het feit dat ze zich voordoen bij veel kinderen verleent ze echter extra belang. Het streven is dan ook om deze belasting zo gering mogelijk te laten zijn.

Op grond van het criterium 'aanvaardbaarheid binnen het totale vaccinatieprogramma' stelde de Gezondheidsraad eerder onder normale omstandigheden vast te willen houden aan een maximum van twee injecties per sessie. Dat is niet alleen van belang voor de betrokken kinderen en hun ouders. Het is ook belangrijk om de bereidheid tot deelname aan het RVP zo groot mogelijk te houden, om op die manier een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad te bereiken. Dit maximum van twee prikken per keer is gebaseerd op *expert opinion* en signalen uit het veld. Er zijn weinig wetenschappelijke gegevens om dit oordeel te onderbouwen (of te weerleggen).

Een ander punt is de rechtvaardigheid van de verdeling over bepaalde groepen. Problemen daarmee zouden zich voordoen als de lasten van vaccinatie systematisch toevallen aan de ene groep en de baten steeds voor een andere groep zijn.

8.1 Aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen hepatitis B als zodanig

8.1.1 In risicogroepen

Momenteel omvat vaccinatie tegen hepatitis B de groepen zoals genoemd in hoofdstuk 2 waarin de opzet van het vaccinatieprogramma tegen hepatitis B wordt besproken. Vanwege het verhoogde infectierisico is de te behalen gezondheidswinst in deze groepen hoog. Voor bijna alle personen in deze risicogroepen vormt de vaccinatie een extra priklast naast het standaard RVP. Echter, de belasting komt neer op driemaal één prik per sessie en de belasting staat naar het oordeel van de commissie zeker in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst.

Bij zuigelingen waarvan ten minste één ouder afkomstig is uit een land waar hepatitis B relatief veel voorkomt en kinderen met het syndroom van Down is er geen sprake van extra priklast. Bij deze kinderen wordt momenteel immers gebruikt gemaakt van een DKTPHibHepB-combinatievaccin. Dat is, met uitzondering van de prik direct na de geboorte, ook het geval bij kinderen van draagsters. Ook dat is geen probleem, want het belang van vaccinatie is hier nog veel groter.

8.1.2 Bij algemene vaccinatie

In Nederland is, net als in een aantal andere Noordwest-Europese landen, tot nog toe gekozen voor gerichte vaccinatie van personen uit risicogroepen. Als daarmee effectieve preventie van hepatitis B mogelijk is, verdient een dergelijke gerichte benadering de voorkeur. Het doel van de gerichte benadering is die groepen te beschermen voor wie bescherming het meest urgent is en tegelijkertijd het aantal mensen dat vaccinatie ontvangt terwijl daarvoor geen directe noodzaak bestaat, zoveel mogelijk te beperken. Als dat doel inderdaad bereikt wordt, kan gerichte benadering een belangrijke bijdrage leveren aan behoud en vergroting van het draagvlak voor publieke vaccinatie.

Het is echter belangrijk na te gaan of het doel bereikt wordt. Uit de gegevens in hoofdstuk 6 is gebleken dat het bereik in sommige risicogroepen te wensen overlaat. Ook komt uit modelanalyses waarin de effectiviteit van de risicogroe-

penbenadering en algemene vaccinatie met elkaar vergeleken worden (in hoofdstuk 9), de suggestie naar voren dat met algemene vaccinatie een belangrijke extra gezondheidswinst in de bevolking als geheel bereikt kan worden. Blijkbaar worden de groepen voor wie bescherming urgent is met algemene vaccinatie beter bereikt.

Bij beoordeling van de aanvaardbaarheid van algemene vaccinatie wordt een onderscheid gemaakt naar de leeftijd waarop de vaccinatie wordt toegediend: bij zuigelingen of prepubers. De beoordeling berust op een weging van enerzijds de belasting en anderzijds het belang, individueel en collectief.

Het individuele belang van vaccinatie is, met uitzondering van de risicogroepen onder zuigelingen die nu al gevaccineerd worden, op de zuigelingenleeftijd nog niet te beoordelen in termen van potentieel risicogedrag. Bij later gedragsgebonden risico is het individuele belang natuurlijk evident, maar in de algemene bevolking is dat niet zo. Toch is het individuele risico niet eenvoudig in te schatten aan de hand van risicofactoren: het blijkt dat bij ongeveer een kwart van de gevallen van acute hepatitis B in Nederland geen van de bekende risicofactoren gerapporteerd wordt.

Bij het collectieve belang weegt mee dat met algemene vaccinatie waarschijnlijk, zoals eerder vermeld, een belangrijke extra gezondheidswinst in de bevolking als geheel bereikt kan worden. Daarvoor zullen ook kinderen gevaccineerd worden die niet direct risico lopen. Bij vaccinatie op de zuigelingenleeftijd is er geen sprake van extra prikbelasting wanneer gebruik gemaakt wordt van een DKTPHibHepB-combinatievaccin. De prikbelasting blijft dan op maximaal twee prikken per contactmoment.

Vanwege het ontbreken van extra prikbelasting en het collectieve belang acht de commissie algemene vaccinatie op de zuigelingenleeftijd aanvaardbaar.

Het is ook mogelijk te vaccineren op 0, 1 en 6 maanden met een separaat vaccin. Dit leidt echter tot extra priklast en 3 extra contactmomenten binnen het RVP. Dit scenario acht de commissie niet aanvaardbaar.

Bij vaccinatie van prepubers gelden soortgelijke overwegingen. Ook dan kan met algemene vaccinatie waarschijnlijk substantiële extra gezondheidswinst geboekt worden.

In het RVP vindt er op dit moment geen vaccinatie plaats van prepubers. De laatste RVP-vaccinaties, tegen DTP en BMR, worden op negenjarige leeftijd gegeven. Dit betekent dat er twee of drie extra contactmomenten moeten worden ingevoerd. In tegenstelling tot de zojuist beschreven situatie bij vaccinatie van zuigelingen, zijn hier dus wel extra prikken nodig.

Risico's op HBV-infectie doen zich in het algemeen pas voor vanaf de puberteit. Algemene vaccinatie van prepubers heeft dus als voordeel dat de vaccinatie

gegeven wordt op een leeftijd die dichterbij de leeftijd waarop de meeste risico's van HBV-infectie zich in de algemene bevolking in Nederland voordoen.

Vaccinatie op die leeftijd heeft nog een potentieel voordeel. Er bestaat immers nog enige onzekerheid over de bescherming na vaccinatie tegen hepatitis B op de lange termijn. Door vaccinatie kort voor de leeftijd waarop de risico's van HBV-infecties zich over het algemeen voordoen, wordt mogelijk een langere effectieve bescherming bereikt. Vanwege de beperkte extra belasting en het collectieve belang acht de commissie ook algemene vaccinatie van prepubers aanvaardbaar.

8.2 Aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen hepatitis B binnen het RVP

8.2.1 *In risicogroepen*

Vaccinatie tegen hepatitis B in risicogroepen is grotendeel georganiseerd in separate programma's. Daarbij is er dus geen sprake van potentiële conflicten met andere vaccinaties binnen het RVP.

Daar waar de organisatie deel uitmaakt van het RVP, wordt gebruik gemaakt van het DKTPHibHepB-combinatievaccin. Dit is het geval bij de vaccinatie van zuigelingen waarvan ten minste één ouder afkomstig is uit een land waar hepatitis B relatief veel voorkomt, kinderen met het syndroom van Down en zuigelingen van draagsters. Ook daar vormt de aanvaardbaarheid binnen het RVP dus geen belemmering.

8.2.2 *Bij algemene vaccinatie*

Bij algemene vaccinatie van zuigelingen kan de priklast hetzelfde blijven wanneer gebruik gemaakt wordt van een DKTPHibHepB-combinatievaccin. De priklast blijft dan op twee prikken per vaccinatiemoment. Er is dan dus geen sprake van potentiële conflicten met andere vaccinaties binnen het RVP. De commissie ziet dan ook geen belemmering voor algemene vaccinatie van zuigelingen tegen hepatitis B vanuit het perspectief van de aanvaardbaarheid binnen het RVP. Het 0,1 en 6 maanden schema met gebruik van een separaat vaccin geeft weliswaar geen conflict met andere vaccinaties binnen het RVP maar een dergelijk programma vereist de opzet van drie extra contactmomenten en zorgt voor extra priklast. De commissie acht dit niet aanvaardbaar.

Bij vaccinatie van prepubers bestaat er evenmin een potentieel conflict met andere vaccinaties van het RVP. Op die leeftijd worden op dit moment immers nog geen andere vaccinaties toegediend.

Onlangs heeft de Gezondheidsraad voor meisjes een positief advies gegeven over opname van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker in het RVP.¹⁰³ Aanbevolen werd de algemene vaccinatie in te voeren bij meisjes op twaalfjarige leeftijd. In 2009 zal deze vaccinatie van twaalfjarige meisjes in het RVP worden opgenomen. Als algemene vaccinatie van prepubers tegen hepatitis B zou worden ingevoerd, verdient het aanbeveling beide vaccinaties gelijktijdig uit te voeren. Daardoor kan het aantal vaccinatiemomenten beperkt blijven. Bij prepubers omvat een complete vaccinatierreeks tegen hepatitis B twee of drie prikken. Een vaccinatierreeks tegen baarmoederhalskanker omvat drie injecties.

Als besloten zou worden naast vaccinatie tegen baarmoederhalskanker ook vaccinatie tegen hepatitis B in te voeren, ontvangen de jongens één injectie en de meisjes twee injecties per vaccinatiemoment. De commissie ziet dan ook geen belemmering voor algemene vaccinatie van prepubers tegen hepatitis B vanuit het perspectief van de aanvaardbaarheid binnen het RVP.

8.3 Met algemene vaccinatie betere bescherming in de gehele bevolking, ook in risicogroepen

In een collectief programma als het RVP ligt de nadruk op collectieve bescherming. In het geval van vaccinatie tegen hepatitis B komt bescherming van het individu minder prominent naar voren vanwege het in het algemeen relatief kleine risico op besmetting. De commissie wijst erop dat met algemene vaccinatie niet alleen de personen worden beschermd die nu buiten de bekende risicogroepen vallen, maar ook uiteindelijk personen uit een belangrijke risicogroep waar het bereik, ondanks vele inspanningen, nog ontoereikend is, die van homoseksuele mannen. De incidentie ligt in deze groep hoger dan in de algemene bevolking. Bescherming dient ook hier een collectief belang, want het is op voorhand niet mogelijk om te bepalen wie tot deze risicogroep gaat behoren. Ook aan het gegeven dat een kwart van de aangegeven gevallen van acute hepatitis B niet aan een bekende risicofactor kan worden toegeschreven ontleent de commissie een argument voor algemene vaccinatie. Ten minste een deel van personen uit deze groep zal door een risicogroepenbeleid immers niet bereikt worden.

8.4 Conclusie

In het kader van aanvaardbaarheid van vaccinatie verdient een risicogroepenbenadering de voorkeur, mits effectief

In Nederland is, net als in een aantal andere Noordwest-Europese landen, tot nog toe gekozen voor gerichte vaccinatie van risicogroepen. Als daarmee effectieve preventie van hepatitis B mogelijk is, verdient een dergelijke gerichte benadering, in het kader van aanvaardbaarheid, de voorkeur. Het doel van de gerichte benadering is die groepen te beschermen voor wie bescherming het meest urgent is en tegelijkertijd het aantal mensen dat vaccinatie ontvangt terwijl daarvoor geen directe noodzaak bestaat, zoveel mogelijk te beperken. Als dat doel inderdaad bereikt wordt, kan gerichte benadering een belangrijke bijdrage leveren aan behoud en vergroting van het draagvlak voor publieke vaccinatie.

Collectief belang gediend bij algemene vaccinatie

Uit modelanalyses (zie hoofdstuk 9) waarin de effectiviteit van de risicogroepenbenadering en algemene vaccinatie met elkaar vergeleken worden, komt naar voren dat met algemene vaccinatie een belangrijke extra gezondheidswinst in de bevolking als geheel bereikt kan worden. Verwacht wordt dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is met algemene vaccinatie beter bereikt worden.

Algemene vaccinatie tegen hepatitis B is, op de zuigelingenleeftijd, mogelijk door gebruik te maken van een combinatievaccin. Daardoor is het mogelijk algemene vaccinatie in te voeren zonder extra injectie voor de deelnemers van het RVP.

Vanwege het ontbreken van extra prikbelasting en gezien het collectieve belang acht de commissie algemene vaccinatie van zuigelingen tegen hepatitis B, bij gebruik van een combinatievaccin, aanvaardbaar.

Vaccinatie van prepubers vormt een eventueel alternatief voor algemene vaccinatie van zuigelingen. Dan zijn wel extra injecties en nieuwe prikmomenten nodig. De belasting daarvan is echter beperkt en naar het oordeel van de commissie aanvaardbaar.

Algemene vaccinatie aanvaardbaar binnen het RVP

Een belangrijke overweging is beperking van de belasting voor deelnemers aan het RVP. Bij algemene vaccinatie van zuigelingen kan de priklast hetzelfde blijven wanneer gebruik gemaakt wordt van een DKTPHibHepB-combinatievaccin. De priklast blijft dan op twee prikken per vaccinatiemoment. Er is in dat geval dus geen sprake van potentiële conflicten met andere vaccinaties van het RVP.

De commissie ziet dan ook geen belemmering voor algemene vaccinatie van zuigelingen tegen hepatitis B vanuit het perspectief van de aanvaardbaarheid binnen het RVP, als gebruik gemaakt wordt van een DKTPHibHepB-combinatievaccin.

De commissie ziet evenmin belemmering voor eventuele algemene vaccinatie van prepubers tegen hepatitis B vanuit het perspectief van de aanvaardbaarheid binnen het RVP.

Indien gekozen wordt voor algemene vaccinatie van prepubers, raadt de commissie aan de vaccinatie, voor meisjes, gelijktijdig uit te voeren met de vaccinatie tegen baarmoederhalskanker, waartoe de Gezondheidsraad onlangs adviseerde.

Doelmatigheid van vaccinatie

De beoordeling van criterium zes omvat de toetsing van vaccinatie tegen hepatitis B aan verwachte gezondheidseffecten, kosten, en opbrengsten. Hiervoor zijn modellen ontwikkeld die gegevens combineren over de epidemiologie, de ziektelast en sterfte door hepatitis B, de behandeling en de werkzaamheid/effectiviteit van vaccinatie tegen hepatitis B en ten slotte de kosten van vaccinatie. Opname van algemene vaccinatie van zuigelingen of prepubers in het RVP wordt vergeleken met de situatie zoals die nu is: uitsluitend vaccinatie van personen uit risicogroepen. De invloed van interventiestrategieën wordt uitgedrukt in het aantal *Quality Adjusted Life Years* (QALY's) dat een strategie zou kunnen opleveren en wat deze kosten ten opzichte van de voorgaande situatie (geen interventie of een andere interventiestrategie). Door de effecten van interventies uit te drukken in QALY's wordt, tot op zekere hoogte, onderlinge vergelijking tussen verschillende interventies mogelijk. In Nederland wordt een preventief programma vaak als kosteneffectief beschouwd, wanneer de kosten onder de 20.000 euro per gewonnen QALY liggen.

9.1 Modelleren van verschillende vaccinatiestrategieën

Eerdere modelleringen

Ter ondersteuning van het advies 'Algemene vaccinatie tegen hepatitis B' van de Gezondheidsraad uit 2001 heeft het RIVM een economische evaluatie gedaan.¹

Uit die analyses bleek dat de preventie van een relatief klein aantal gevallen van dragerschap bij kinderen die contact hebben met virusdragers van doorslaggevend belang was bij de afweging of vaccinatie van nog niet besmette kinderen met verhoogd risico op HBV infectie doelmatig is.¹ Met name komt deze grote invloed voort uit de jonge leeftijd waarop deze kinderen geïnfecteerd worden, het relatief grote aantal dat als gevolg daarvan dragerschap ontwikkelt en de grote individuele en maatschappelijk kosten die dragerschap van het hepatitis B-virus met zich mee brengt. Bij ongeveer 90 procent van HBV-geïnfecteerde pasgeborenen ontwikkelt zich dragerschap. De kans op dragerschap wordt kleiner naarmate men ouder wordt (tabel 3 in paragraaf 3.2). In de analyse was de kosteneffectiviteitsverhouding (KEV) afhankelijk van de hoogte van de disconteringsvoet (afwaardering), de prijs van het vaccin en de prevalentie van dragerschap onder immigranten.

Toevoegingen aan het model

Sinds het RIVM-rapport uit 2000 is het model uitgebreid.⁷ Zo is horizontale transmissie opgenomen als derde transmissieroute naast verticale- en seksuele transmissie. In het huidige model zijn nieuwe schattingen voor de prevalentie bij de migrantenpopulatie opgenomen. Ook zijn 'kwaliteit van leven-schattingen' geïntroduceerd in het model om berekening van QALY's mogelijk te maken. De daling van de vaccinprijs heeft een gunstig effect gehad op de kosteneffectiviteitsverhouding. Daarnaast is de disconteringsvoet voor gezondheidseffecten aangepast. Deze is nu, volgens huidige Nederlandse richtlijnen, op 1,5 procent vastgesteld, terwijl bij eerdere berekeningen van 4 procent werd uitgegaan.¹⁰⁴ Deze disconteringsvoet is gehanteerd bij alle gepresenteerde gegevens in dit hoofdstuk. In de meest recente analyse is de kosteneffectiviteitsverhouding van verschillende risicogroepenbenaderingen vergeleken met mogelijke algemene vaccinatiescenario's. Aanvullende berekeningen zijn uitgevoerd om de effecten en kosten te berekenen van een inhaalvaccinatie onder twaalfjarigen, naast algemene vaccinatie van zuigelingen.

Modelopbouw en onzekerheden

In het gebruikte dynamische transmissiemodel is de modelpopulatie gestructureerd volgens geslacht (man, vrouw), leeftijd (tussen nul en 60 jaar; er is aangenomen dat er na een leeftijd van 60 jaar geen overdracht van HBV meer plaatsvindt) en seksuele activiteit (zes activiteitsklassen).^{105,106} Voor meer informatie inzake de opbouw van het gebruikte model en de daarin gebruikte param-

ters wordt doorverwezen naar een bijlage in een recente publicatie betreffende deze modellering.¹⁰⁶

Er is aangenomen dat de man/vrouw-ratio één op één is. Ook is aangenomen dat het aantal geboorten gelijk is aan het aantal sterfgevallen zodat de grootte van de modelpopulatie constant is. Personen komen na de geboorte terecht in een seksuele activiteitsklasse en blijven daar hun gehele leven. De leeftijd waarop personen in de modelpopulatie seksueel actief worden is vijftien jaar en voor elke seksuele activiteitsklasse is er een gegeven mate van seksuele activiteit, gedefinieerd als de mate van partnerwisseling.

De omvang van de zes seksuele activiteitsklassen in de bevolking reflecteert geobserveerde patronen van frequentie van partnerwisselingen; grote groepen hebben relatief weinig nieuwe sekspartners en kleine groepen hebben veel nieuwe sekspartners. De heteroseksuele en homoseksuele populatie zijn onafhankelijk van elkaar gemodelleerd: de twee groepen hebben geen seksuele interactie met elkaar. Een belangrijk verschil tussen het model voor homoseksuelen en heteroseksuelen zit in de parameterwaarden die de mate van seksuele activiteit omschrijven.¹⁰⁶

De simulaties zijn uitgevoerd voor een looptijd van 50 jaar en daarbij is aangenomen dat de bescherming na vaccinatie levenslang is.

Het natuurlijk beloop van een hepatitis B-infectie is gemodelleerd met een leeftijdsspecifiek Markov-model. De kans om drager te worden na infectie is leeftijdsafhankelijk. Een net geïnfecteerd persoon kan na een symptomatische of asymptomatische fase immuun worden of drager worden van het virus. Bij dragers wordt een onderscheid gemaakt tussen dragers met en zonder actieve virale replicatie. De kansen om langetermijngevolgen van hepatitis B te krijgen, zoals gecompenseerde en gedecompenseerde levercirrose en leverkanker, zijn afhankelijk van het al dan niet hebben van virale replicatie. De aantallen voorkomen sterfgevallen zijn gecorrigeerd voor doodsoorzaken met andere oorzaak dan hepatitis B. Sterfteoorzaken door hepatitis B omvatten acute fulminante hepatitis B, gecompenseerde cirrose, gedecompenseerde cirrose en leverkanker.*

In het model kunnen personen op drie manieren besmet raken: door seksueel contact, overdracht van moeder op kind rond de geboorte (verticale overdracht) en door huiselijk contact van dragers naar kinderen (horizontale overdracht). Geïnfecteerde personen gaan door de volgende stadia: een latente fase waarin de persoon nog niet besmettelijk is, een acute fase waarin er wel sprake is van besmettelijkheid en daarna een fase waarin de betreffende persoon ofwel virus-

* A. de Wit, M. Kretzschmar (RIVM), schriftelijke mededeling, 2008.

drager of immuun wordt. Door vaccinatie kan een persoon in de gevaccineerde klasse komen.

In eerdere analyses werd gebruikt gemaakt van prevalentiegegevens uit het PIENTER onderzoek: een prevalentie van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), ofwel dragerschap, in de algemene bevolking van 0,2 procent.¹⁰⁷ In dit onderzoek waren migranten en personen uit risicogroepen echter ondervertegenwoordigd, zodat deze prevalentie waarschijnlijk een onderschatting vormt.

In de modellering is daarom voor een andere benadering gekozen. Om de prevalentie van dragerschap in de algemene bevolking te benaderen is ervoor gekozen om drie epidemiologische scenario's door te rekenen, gebaseerd op literatuurgegevens over de prevalentie van dragerschap onder migranten in het land van herkomst en recente Nederlandse statistieken betreffende migratie uit verschillende landen van herkomst. Op grond daarvan werd de prevalentie van dragerschap onder migranten geschat op 2,15 procent in het laagste scenario, 3,47 procent in het middelste en 4,70 procent in het hoogste scenario.¹⁰⁶ Omdat ook de allochtone populatie proportioneel verdeeld is over de zes seksuele activiteitsklassen, en verreweg het grootste deel van de populatie relatief weinig wisselt van sekspartner, is het effect van de aanname inzake prevalentie op de kosten-effectiviteitsverhouding naar verwachting echter niet groot.

In het lage scenario wordt de prevalentie van dragerschap in de algemene bevolking in Nederland geschat op 0,26 procent, in het middelste scenario op 0,42 procent en in het hoge scenario op 0,56 procent. De geschatte incidentie van nieuwe hepatitis B-infecties komt dan respectievelijk op 18 per 100 000, 27 per 100 000 en 34 per 100 000 personen in de uitgangssituatie, dus voordat enige vorm van preventief beleid via vaccinatie is ingezet behalve de screening van zwangere vrouwen en de vaccinatie van zuigelingen van HBV-draagsters. De incidentie van nieuwe hepatitis B-infecties ligt door reeds ingezet vaccinatiebeleid gericht op risicogroepen lager dan de vorig genoemde 18 tot 34 per 100 000 personen. Echter, de prevalentie van dragerschap in het baselinescenario ligt daarmee duidelijk hoger dan in eerdere berekeningen werd aangenomen. Een recente publicatie rapporteerde een geschatte prevalentie van dragerschap in de Nederlandse bevolking tussen de 0,36 en 0,55 procent.¹⁰⁸ In deze schatting zijn alle risicogroepen meegenomen.

De door het model berekende incidentie van nieuwe HBV-infecties is aanmerkelijk hoger dan de incidentie van acute hepatitis B uit aangiftegegevens (zie hoofdstuk 5, paragraaf 5.1) die rond de 1.4 per 100 000 personen ligt. Mogelijk komt dit door (onder andere) de volgende factoren: De fractie klinische infecties bij kinderen is slechts 10 procent. Deze loopt op tot 33 procent bij ouderen. Personen met een milde klinische infectie met aspecifieke symptomen zullen geen

toenadering tot de gezondheidszorg zoeken. Ten slotte worden ook niet alle gediagnosticeerde infecties gerapporteerd. Dit zorgt voor aanzienlijke onderrapportage in de aangiftegegevens.¹⁰⁶

De resultaten van de analyse betreffende incidentie en prevalentie zijn weergegeven, uitgaande van het middelste scenario waarin een prevalentie van 0,42 procent is gehanteerd. De kosteneffectiviteitsverhouding is voor alle drie prevalentiescenario's weergegeven.

In het model gaan de onderzoekers ervan uit dat de allochtone populatie volledig mengt met de autochtone populatie. Deze aanname werd bij eerdere advisering door de Gezondheidsraad als onwaarschijnlijk beoordeeld.¹ Gezien de hogere prevalentie van dragerschap onder allochtonen, kan dit een overschatting van het aantal infecties veroorzaken.

Er is onzekerheid in de modellering betreft gegevens inzake horizontale transmissie, kwantitatieve gegevens daarover zijn schaars. Er zijn voor kwantitatieve analyse alleen beperkte gegevens beschikbaar over de wijze van overdracht bij horizontale transmissie en over de contactpatronen. In de huidige modellering is horizontale transmissie opgenomen voor kinderen van nul tot en met veertien jaar. De prevalentie van dragerschap in Nederland is, zoals eerder vermeld, vooral afhankelijk van de prevalentie van dragerschap onder immigranten. Het aantal nieuwe HBV-infecties die zich voordoen onder personen in de leeftijd van nul tot en met veertien jaar is gecorrigeerd voor de (geschatte) onderrapportage door subklinisch verloop van de infectie. Zodoende wordt geschat dat 11 procent van alle nieuwe HBV-infecties in deze leeftijdsgroepen plaatsvindt.¹⁰⁶

De mate van besmettelijkheid is in de modellering opgenomen als de transmissiekans tussen personen wanneer een persoon acuut of chronisch geïnfecteerd is. Er zijn weinig gegevens bekend over de relatie tussen *viral load* en besmettelijkheid. *Viral load* is dan ook niet meegenomen in de modellering.

9.2 Resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse

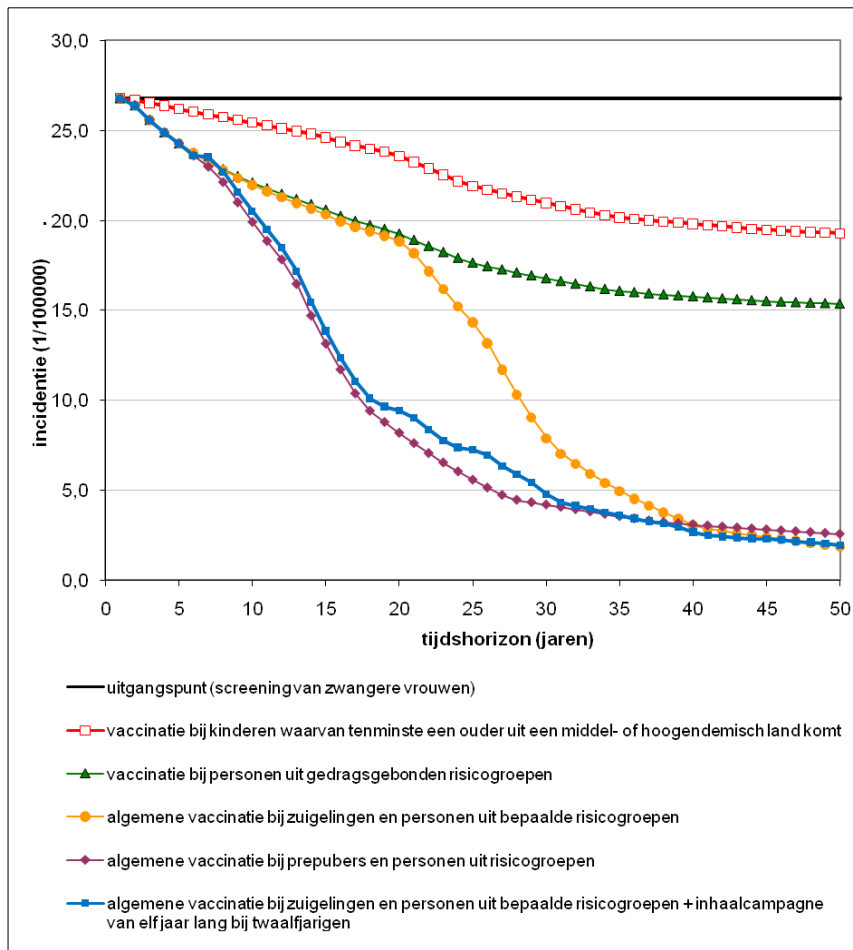
Invloed van verschillende vaccinatiestrategieën op de incidentie van hepatitis B-infecties

In figuur 2 zijn de resultaten van de modellering van verschillende vaccinatiestrategieën weergegeven. De effecten van de vaccinatiestrategieën zijn weergegeven over een tijdshorizon van 50 jaar. Vanuit het uitgangspunt (screening van zwangere vrouwen en vaccinatie van zuigelingen van moeders die drager zijn) zijn de volgende risicogroepsscenario's gemodelleerd: Vaccinatie van zuigelingen

waarvan ten minste een ouder uit een middel- of hoogendemisch land komt en vaccinatie van personen uit volwassen risicogroepen (vanaf 2003).

De vraag die nu centraal staat is of er, bovenop het reeds ingezette vaccinatiebeleid gericht op risicogroepen, additionele winst te behalen valt door het invoeren van algemene vaccinatie van zuigelingen of prepubers. In de modellering starten beide algemene vaccinatiestrategieën dan ook vijf jaar na implementatie van de laatste wijzigingen in het risicogroepenbeleid. Het programma waarbij zuigelingen worden gevaccineerd waarvan ten minste een ouder uit een middel- of hoogendemisch land komt, moet bij algemene vaccinatie van prepubers worden gehandhaafd. Bij algemene vaccinatie van zuigelingen wordt de vaccinatie van deze risicogroep opgenomen in de algemene vaccinatie. Bij beide algemene vaccinatiestrategieën zal de screening van zwangere vrouwen en de vaccinatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders moeten worden doorgezet. Ook de vaccinatie van volwassenen uit risicogroepen moet worden doorgezet, totdat na verloop van 20 à 40 jaar deze groep beschermd is door algemene vaccinatie. In de berekeningen is de vaccinatie van volwassenen uit risicogroepen daarom voor 30 jaar meegenomen. Ten slotte is er bij de toevoeging van algemene vaccinatie bij zuigelingen ook een elf jaar lange inhaalcampagne doorgerekend bij twaalfjarigen.

Met vaccinatie van personen uit risicogroepen is uiteindelijk een reductie van de incidentie te behalen van circa 44 procent resulterend in een incidentie van circa 15 gevallen per 100 000 personen na 50 jaar. Met de algemene vaccinatiestrategieën is uiteindelijk aanzienlijk meer reductie te behalen (ruim 90 procent). De incidentie ligt dan na 50 jaar naar schatting tussen de twee en drie gevallen per 100 000 personen. Er is nog een belangrijk verschil tussen de beide algemene vaccinatiestrategieën. Met algemene vaccinatie van zuigelingen voorkomt men alle gevallen tussen 0 en 12 jaar die anders zouden optreden bij de huidige risicogroepenbenadering en algemene vaccinatie van prepubers. Dit kan men zien in figuur 2 als het incidentieverschil tussen tijdstip vijf en 20 jaar (vanwege de aanname dat personen vanaf hun 15^e levensjaar seksueel actief worden) tussen de vaccinatie van zuigelingen waarvan ten minste een ouder uit een middel- of hoogendemisch land komt en algemene vaccinatie van zuigelingen.



Figuur 2 Effect van verschillende vaccinatiestrategieën op de incidentie van hepatitis B-infecties, weergegeven gedurende 50 jaar. (Bron: RIVM, 2009.)

Uit figuur 2 blijkt dat de incidentie na toevoeging van algemene vaccinatie van prepubers sneller daalt dan wanneer algemene vaccinatie van zuigelingen wordt toegevoegd. Dit komt doordat de meeste infecties in Nederland worden opgedaan door seksueel contact. Bij de algemene vaccinatie van prepubers ziet men dan ook een snelle daling van de incidentie omdat de vaccinatie dicht bij de leeftijd zit waarop personen seksueel actief worden. Bij algemene vaccinatie van zuigelingen zet de daling van de incidentie zich later in, tenzij gedurende elf jaar een inhaalcampagne wordt uitgevoerd bij twaalfjarigen. In dat geval is de afname

van de incidentie vergelijkbaar met die van algemene vaccinatie van prepubers en wordt uiteindelijk de grootste reductie van nieuwe hepatitis B-infecties behaald. Het bereik van de inhaalcampagne is iets lager aangenomen (85 procent) dan die voor algemene vaccinatie in prepubers (90 procent), hierdoor ligt de incidentie bij algemene vaccinatie in prepubers iets lager.

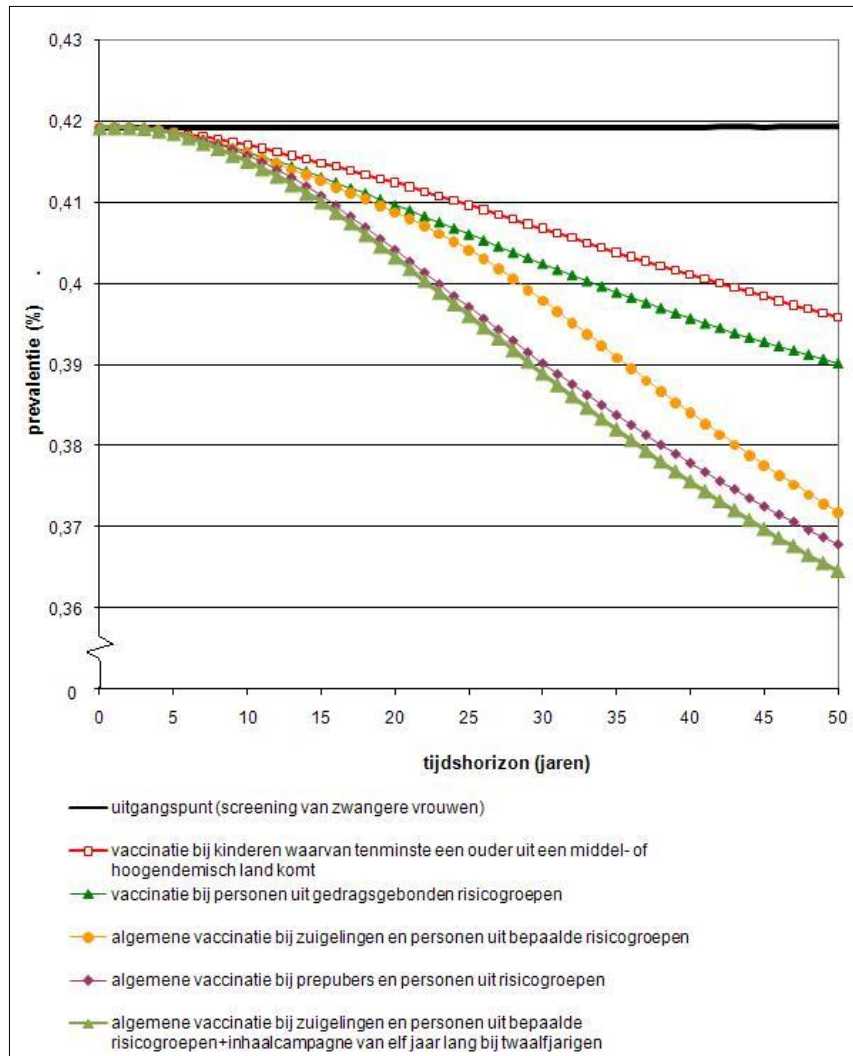
Invloed van verschillende vaccinatiestrategieën op de prevalentie van dragerschap

De effecten van alle vaccinatiestrategieën op de prevalentie van dragerschap zijn relatief klein (figuur 3). Het merendeel van de dragers in Nederland is afkomstig uit midden- en hoogendemische landen, deze zijn alleen te beschermen door vaccinatie in het land van herkomst. Wanneer naast toevoeging van algemene vaccinatie van zuigelingen ook een inhaalcampagne wordt uitgevoerd van elf jaar lang bij twaalfjarigen, dan kan de prevalentie na 50 jaar het meest worden gereduceerd.

Met de voortgang van vaccinaties bij personen uit alle, nu gevaccineerde risicogroepen daalt de prevalentie van dragerschap na 50 jaar met ongeveer 7 procent tot een prevalentie van 0,39 procent. De algemene vaccinatiestrategieën kunnen een reductie bewerkstelligen van circa 12 procent tot een percentage dragerschap van ongeveer 0,37 procent.

Invloed van de vaccinatiestrategieën op het aantal sterfgevallen door hepatitis B

Naast de effecten van de vaccinatiestrategieën op de prevalentie, zijn ook de effecten van de vaccinatiestrategieën op het aantal sterfgevallen relatief klein aangezien het merendeel van de dragers immigranten zijn. Tabel 11 geeft een overzicht van de verwachte aantallen sterfgevallen bij iedere vaccinatiestrategie na 50 jaar modelleringstijd en het totale aantal voorkomen sterfgevallen per strategie. Het verwachte aantal voorkomen sterfgevallen is het verschil tussen het verwachte aantal sterfgevallen bij het uitgangspunt en het verwachte aantal sterfgevallen bij iedere strategie. De aantallen voorkomen sterfgevallen kunnen bij sommige gecombineerde strategieën worden opgeteld. Zo zijn bijvoorbeeld de resultaten van strategie C in aanvulling op strategie A en B. Bij algemene vaccinatie dienen ook sommige risicogroepen gehandhaafd te blijven. In de tabelindex is weergegeven welke strategieën bij elkaar worden opgeteld. In paragraaf 9.1 is beschreven dat in de modellering drie scenario's gebruikt zijn voor de prevalentie van dragerschap onder immigranten. In de tabel zijn alleen de gegevens weergegeven van het middelste prevalentiescenario.



Figuur 3 Effect van verschillende vaccinatiestrategieën op de prevalentie van dragerschap. (Bron: RIVM, 2009.)

Tabel 11 Aantal verwachte sterfgevallen en aantal voorkomen sterfgevallen over 50 jaar per vaccinatiescenario en absolute aantal voorkomen sterfgevallen. (Bron: RIVM, 2008.)

vaccinatiestrategie	Totale aantal verwachte sterfgevallen	Verwachte aantal voorkomen sterfgevallen (absoluut)
A	8 722	uitgangspunt
B	6 232	2 490
C	5 496	3 226
D	4 043	4 679
E	3 811	4 911
F	3 393	5 329

A: Uitgangspunt; screening van zwangere vrouwen en vaccinatie van zuigelingen van draagsters.

B: Vaccinatie van zuigelingen van immigranten uit een middel- of hoogendemisch land, in aanvulling op strategie A.

C: Vaccinatie van personen uit gedragsgebonden risicogroepen, in aanvulling op strategie A en B.

D: Algemene vaccinatie van zuigelingen, in aanvulling op strategie A en C.

E: Algemene vaccinatie van prepubers, in aanvulling op strategie A, B en C.

F: Algemene vaccinatie van zuigelingen, in aanvulling op strategie A en C + een inhaalactie bij twaalfjarigen.

Uit de gegevens in tabel 11 blijkt dat met algemene vaccinatiestrategieën het meeste sterfgevallen voorkomen kunnen worden.

Het verschil in voorkomen aantallen sterfgevallen tussen de beide algemene strategieën (zuigelingen of prepubers) kan verklaard worden door de manier van modelleren. Doordat men hier met alle algemene strategieën begint op tijdstip vijf jaar (vaccinatie van zuigelingen op zuigelingenleeftijd, prepubers op twaalfjarige leeftijd) zullen na 50 jaar met vaccinatie van prepubers meer sterfgevallen voorkomen worden omdat de reductie van de incidentie hier sneller wordt ingezet. Echter, de commissie verwacht dat wanneer men over een langere periode gaat modelleren, er minstens evenveel maar waarschijnlijk meer gevallen kunnen worden voorkomen met algemene vaccinatie van zuigelingen. Wanneer een inhaalactie wordt uitgevoerd naast de algemene zuigelingenstrategie, worden naar verwachting de meeste sterfgevallen voorkomen. De inhaalactie wordt verder besproken in de paragraaf kosteneffectiviteitsverhouding van een inhaalactie bij twaalfjarigen.

Kosteneffectiviteitsverhoudingen van de vaccinatiestrategieën

Zoals is vermeld in de inleiding bij dit hoofdstuk, wordt de kosteneffectiviteitsverhouding van een programma uitgedrukt in kosten per gewonnen QALY. In Nederland wordt een preventief programma vaak kosteneffectief bevonden indien de kosten onder de 20 000 euro per gewonnen QALY liggen. De kosteneff-

fectiviteitverhouding van de risicogroepenbenadering kan als gunstig beschouwd worden: voor vaccinatie van zuigelingen van ouders uit middel- of hoogendemi-sche landen ligt dit, afhankelijk van het prevalentiescenario (laag, middel of hoog, zie paragraaf 9.1), op circa 700, 300 of 100 euro per gewonnen QALY. Voor vaccinatie van personen uit gedragsgebonden risicogroepen komt dit op circa 3 500, 2.300 of 1 800 euro per gewonnen QALY.

Ook de algemene strategieën hebben een gunstige kosteneffectiviteitverhou-ding die niet boven de 5 000 euro per gewonnen QALY komt, dus ruim onder de in Nederland wel gehanteerde grenswaarde van 20 000 euro per gewonnen QALY. Voor algemene vaccinatie bij zuigelingen komt de kosteneffectiviteitver-houding, ook afhankelijk van het prevalentiescenario (laag, middel of hoog), op circa 4 800, 3100 of 2 300 euro per gewonnen QALY uit. Bij algemene vaccina-tie van prepubers komt dit op ongeveer 4 200, 2 700 of 2 000 euro per gewonnen QALY uit.* Ook dit verschil in de kosteneffectiviteitverhouding tussen de beide algemene strategieën wordt ten dele veroorzaakt door de vertekening door de gehanteerde tijdshorizon, zoals beschreven in de vorige paragraaf. Ook is er onzekerheid over de kosten van de invoering van vaccinatie van prepubers, daar-voor moet een nieuwe infrastructuur worden opgezet. De invloed van deze kos-ten op de kosteneffectiviteitverhouding van een algemeen vaccinatieprogramma bij prepubers is weergegeven in paragraaf 9.3.

Kosteneffectiviteitverhouding van een inhaalvaccinatie bij twaalfjarigen

Het effect van alleen algemene vaccinatie bij zuigelingen tegen hepatitis B zal zich later doen gelden, zoals men kan zien in figuur 2. Omdat dit effect langer op zich laat wachten, kan additioneel op de algemene vaccinatie van zuigelingen een grote groep jonge kinderen beschermd worden door een inhaalcampagne op de leeftijd van twaalf jaar; daarvan zal het effect op de incidentie dus twaalf jaar eerder zichtbaar worden, vergeleken met algemene vaccinatie van zuigelingen alleen. Uiteindelijk worden volwassenen uit risicogroepen zo ook eerder beschermd. De onderzoekers van het RIVM modelleerden op verzoek van de commissie een inhaalactie onder twaalfjarigen voor elf jaar lang. Zo wordt ieder jaar een cohort van twaalfjarigen beschermd tegen hepatitis B.

Bij vaccinatie op deze leeftijd moet worden nagedacht over een combinatie van vaccinatie tegen HPV en HBV. Beide vaccinaties zouden op dezelfde con-tactmomenten gegeven kunnen worden aan meisjes, maar ook afzonderlijke vac-cinatiemomenten zijn denkbaar.

* A. de Wit, M. Kretzschmar (RIVM), schriftelijke mededeling, 2007.

Bij beide strategieën, dus vaccinatie tegen HPV en HBV op verschillende contactmomenten en vaccinatie tegen beide ziekten op dezelfde contactmomenten, wordt een contactmoment met een jeugdarts meegerekend. Bij de vaccinatie op dezelfde contactmomenten worden beide vaccinaties drie maal gegeven om de programma's zoveel mogelijk gelijk te laten lopen en de kosten van de invoering te delen. Wanneer voor afzonderlijke vaccinatie gekozen zou worden is het uitgangspunt dat twee vaccinaties tegen hepatitis B volstaan. Beide scenario's gaan uit van een bereik van 85 procent, zoals geschat in het advies 'Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker'.¹⁰³

Met een inhaalcampagne kunnen na 50 jaar naar schatting nog circa 650 extra sterfgevallen voorkomen worden. De kosteneffectiviteit van de inhaalcampagne tegelijk met vaccinatie tegen HPV bij meisjes ligt, afhankelijk van het prevalentiescenario (laag, middel of hoog) op 10 400, 6 900 of 5 200 euro per gewonnen QALY. Wanneer men de inhaalcampagne los van vaccinatie tegen HPV uitvoert, dan ligt de kosteneffectiviteitsverhouding afhankelijk van het prevalentiescenario op 12 500, 8 300 of 6 300 euro per gewonnen QALY.*

9.3 Sensitiviteitsanalyse

Het effect van variatie in aannames van waarden van sommige modelparameters is in sensitiviteitsanalyses beoordeeld.

Voor universele vaccinatie van zuigelingen volstaan drie doses, terwijl DKTPHib nu wordt gegeven in vier doses zoals DKTPHibHepB bij zuigelingen van ouders die uit een middel of hoogendemisch land komen. In de basisanalyse is gerekend met drie doses.

De toediening bij drie doses is gecompliceerder. Er moeten dan drie doses hexavalent vaccin worden toegediend en één dosis pentavalent vaccin. De onderzoekers hebben in de sensitiviteitsanalyse vier doses doorgerekend. Bij gebruik van vier doses verandert de kosteneffectiviteitsverhouding van circa 4 800 naar 6 600 euro per gewonnen QALY (lage prevalentie), van circa 3 100 naar 4 300 euro per gewonnen QALY (middenprevalentie) en in het hoge prevalentiescenario van circa 2.300 naar 3 200 euro per gewonnen QALY.**

* A. de Wit (RIVM), schriftelijke mededeling, 2008.

** A. de Wit, M. Kretschmar (RIVM), schriftelijke mededeling, 2007.

Tabel 12 Sensitiviteitanalyse: invloed van de implementatiekosten op de kosteneffectiviteitsverhouding van algemene vaccinatie van prepubers ten opzichte van risicogroepenvaccinatie. (Bron: RIVM, 2007.)

Implementatiekosten van algemene vaccinatie bij prepubers	Kosten per QALY (euro) per prevalentiescenario		
	laag	middel	hoog
twee miljoen euro	2 000	2 700	4 200
vijf miljoen euro	3 100	4 200	6 400
tien miljoen euro	5 000	6 600	10 000

Ook zijn de kosten voor de opbouw van een infrastructuur voor vaccinatie van prepubers belangrijk. In de basismodellering van algemene vaccinatie van prepubers is dit beraamd op twee miljoen euro per jaar (85 procent van de adolescenten krijgen twee vaccinaties toegediend op school), maar in de sensitiviteitsanalyses werden deze hoger aangenomen, namelijk tien miljoen euro per jaar. Deze laatste analyse behelst een aparte infrastructuur voor vaccinatie van prepubers, met een contact met een jeugdarts en twee vervolgvaccinaties in schoolsetting. Deze laatste infrastructuur zou gedeeld kunnen worden met de vaccinatie tegen HPV, daarom werden ook kosten van vijf miljoen euro per jaar (toegerekend aan de hepatitis B-vaccinatie) doorgerekend. De resultaten van deze aannames op de kosteneffectiviteitsverhouding zijn weergegeven in tabel 12.

9.4 Conclusie

Een programma waarvan ook algemene vaccinatie deel uitmaakt, kan aanzienlijk meer HBV-infecties en sterfgevallen voorkomen dan een risicogroepenbenadering; een dergelijk algemeen programma is bovendien kosteneffectief

De commissie concludeert dat met een programma waarvan ook algemene vaccinatie deel uitmaakt op termijn een belangrijke extra gezondheidswinst behaald kan worden, ten opzichte van een risicobenadering alleen. Deze programma's zijn ook, zoals de risicogroepenbenaderingen, kosteneffectief met een kosteneffectiviteitsverhouding ver onder de in Nederland wel gehanteerde grenswaarde van 20 000 euro per gewonnen QALY. Echter, de kosteneffectiviteitsverhouding van algemene vaccinatie van prepubers kan variëren vanwege de afhankelijkheid van de hoogte van de implementatiekosten. Dit is bij algemene vaccinatie van zuigelingen niet aan de orde. De commissie is van mening dat, mocht besloten worden algemene vaccinatie van zuigelingen in te voeren, dit gepaard zou moe-

ten gaan met een inhaalvaccinatie onder twaalfjarigen om zo sneller aanzienlijke gezondheidswinst te behalen. Daarnaast kan met een dergelijke benadering het meeste gezondheidswinst worden behaald. Ook de inhaalvaccinatie is kosteneffectief.

Urgentie van vaccinatie

Het laatste criterium (criterium zeven) betreft beoordeling van de prioriteit van hepatitis B-vaccinatie ten opzichte van andere vaccinaties die een belangrijk volksgezondheidsprobleem kunnen voorkomen.

10.1 Andere kandidaten voor vaccinatie en weging van de verschillende aspecten

In het advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' werden vier vaccinaties genoemd die op relatief korte termijn aanvullende analyse en advisering behoeven: vaccinatie tegen baarmoederhalskanker, algemene vaccinatie tegen hepatitis B, tegen rotavirusinfectie, en tegen gordelroos/waterpokken.

Inmiddels heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Daarmee kunnen naar schatting jaarlijks 300 ziektegevallen en 100 sterfgevallen voorkomen worden. De raad beval aan de vaccinatie, voor meisjes, op te nemen in het RVP. Het aantal extra ziektegevallen dat door algemene vaccinatie tegen hepatitis B minimaal voorkomen zou kunnen worden ligt, afgaande op de aangiftecijfers, in dezelfde orde van grootte, het aantal sterfgevallen lager, maar de feitelijke aantallen ziektegevallen en sterfte, veroorzaakt door hepatitis B, zijn waarschijnlijk aanzienlijk hoger.

Diarree door infecties met rotavirus en waterpokken komen weliswaar veel voor in Nederland maar de ernst van deze ziekten is geringer dan die van hepati-

tis B. De kosten van vaccinatie tegen rotavirus en waterpokken zijn relatief hoog. Gordelroos is een tamelijk veel voorkomende, ernstige aandoening van vooral ouderen, waartegen sinds kort gevaccineerd kan worden. De door vaccinatie te voorkomen ziektelast is echter nog niet duidelijk.

10.2 Conclusie

De commissie concludeert dat algemene vaccinatie tegen hepatitis B een belangrijk volksgezondheidsprobleem dient en bij vergelijking met andere kandidaatvaccinaties prioriteit verdient.

Weging van de mogelijke strategieën

In de vorige hoofdstukken is opname van algemene vaccinatiestrategieën voor vaccinatie tegen hepatitis B in het Rijksvaccinatieprogramma getoetst aan de zeven criteria voor opname van vaccinaties in publieke programma's. Daarbij zijn drie scenario's de revue gepasseerd: 1) handhaven van uitsluitend de huidige vaccinatie van personen uit risicogroepen, 2) toevoeging van algemene vaccinatie van zuigelingen, en 3) toevoeging van algemene vaccinatie van prepubers. Elk scenario heeft voor- en nadelen en de beoordeling aan de hand van de criteria geeft daarvan al een beeld. In dit hoofdstuk geeft de commissie puntsgewijs een overzicht van de voor- en nadelen en de onzekerheden van elk scenario en spreekt daarna een voorkeur uit.

11.1 Overzicht van de overwegingen per scenario

11.1.1 *Vaccinatie van uitsluitend personen in risicogroepen*

Wat pleit voor handhaving

- De incidentie van nieuwe HBV-infecties in Nederland is laag en driekwart van de nieuwe infecties komt voor in de bekende risicogroepen.
 - Wanneer men *alle* personen die risico lopen besmet te raken met het hepatitis B-virus kan bereiken met een selectief vaccinatieprogramma, geeft dit geen extra druk op de rest van de bevolking. Voorwaarde is dat die personen met een op risicogroepen gerichte benadering in voldoende mate beschermd zijn.
-

- Personen die geen enkel risico lopen, hoeven niet te worden gevaccineerd.
- Het huidige programma is kosteneffectief.

Wat pleit tegen handhaving

- Personen uit gedragsgebonden risicogroepen kunnen al risico lopen, voordat ze zich realiseren tot een risicogroep te behoren. Bescherming door middel van vaccinatie vindt daardoor niet of te laat plaats.
- Er zijn nog geen duidelijke aanwijzingen dat de incidentie van nieuwe HBV-infecties dalende is.
- Het identificeren en vaccineren van personen uit sommige risicogroepen is zeer arbeidsintensief. Het blijkt dat het bereik, ondanks grote inspanningen, in sommige belangrijke risicogroepen, bijvoorbeeld homoseksuele mannen, onvoldoende is.
- Men bereikt niet alle personen die geïnfecteerd raken: een kwart van de aangegeven nieuwe acute hepatitis B-infecties in Nederland wordt niet aan een bekende risicofactor toegeschreven.

Onzekerheden

- De grenzen van het huidige risicogroepenbeleid lijken te zijn bereikt. Het is onzeker of het risicogroepenbeleid nog verder kan worden geïntensiveerd.
- Het is onzeker of de mate van intensiviteit van dit beleid nog vele jaren kan worden volgehouden.
- Het is onzeker of op deze wijze de incidentie van nieuwe HBV-infecties omlaag kan worden gebracht.

11.1.2 *Uitbreiding met algemene vaccinatie van zuigelingen*

Wat pleit voor uitbreiding:

- Met een programma waarvan, naast (tijdelijke) vaccinatie van personen uit bepaalde risicogroepen, ook algemene vaccinatie van zuigelingen deel uitmaakt kan een aanzienlijk grotere gezondheidswinst behaald worden vergeleken met vaccinatie van personen uit risicogroepen alleen. Over een periode van 50 jaar lijkt een reductie van het aantal nieuwe HBV-infecties met 90 procent en een aanzienlijke vermindering van het aantal sterfgevallen mogelijk.
- De vaccinatie is makkelijk in te voeren: een combinatievaccin met hepatitis B-component kan het huidige DKTPHib-vaccin vervangen. Hierdoor blijft ook de priklast gelijk.

- Het bereik van de zuigelingenvaccinaties in het RVP is hoog, boven de 95 procent. Als dat hoge bereik behouden blijft bij opname van vaccinatie tegen hepatitis B in het programma, wordt de grootste gezondheidswinst gerealiseerd.
- Op jonge leeftijd is de kans op ontwikkeling van dragerschap na infectie zeer hoog, terwijl de infectie vaak asymptomatisch verloopt. Dergelijke infecties en hun gevolgen worden voorkomen met deze interventie.
- Ook diegenen die geïnfecteerd raken maar nu buiten de bekende risicogroepen vallen, worden op deze manier beschermd.
- Het hepatitis B-vaccin is veilig en effectief bevonden, ook wanneer gevaccineerd wordt bij zuigelingen.
- Algemene vaccinatie van zuigelingen is aanvaardbaar. Dit geldt zowel voor de individuele vaccinatie als binnen het gehele RVP.
- Algemene vaccinatie van zuigelingen is kosteneffectief gebleken uit modellering.
- Het huidige programma van gerichte vaccinatie van zuigelingen van ouders uit middel- of hoogendemische landen kan komen te vervallen. Deze worden immers, direct na implementatie, bereikt via het algemene programma. Het bereik daarvan kan potentieel zelfs hoger worden.
- Na verloop van tijd kan ook de vaccinatie van volwassenen uit risicogroepen komen te vervallen.

Wat pleit tegen uitbreiding:

- Over het algemeen lopen kinderen tot aan hun puberteit in Nederland relatief weinig risico om besmet te raken met het hepatitis B-virus. Daardoor zal het in de regel langer duren (ongeveer 20 jaar), voordat zich een duidelijke verlaging van de incidentie inzet, tenzij een inhaalcampagne van oudere kinderen wordt opgezet.

Onzekerheden

- Het is nog niet geheel duidelijk hoe lang het hepatitis B-vaccin beschermt tegen infectie met het virus. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen dat de bescherming tegen infectie na vaccinatie significant is afgenomen sinds het vaccin in gebruik is, zo'n 26 jaar.
- Het is niet zeker dat het bereik van tenminste 95 procent van de RVP-vaccinaties bij zuigelingen gehandhaafd blijft, wanneer hepatitis B-vaccinatie wordt toegevoegd.

11.1.3 *Uitbreiding met algemene vaccinatie van prepubers*

Wat pleit voor uitbreiding:

- Er is een grotere gezondheidswinst te behalen wanneer naast vaccinatie van personen uit risicogroepen alle prepubers worden gevaccineerd, vergeleken met vaccinatie van personen uit risicogroepen.
- Ook diegenen die geïnficeerd raken maar nu buiten de bekende risicogroepen vallen worden, nadat ze 12 jaar zijn geworden, beschermd tegen infectie met het hepatitis B-virus.
- Vaccinatie tegen hepatitis B is effectief en veilig bevonden, ook bij prepubers.
- Vaccinatie van prepubers is kosteneffectief gebleken uit modellering.
- Na verloop van lange tijd zal ook de vaccinatie van volwassenen uit risicogroepen kunnen komen te vervallen.
- Vaccinatie van prepubers vindt plaats dichtbij de leeftijd waarop zich risico's voordoen door met name seksueel contact.
- Er is geen inhaalcampagne nodig. Beoogde preventieve effecten worden direct bereikt.
- Er is relatief veel zekerheid over bescherming in de periode dat zich de meeste besmettingen voordoen.
- Algemene vaccinatie van prepubers is aanvaardbaar. Dit geldt zowel voor de individuele vaccinatie als binnen het gehele rijksvaccinatieprogramma.
- Bij algemene vaccinatie van prepubers in plaats van zuigelingen vermijdt men potentiële discussie over de aanvaardbaarheid van vaccinatie van zuigelingen tegen een aandoening die (onder andere) seksueel overdraagbaar is.

Wat pleit tegen uitbreiding:

- Er moeten nieuwe contactmomenten opgezet worden om vaccinatie van twaalfjarigen uit te voeren.
- Er zullen extra prikken moeten worden gegeven ten opzichte van het huidige Rijksvaccinatieprogramma.
- Men voorkomt niet alle besmettingen die zich voordoen voor de leeftijd van 12 jaar. Infecties op jonge leeftijd verlopen vaak asymptomatisch en de kans op ontwikkeling van dragerschap is zeer hoog.
- De gerichte vaccinatie van zuigelingen van ouders uit middel- of hoogendeminische landen zal moeten blijven bestaan.

Onzekerheden

- De te behalen vaccinatiegraad onder prepubers is onbekend, er worden immers nog geen vaccinaties gegeven op die leeftijd. De Gezondheidsraad heeft eerder de vaccinatiegraad voor vaccinatie van meisjes tegen baarmoederhalskanker geschat op 85 procent.
- De kosten van het opzetten van nieuwe contactmomenten zijn nog onzeker. Deze kosten hebben een aanmerkelijke invloed op de kosteneffectiviteitsverhouding van algemene vaccinatie onder prepubers.
- Het is nog niet geheel duidelijk hoe lang het hepatitis B-vaccin beschermt tegen infectie met het virus. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen dat de bescherming tegen infectie na vaccinatie significant is afgenomen sinds het vaccin in gebruik is, dat is zo'n 26 jaar.

11.2 Beoordeling van de strategieën

Uit bovenstaande, puntsgewijze opsomming blijkt dat de effectiviteit en de doelmatigheid een grote rol spelen bij de beoordeling van de drie vaccinatiescenario's. De achterliggende vraag daarbij is in hoeverre bevolkingsgroepen die risico lopen op hepatitis B bereikt worden en in welk scenario de meeste gezondheidswinst kan worden behaald tegen aanvaardbare kosten.

In het advies uit 2007 oordeelde de Gezondheidsraad dat de risicogroepenbenaderingen voldoen aan criterium 2 (effectiviteit van vaccinatie). Bij nadere analyse blijkt echter dat het bereik, vooral in de gedragsgebonden risicogroepen, niet afdoende is. Er is daar belangrijke ruimte voor verbetering. Algemene vaccinatie biedt daartoe een mogelijkheid.

Ook bij beoordeling van de doelmatigheid (criterium 6, hoofdstuk 9) blijkt dat de gezondheidswinst belangrijk vergroot kan worden door te kiezen voor een algemene benadering naast de bestaande risicogroepenbenadering.

De veiligheid van vaccins die gebruikt worden in het RVP is van groot belang. De beschikbare gegevens over de bijwerkingen van hepatitis B-vaccinatie, na jarenlange ervaring met de vaccins, laten zien dat vaccinatie tegen hepatitis B veilig is. De frequentie van bijwerkingen is gering. Bijwerkingen die zich voordoen zijn vrijwel altijd mild en van voorbijgaande aard. Bijwerkingen doen geen afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst. In hoofdstuk 7 concludeerde de commissie dan ook dat het veiligheidsprofiel van hepatitis B-vaccinatie geen belemmering vormt voor algemene vaccinatie van alle zuigelingen of alle prepubers.

In hoofdstuk 8 besprak de commissie de aanvaardbaarheid van algemene vaccinatie. De commissie concludeerde dat het collectieve belang met algemene

vaccinatie gediend is. Uit de analyses van hoofdstuk 9, waarin de effectiviteit van de risicogroepenbenadering en algemene vaccinatie met elkaar vergeleken worden, komt naar voren dat met algemene vaccinatie een belangrijke extra gezondheidswinst in de bevolking als geheel bereikt kan worden. Verwacht wordt dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is met algemene vaccinatie beter bereikt zullen worden.

Er is dus reden om over te gaan op algemene vaccinatie. Beide opties daarvoor, vaccinatie van zuigelingen of prepubers, zijn redelijk, maar de commissie spreekt een voorkeur uit voor zuigelingenvaccinatie.

Een belangrijke overweging met betrekking tot de aanvaardbaarheid is beperking van de belasting voor deelnemers aan het RVP. Bij algemene vaccinatie van zuigelingen kan de priklast hetzelfde blijven wanneer gebruik gemaakt wordt van een combinatievaccin. Vanwege het ontbreken van extra prikbelasting en gezien het collectieve belang acht de commissie algemene vaccinatie van zuigelingen, bij gebruik van een combinatievaccin, aanvaardbaar. Vaccinatie van prepubers vormt een eventueel alternatief voor algemene vaccinatie van zuigelingen. Dan zijn wel extra injecties en nieuwe prikmomenten nodig. De belasting daarvan is echter beperkt en naar het oordeel van de commissie aanvaardbaar.

De commissie raadt aan, als gekozen wordt voor algemene vaccinatie van zuigelingen, een inhaalcampagne uit te voeren. De inhaalcampagne zou 11 jaar lang onder twaalfjarigen dienen te worden uitgevoerd. Op die manier kan de immuniteit in de bevolking in korte tijd op een relatief hoog niveau gebracht worden.

Aanbevelingen bij de uitvoering

Als gekozen wordt voor de invoering van algemene vaccinatie van zuigelingen, daarbij een inhaalvaccinatie onder twaalfjarigen of algemene vaccinatie van prepubers dan brengt dit een aantal maatregelen met zich mee die de uitvoering van het RVP beïnvloeden of die van wezenlijk belang zijn bij de goede uitvoering van het programma. Zo zijn er programma's in het huidige RVP die kunnen worden stopgezet of juist moeten worden doorgezet. De keuze van de leeftijd waarop de inhaalvaccinatie wordt uitgevoerd heeft ook organisatorische consequenties. Ook zal voorlichting aan uitvoerenden en ouders van belang zijn om de vaccinatiebereidheid en de daarmee direct samenhangende vaccinatiegraad te waarborgen. Ten slotte vormt de monitoring van de veiligheid, de vaccinatiegraad en de effectiviteit van de vaccinaties een voorwaarde voor invoering van iedere vaccinatie. De commissie geeft hieronder een opsomming van die maatregelen.

12.1 De vaccinatie van zuigelingen van HBsAg-positieve moeders dient geëvalueerd te worden

Aangezien bij kinderen van HBsAg-positieve moeders direct na de geboorte begonnen moet worden met passieve en actieve immunisatie, kan dit niet opgevangen worden door een algemeen vaccinatiebeleid in zuigelingen waarbij de eerste vaccinatie op twee maanden komt te liggen. De screening van zwangere vrouwen en de passieve en actieve immunisatie van zuigelingen van deze vrou-

wen, direct na de geboorte, zal dus bij elke programmakeuze moeten blijven bestaan.

Ongeveer 90 procent van alle zwangere vrouwen wordt gescreend op dragerschap. De commissie kent dit programma een grote waarde toe en beval eerder aan om te kijken hoe het bereik kan worden verhoogd, hiertoe is een commissie ingesteld bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek, die direct adviseert over de landelijke uitvoering van het programma.

De huidige controle bij de kinderen bestaat uit serologisch onderzoek naar de respons van de kinderen op de vaccinatie. Juist deze kinderen hebben een grote kans geïnfecteerd te worden en dus is het van belang dat zij afdoende beschermd zijn. Het is van blijvend belang om bij alle kinderen van HBsAg-positieve moeders het effect van vaccinatie na afronding van de serie prikken vast te stellen.

12.2 Doe proefonderzoek naar de acceptatie

Een belangrijk goed in het RVP is de huidige hoge vaccinatiegraad. Het is erg belangrijk om deze niet in gevaar te brengen. Daarom verdient het aanbeveling om proefonderzoek te doen uitvoeren naar de wijze waarop de acceptatie van algemene vaccinatie tegen hepatitis B zo groot mogelijk kan zijn en eventuele negatieve invloed op de overige vaccinaties geminimaliseerd kan worden.

12.3 De vaccinatie van personen uit risicogroepen dient te worden gehandhaafd

Het vaccinatieprogramma voor de risicogroep van kinderen waarvan ten minste één ouder uit een land komt waar hepatitis B veel voorkomt, kan bij invoering van zuigelingenvaccinatie worden gestopt. Deze vaccinaties worden dan gegeven volgens het bestaande RVP en worden dus opgevangen binnen de algemene zuigelingenvaccinatie. Bij vaccinatie van prepubers zou dit echter niet het geval zijn en ook bij handhaving van het risicogroepenbeleid zal dit programma uiteraard moeten worden doorgezet.

Vaccinatieprogramma's voor personen uit volwassen, gedragsgebonden risicogroepen en diegenen die risico lopen vanwege de aard van hun beroep, moeten blijven bestaan. Bij de algemene vaccinatiestrategieën kan vaccinatie bij deze groepen worden stopgezet (over zo'n 20 tot 40 jaar) wanneer deze groepen zijn bereikt door algemene vaccinatie van zuigelingen of prepubers en er zeker is dat de beschermingsduur na vaccinatie gewaarborgd is. Deze groepen blijven in de tussentijd een hoger risico lopen om te worden besmet met HBV. Vanwege immi-

gratie en beroepsrisico's zal aparte vaccinatie van onbeschermden in sommige gevallen toch nodig blijven.

12.4 Zoek aansluiting bij bestaande vaccinatieregimes

Om de organisatorische gevolgen zo klein mogelijk te houden, is bij de risicogroepenbenadering bij zuigelingen van ouders uit middel- of hoogendemische landen ervoor gekozen om vier doses van een combinatievaccin met hepatitis B-component toe te dienen, ook al zouden voor bescherming tegen hepatitis B drie doses volstaan. De commissie beveelt aan een dergelijke aanpak te kiezen, wanneer besloten zou worden tot algemene vaccinatie van zuigelingen.

Wanneer besloten wordt algemene vaccinatie in te voeren bij prepubers, dan raadt de commissie aan dit bij meisjes op dezelfde contactmomenten te doen als die waarop vaccinatie tegen baarmoederhalskanker wordt gegeven. Om zo vroeg mogelijk de bescherming op een aanvaardbaar niveau te krijgen, raadt de commissie aan om voor beide vaccinaties hetzelfde schema aan te houden (de tweede en derde dosis respectievelijk 1 en 6 maanden na de eerste dosis).

12.5 Combineer inhaalvaccinatie met vaccinatie tegen baarmoederhalskanker

In het vorige hoofdstuk raadt de commissie aan om een inhaalvaccinatie op te zetten wanneer besloten wordt algemene vaccinatie van zuigelingen in te voeren. Het twee prik-schema geeft pas na de laatste vaccinatie, dus na 6 maanden, voldoende bescherming. Hierdoor heeft de commissie de voorkeur het drie prik-schema aan te houden.

In de jeugdgezondheidszorg is er voor een deel van de kinderen een consult (zonder prikken) op de leeftijd van dertien jaar. Dit wordt echter door de commissie als te laat gezien. Er zijn aanwijzingen dat kinderen vanaf twaalf jaar seksueel actief worden. De commissie beveelt aan om de inhaalvaccinatie uit te voeren op twaalfjarige leeftijd, bij meisjes tegelijk met de HPV-vaccinatie.

12.6 Geef goede publieksvoorlichting

De invoering van algemene vaccinatie tegen hepatitis B dient samen te gaan met goede voorlichting met inachtneming van bevolkingsgroepen van verschillende culturele, etnische en religieuze afkomst. Bij algemene vaccinatie van zuigelingen zowel voor de ouders van te vaccineren kinderen als voor uitvoerende personen. Indien er naast algemene vaccinatie van zuigelingen ook een inhaalactie bij

twalfjarigen wordt opgezet of wanneer algemene vaccinatie wordt ingevoerd bij prepubers, dienen ook de prepubers goede voorlichting te krijgen. Algemene vaccinatie van prepubers en de inhaalvaccinatie onder twalfjarigen doelen beide op het vaccineren tegen een infectie die vanaf die leeftijd in Nederland vaak door seksueel contact wordt overgedragen.

Wanneer de ernst van een HBV-infectie, de hoge kans voor jonge kinderen om dragerschap te ontwikkelen en de mogelijkheden van preventie en behandeling niet goed bekend zijn kan dit de acceptatie van de vaccinatie en de vaccinatiegraad schaden. De informatievoorziening is besproken in het brede advies van de Gezondheidsraad 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden'.

12.7 Monitor effectiviteit en veiligheid

Om de effectiviteit van hepatitis B-vaccinatie via het RVP te bewaken is het van groot belang een gericht monitoringsprogramma op te zetten. Naast het actief volgen van de vaccinatiegraad bij de te vaccineren personen en de registratie van bijwerkingen, zoals gebruikelijk bij publieke vaccinaties, wordt aanbevolen om koppeling van vaccinatieregisters en ziekteregisters mogelijk te maken om eventuele zeldzame bijwerkingen op het spoor te kunnen komen.

De commissie heeft aangegeven dat de monitoring van de immuniteit tegen hepatitis B zeer belangrijk is en een voorwaarde is wanneer algemene zuigelingenvaccinatie wordt ingevoerd. Het heeft de voorkeur dit te laten uitvoeren door een onafhankelijke wetenschappelijke instantie zoals het RIVM. Dit zal nationale, betrouwbare gegevens opleveren waarmee een gedegen onderbouwing kan worden gegeven of de vaccinatie in de inhaalcampagne moet worden omgezet in een herhalingsinjectie om zo lange bescherming tegen hepatitis B te waarborgen. Het onderzoek zal niet alleen naar sero-protectieve antistoftiters moeten kijken maar vooral naar effectief immuungeheugen zoals de mogelijkheid om een snelle immuunrespons (duidend op immunologisch geheugen) te initiëren na een boostervaccinatie met hepatitis B-vaccin. Dit genereert gegevens over het immuungeheugen en de mogelijkheid om na infectie een adequate immuunrespons te initiëren.

Literatuur

- 1 Algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of The Netherlands; 2001: Publicatie nr. 2001/03.
 - 2 Bescherming tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of The Netherlands; 1996: Publicatie nr.1996/15.
 - 3 Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2003: publicatie nr. 2003/14.
 - 4 De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden/The future of the national immunisation programme: towards a programme for all age groups. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of The Netherlands; 2007: Publicatie nr. 2007/02 (Nederlands)/ publication nr. 2007/02E (English).
 - 5 Grosheide PM, Klokman-Houweling JM, Conyn-van Spaendonck MA. Programme for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunisation of infants of infected mothers in The Netherlands, 1989-92. National Hepatitis B Steering Committee. BMJ 1995; 311(7014): 1200-1202.
 - 6 Grosheide PM, Verrips GH, den Ouden A.L. Evaluatie van het hepatitis-B preventieprogramma bij pasgeborenen I; Landelijke gegevens 1990. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2003; 137: 2589-2594.
 - 7 de Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Struijs JN, Postma MJ, van de Laar M.J.W. e.a. Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B (interimrapportage). Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2000: 403505004.
-

- 8 van Lier EA, Oomen PJ, Oostenbrug MWM, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, de Hoogh PAAM e.a. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2008: 210021007/2008.
- 9 Heijnen ML, Meerburg BG, Waldhober Q, de Vries M, Hahné SJM. Landelijke hepatitis B-vaccinatiecampagne voor gedragsgebonden risicogroepen: resultaten en veranderingen. Bilthoven: RIVM; 2007. Internet: http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1811/art_hepb.html.
- 10 Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Blackberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006; 64(4): 352-357.
- 11 Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines, 4th edition. Elsevier Inc. Philadelphia; 2004.
- 12 Koedijk FDH. Wat is hepatitis B en wat is het beloop? in: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2008. Internet: http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1420n17093.html.
- 13 Weekly Epidemiological Record. WHO; 2004: no. 28. Internet: http://www.who.int/immunization/wer7928HepB_July04_position_paper.pdf.
- 14 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C e.a. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13(4): 256-263.
- 15 Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I, Kalantzis C, Apostolou N, Grivas E e.a. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71(1): 30-32.
- 16 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45(4): 529-538.
- 17 Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(1): 74-81.
- 18 Janssen HLA, Buster EHCJ, Bakker CM, Brouwer JT, van Erpecum KJ, Gelderblom HC e.a. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis B-virusinfectie. 2008. Alphen aan den Rijn Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen.
- 19 Zhang SL, Han XB, Yue YF. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection: nested PCR for detection of HBV DNA. *World J Gastroenterol* 1998; 4(1): 61-63.
- 20 Houweling H. Iatrogene HIV-infectie. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1993; 137(14): 701-706.
- 21 van Steenberghe L, Pattyn PA. Leverziekten, ziekten van galwegen, pancreas en milt. In: *codex medicus*. Arnhem: Elsevier; 2001: 155-188.
- 22 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C e.a. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13(4): 256-263.
-

- 23 Struijs JN, de Wit GA, Jager JC. De kosteneffectiviteit van antivirale middelen ter behandeling van
chronische hepatitis B: een literatuurreview. Bilthoven: RIVM; 2001: RIVM rapport 403505006.
- 24 ter Borg MJ, Janssen HLA. Chronische hepatitis B: een update. tijdschrift voor infectieziekten 2007;
2(3): 92-98.
- 25 Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic
hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(6): 519-528.
- 26 Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352(26): 2743-2746.
- 27 Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF e.a. Long-term
immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315(4):
209-214.
- 28 Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective?
J Infect Dis 1999; 179(2): 489-492.
- 29 European Public Assessment Report (EPAR); infanrix hexa (revision 9). London: EMEA; 2007.
Internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/infanrixhexa/infanrixhexa.htm>.
- 30 Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus*
influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*
1999; 354(9195): 2063-2068.
- 31 Pichichero ME, Bernstein H, Blatter MM, Schuerman L, Chevart B, Holmes SJ. Immunogenicity
and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated
poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a
Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 2007; 151(1): 43-9, 49.
- 32 Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety
of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-
IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24(22): 4727-4736.
- 33 Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G e.a.
Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular
pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered
with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(1): 70-77.
- 34 Olivier C, Belohradsky BH, Stojanov S, Bonnet E, Petersen G, Liese JG. Immunogenicity,
reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently
administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*
2008; 26(25): 3142-3152.
- 35 Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and
immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered
with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003; 21(25-26): 3653-3662.
- 36 Reinert P, Dejos V, Clyti N, Abitbol V. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-IPV-HBV/Hib
and DTPa-IPV/Hib vaccines coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine as
primary vaccination and booster in healthy infants, according to the French vaccination calendar.
Arch Pediatr 2008; 15(3): 263-270.
-

- 37 European Public Assessment Report (EPAR): Gardasil (revision 4). London: European Medicines Agency (EMA); 2007. Internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.
- 38 Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008; 26(5): 686-696.
- 39 Chan CY, Lee SD, Lo KJ. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2): 121-126.
- 40 Chien YC, Jan CF, Kuo HS, Chen CJ. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 126-135.
- 41 Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS e.a. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(26): 1855-1859.
- 42 Kao JH, Hsu HM, Shau WY, Chang MH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr* 2001; 139(3): 349-352.
- 43 Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187(1): 134-138.
- 44 McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O e.a. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 333-341.
- 45 van der Sande MA, Mendy M, Waight P, Doherty C, McConkey SJ, Hall AJ e.a. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine* 2007; 25(8): 1509-1512.
- 46 van der Sande MA, Waight PA, Mendy M, Zaman S, Kaye S, Sam O e.a. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS ONE* 2007; 2(1): e753.
- 47 Viviani S, Jack A, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Montesano R e.a. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine* 1999; 17(23-24): 2946-2950.
- 48 Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C e.a. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 2003; 21(7-8): 685-691.
- 49 Da Villa G, Romano L, Sepe A, Iorio R, Paribello N, Zappa A e.a. Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine* 2007; 25(16): 3133-3136.
- 50 Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-125.
- 51 Vroom BCG, Boland GJ, van Hattum J. Non-respons op vaccinatie tegen hepatitis B: hoe te handelen? Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 1998: 9/nr. 11. Internet: <http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul911/hepbvac.html>.
-

- 52 Wang RX, Boland GJ, Van HJ, de Gast GC. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J Gastroenterol* 2004; 10(2): 260-263.
- 53 Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24(5): 572-577.
- 54 Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC e.a. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366(9494): 1379-1384.
- 55 West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14(11): 1019-1027.
- 56 Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E e.a. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: A follow-up study at 15 years. *Vaccine* 2007; 25(39-40): 6958-6964.
- 57 Samandari T, Fiore AE, Negus S, Williams JL, Kuhnert W, McMahon BJ e.a. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. *Pediatrics* 2007; 120(2): e373-e381.
- 58 Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT e.a. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10): 881-885.
- 59 Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. *Eur J Public Health* 2008; 18(3): 275-282.
- 60 Murray Hms. Immunisation guidelines for Ireland. Ireland: 2008.
- 61 Zuckerman J, Van HJ, Cafferkey M, Gjorup I, Hoel T, Rummukainen ML e.a. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 2007; 7(6): 410-419.
- 62 de Melker HE, Gerritsen AAM, Hahné SJM, (redactie). The national immunization programme, developments in 2006. Bilthoven, The Netherlands: RIVM; 2007: RIVM-rapport nr. 210021006/2007.
- 63 Koedijk FDH., Op de Coul ELM, van der Sande MAB, Hahné SJM. Meldingen van acute hepatitis B in 2006: aantal nieuwe infecties daalt met 20%. Bilthoven: RIVM; 2007: 18(8). Internet: http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1808/art_acute_hepB_2006.html.
- 64 Koedijk FDH., Op de Coul ELM, Cremer J, Hahné SJM, Coutinho RA, Boot H e.a. Incidentie en moleculaire epidemiologie hepatitis B-virus, Nederland, 2004-2007. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2008: 210011001.
- 65 Laar MJWvd, Op de Coul ELM. HIV and sexually transmitted infections in the Netherlands in 2003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2004: 441100020.
- 66 Laar MJWvd, de Boer MJ, Op de Coul ELM. HIV and sexually transmitted infections in the Netherlands in 2004 an update: november 2005. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2005: 441100022/2005.
-

- 67 de Boer AS, Op de Coul ELM, Koedijk FDH, van Veen MG, van Sighem AL, van de Laar MJW. HIV
and sexually transmitted infections in The Netherlands in 2005. Bilthoven: Rijksinstituut voor
Volksgezondheid en Milieu; 2006: 441100024.
- 68 Koedijk FDH. Hepatitis B: hoe vaak komt het voor en hoeveel mensen sterven eraan? Bilthoven:
RIVM; 2008. Internet: http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1423n22298.html.
- 69 Koedijk FDH., Op de Coul ELM, van de Laar M.J.W. Infectieziektenbulletin. Bilthoven: RIVM;
2005: jaargang 16, nummer 1. Internet: <http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/index.html>.
- 70 de Wit GA, Busch MCM. Wat wordt er met preventie van hepatitis B beoogd? in: Volksgezondheid
Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2006. Internet: http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o2616n19768.html.
- 71 van der Ploeg CPB, Schonbeck Y. Hepatitis B-immunisaties bij kinderen van draagsters geboren in
2003: volledigheid en tijdigheid. Leiden: Nederlandse Organisatie voor Toegepast
Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO); 2006: KvL/P&Z2006.057.
- 72 van Lier EA, Rahamat-Langendoen JC, van Vliet JA. Staat van infectieziekten in Nederland.
Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2006: 210211002.
- 73 Vogels T, van der Ploeg CPB, Schuller AA, Vogelaar JA, Verkerk PH. Procevaluatie pre- en
postnatale screenings, eerste fase. TNO-rapport 2001.201. Leiden: TNO preventie en gezondheid:
TNO; 2001.
- 74 Hahne SJM, Zomer T, van Heiningen FM, Boot H, Holty L, Abbink F e.a. Preventie van perinatale
HBV transmissie, evaluatie van de effectiviteit van de hepatitis B-vaccinatie voor kinderen van HBV-
geïnfecteerde moeders, Nederland (m.u.v. Amsterdam) maart 2003 t/m december 2005. Bilthoven:
RIVM/CIb; 2007.
- 75 Hahne SJM, Zomer T, van Heiningen FM, Boot H, Holty L, Abbink F e.a. Evaluatie preventie
perinatale HBV transmissie. Bilthoven: RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu);
2008: 210031002.
- 76 de Wit GA, Busch MCM. Preventie van hepatitis B samengevat. in: Volksgezondheid Toekomst
Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2006. Internet: http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o2615n19768.html.
- 77 Bilkert-Mooiman MAJ, Daha TJ, van der Noordaa J. Transmissie te lijf. Vijf jaar preventie iatrogene
hepatitis B. Medisch Contact 2006; 61(17): 702-704.
- 78 van Houdt R, Sonder GJ, Dukers NH, Bovee LP, van den Hoek A, Coutinho RA e.a. Impact of a
targeted hepatitis B vaccination program in Amsterdam, The Netherlands. Vaccine 2007; 25(14):
2698-2705.
- 79 Xiridou M, Wallinga J, Dukers-Muijers N, Coutinho R. Hepatitis B vaccination and changes in
sexual risk behaviour among men who have sex with men in Amsterdam. Epidemiol Infect 2008; 1-9.
- 80 Baars J, Boon B. Hepatitis B vaccinatieproject: bereik van risicogroepen. Rotterdam: IVO; 2007.
Internet: www.ivo.nl.
- 81 Hospers HJ, Dörfler TT, Zuilhof W. Schorer monitor 2008. Amsterdam: Nederlands instituut voor
homoseksualiteit, gezondheid en welzijn (Schorer); 2008.
-

- 82 Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr* 2002; 161(11): 581-587.
- 83 Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH e.a. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35(3): 685-692.
- 84 Aristegui J, Dal-Re R, ez-Delgado J, Mares J, Casanovas JM, Garcia-Corbeira P e.a. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2003; 21(25-26): 3593-3600.
- 85 Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R e.a. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(8): 585-592.
- 86 Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P e.a. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 2004; 22(17-18): 2226-2233.
- 87 Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campdera JA, Navarro ML e.a. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(8): 713-720.
- 88 Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdager J, Van ED, Esporin C e.a. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(12): 1109-1115.
- 89 Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G e.a. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1292-1298.
- 90 Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R e.a. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2005; 23(25): 3272-3279.
-

- 91 Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000; 137(3): 304-312.
- 92 Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006; 78(2): 169-177.
- 93 Heining U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 2007; 25(6): 1055-1063.
- 94 Saenger R, Maechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P e.a. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. *Vaccine* 2005; 23(9): 1135-1143.
- 95 Engerix-B. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG); 2007. Internet: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/gjbhumaan.htm>.
- 96 European Public Assessment Report (EPAR): HBvaxPRO (revision 8). London: European Medicines Agency (EMA); 2007. Internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/hbvaxpro/hbvaxpro.htm>.
- 97 Heron L, Selnikova O, Moiseieva A, van Damme P, van der Wielen M., Levie K e.a. Immunogenicity, reactogenicity and safety of two-dose versus three-dose (standard care) hepatitis B immunisation of healthy adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled trial. *Vaccine* 2007; 25(15): 2817-2822.
- 98 Leroux-Roels G, Abraham B, Fourneau M, De CN, Safary A. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents. *Vaccine* 2000; 19(7-8): 937-942.
- 99 Chen CC, Chang MH, Lee HC, Twu SJ, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in healthy adolescents on two-dose schedule. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40(3): 157-160.
- 100 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63(5): 838-842.
- 101 Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(12): 1176-1182.
- 102 Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2008;
- 103 Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of The Netherlands; 2008: publicatie nr. 2008/08.
- 104 Rodenburg-van Dielen HEM. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen (CVZ); 2005. Internet: http://www.cvz.nl/resources/rpt0510_richtlijnen_FEO_tcm28-17860.pdf.
-

- 105 Kretzschmar M, de Wit GA, Smits LJ, van de Laar MJ. Vaccination against hepatitis B in low endemic countries. *Epidemiol Infect* 2002; 128(2): 229-244.
- 106 Kretzschmar M, Mangen MJ, van de Laar M, de Wit A. Model based analysis of hepatitis B vaccination strategies in the Netherlands. *Vaccine* 2009; 27(8): 1254-1260.
- 107 van Marrewijk CJ, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Kooy H, van den Hof S, Dorigo-Zetsma JW. Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population based surveillance study (Pienter project). Bilthoven: RIVM; 1999: RIVM rapportnummer: 234680001.
- 108 Marschall T, Kretzschmar M, Mangen MJ, Schalm S. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(12): 1214-1225.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie en geraadpleegde deskundigen
-
- C Hepatitis B-vaccinatie en multipale sclerose
-
- D Hepatitis B (HB) Immunization and Onset of Demyelinating Disease

Bijlagen

Aanleiding voor dit advies

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is een breed advies uitgebracht: *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*. In dit advies van 7 maart 2007 zijn een beoordelingskader en zeven criteria benoemd ter beoordeling van opname van vaccinaties in een publiek programma. De standpunten in dat advies zijn door de minister van VWS overgenomen.

Ook is in datzelfde advies een beoordeling gegeven van de huidige risicogroepenbenadering onder kinderen voor vaccinatie tegen hepatitis B. De Gezondheidsraad beoordeelde deze aanpak als een te handhaven benadering. Daarnaast beoordeelde de Gezondheidsraad de opname in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) van algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Hepatitis B werd als een ziekte beschouwd met een aanzienlijke ziektelast voor individuen, die door dragerschap een omvangrijke groep kan treffen. Een definitief advies voor algemene vaccinatie tegen hepatitis B kon op dat moment nog niet gegeven worden omdat de effectiviteit en doelmatigheid van de vaccinatie nog niet bekend was.

Daarnaast was nog onbekend welke strategie het best paste ter invoering van algemene vaccinatie tegen hepatitis B: vaccinatie van zuigelingen of prepubers. De Gezondheidsraad concludeerde dat algemene vaccinatie op korte termijn aanvullende analyse behoefde. Om dit te faciliteren heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een kosteneffectiviteitanalyse uitgevoerd ter

beoordeling van de effectiviteit en doelmatigheid. Bij de berekeningen zijn modellen gebruikt die zijn aangepast aan eerdere tekortkomingen waardoor ze beter toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie, onder andere door een lagere, reëlere vaccinprijs te hanteren. Daardoor is de kosteneffectiviteitsverhouding ruimschoots beneden het in Nederland gehanteerde afkappunt gekomen. Tevens is het nu mogelijk met deze modellen een vergelijking te maken tussen de risicogroepenbenadering en algemene vaccinatiestrategieën.

De commissie en geraadpleegde deskundigen

Commissie Rijksvaccinatieprogramma

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. J.J. Roord, *vice-voorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde, Vrije Universiteit (VU), Amsterdam
 - dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, *adviseur*
arts-epidemioloog/RVP-manager, Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
 - dr. P.J. van Dalen, *adviseur*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - prof. dr. W. van Eden
arts-microbioloog en hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. R. de Groot
hoogleraar kindergeneeskunde, Universiteit Nijmegen
 - dr. H.E. de Melker, *adviseur*
epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
 - dr. T.G.W.M. Paulussen
hoofd sector Gezondheidsbevordering, TNO kwaliteit van Leven, Leiden
-

- prof. dr. M.J. Postma
hoogleraar gezondheidseconomie, Rijksuniversiteit Groningen (RUG)
- dr. H.C. Rümke
kinderarts n.p.- epidemioloog, Vaxinostics, Universitair Vaccin Centrum Rotterdam en Nijmegen
- prof. dr. J.L. Severens
hoogleraar *medical technology assessment*, Universiteit Maastricht en Academisch Ziekenhuis Maastricht
- prof. dr. B.H. Stricker
hoogleraar farmaco-epidemiologie, Erasmus Universiteit, Rotterdam
- prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick
hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen, Universiteit Leiden, TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
- drs. H.J. Vermeulen-Schakel
consultatiebureau-arts, GGD Kennemerland, Hoofddorp
- dr. M. Verweij
ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*
arts, MPH, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Den Haag
- dr. H.L. Zaaijer
arts-microbioloog, Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. C. Wittevrongel, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie consulteerde de volgende deskundigen en instituten:

- prof. dr. A. de Boer, hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht
 - F. DeStefano MD MPH, Senior Research Epidemiologist, RTI International, Atlanta, VS
 - M. Girard MD Msc, Versailles
 - T. Gudnason, MD, Centrum voor gezondheid, veiligheid en infectieziektencontrole, Seltjarnarnes, IJsland
 - drs. S. Hahné, Centrum voor infectieziektenbestrijding (Cib), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
 - prof. dr. M.A. Hernán, Harvard School of Public Health, Boston, VS
 - prof. dr. H.L.A. Janssen, hoogleraar hepatologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
 - prof. dr. T. Jefferson, Cochrane Vaccines Field, Rome, Italië
-

- dr. D. Kennedy, Department of Health, Londen, Engeland
- dr. M.E.E. Kretzschmar, gezondheidseconoom, Centrum voor infectieziektenbestrijding (Cib), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
- dr. T. Leino, MD, National public health institute (KTL), Helsinki, Finland
- dr. Y. Mikaeloff, MD, Service de Neurologie Pédiatrique, Angers, Frankrijk
- dr. H. Nøkleby, MD, National instituut voor publieke gezondheid, Oslo, Noorwegen
- prof. dr. C.H. Polman, VUmc, Amsterdam
- dr. S. Poulsen, MD MPH, National Board of Health, Kopenhagen, Denemarken
- dr. P. Ruutu, National public health institute (KTL), Helsinki, Finland
- dr. A. Tegnell, MD, Communicable disease prevention and control unit, National board of Health and Welfare, Stockholm, Zweden
- dr. L. Thornton, Publieke gezondheidsdeskundige; Health Protection Surveillance Centre (HPSC), Dublin, Ierland
- dr. G.A. de Wit, gezondheidseconoom; Centrum voor Zorgonderzoek (CZO), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
- Nederlands Vaccin Instituut (NVI), Bilthoven
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Frankrijk
- R.T. Chen, MD, MA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, VS
- Commission nationale de pharmacovigilance, Frankrijk
- Hoge Gezondheidsraad, Brussel, België
- National Centre for Immunisation Research and Surveillance, Westmead, Australië
- Wereldgezondheidsorganisatie, World Health Organization (WHO), Genève, Zwitserland

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt

daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Vanwege de semipermanente benoeming van de commissie 'herziening van het Rijksvaccinatieprogramma', worden de belangenverklaringen op regelmatige basis herbesproken.

Hepatitis B-vaccinatie en multipele sclerose

Samenvatting *139*

-
- 1 Inleiding *143*
 - 1.1 Een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en multipele sclerose? *143*
 - 1.2 Commissie en werkwijze *144*
 - 1.3 Leeswijzer *144*

-
- 2 Achtergrondinformatie over hepatitis B en MS *145*
 - 2.1 Vaccinatie tegen hepatitis B in Nederland *145*
 - 2.2 Vóórkomen van multipele sclerose in Nederland *146*
 - 2.3 Eerdere bevindingen over vaccinatie tegen hepatitis B en MS *147*

-
- 3 Beoordeling van de nieuwe bevindingen *149*
 - 3.1 Nieuwe onderzoeksresultaten *149*
 - 3.2 Bewijskracht van het onderzoek van Hernán *150*
 - 3.3 Bewijskracht van gepoold onderzoek *154*
 - 3.4 Plausibiliteit van een oorzakelijk verband *155*
 - 3.5 Vervolgonderzoek *156*
 - 3.6 Conclusie *157*

Literatuur *159*

Samenvatting

Een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en multipele sclerose?

In 2004 verscheen een publicatie over een onderzoek in het Verenigd Koninkrijk waarin een statistisch significant verband werd gevonden tussen hepatitis B-vaccinatie en later optreden van multipele sclerose (MS). Een eventueel verband zou belangrijke implicaties kunnen hebben voor de bestaande en voor eventuele toekomstige vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B. Zijn er inderdaad wetenschappelijke aanwijzingen voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS? In dit advies geeft de commissie Rijksvaccinatieprogramma haar oordeel.

Beoordeling

Opzet en uitvoering van het onderzoek

De commissie heeft de bewijskracht van het onderzoek van Hernán en medewerkers beoordeeld. Op grond daarvan concludeert zij dat het niet aannemelijk is dat de bevindingen verklaard kunnen worden door tekortkomingen in opzet of uitvoering van het onderzoek. Het gaat hier echter om een observationeel onderzoek dat als zodanig niet bewijzend is voor een oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS omdat niet elke mogelijkheid voor epidemiologische vertekening kan worden weggenomen.

Gepoold onderzoek

Om het onderzoek van Hernán en medewerkers beter te kunnen vergelijken met de resultaten van andere beschikbare onderzoeken heeft de Gezondheidsraad een systematisch overzicht van het verrichte epidemiologische onderzoek naar het verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS laten maken. Het gepoolde onderzoek levert geen aanwijzingen voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS.

De commissie concludeert dat Hernán en medewerkers vergeleken met de andere onderzoekers het verband in de tijd tussen hepatitis B-vaccinatie en optreden van MS bijzonder zorgvuldig zijn nagegaan.

Plausibiliteit van een oorzakelijk verband

De commissie heeft zich vervolgens afgevraagd of er een plausible verklaring gegeven zou kunnen worden voor een eventueel oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en later optreden van multipele sclerose. In de wetenschappelijke literatuur is aangedragen dat er identieke aminozuurvolgordes voorkomen in een enzym van het hepatitis B-virus, het HB-viruspolymerase (HB pol), en de myelineschede van zenuwen. Het is denkbaar dat een dergelijke overeenkomst (*molecular mimicry*) bij daarvoor gevoelige personen een autoimmuuniteitsproces zou kunnen induceren.

Het HB pol maakt geen onderdeel uit van het recombinantvaccin; het zou er hooguit in de vorm van minieme verontreiniging in voor kunnen komen. HB pol maakt wél onderdeel uit van het hepatitis B-virus zelf. Het wordt in relatief hoge concentraties aangetroffen bij personen met een actieve HBV-infectie. In een land als het Verenigd Koninkrijk (maar ook Nederland) worden juist diegenen gevaccineerd die een hoger risico lopen op infectie. Gevaccineerde personen hebben dus een grotere kans om met het virus in aanraking te komen en geïnfecteerd te zijn. Het door Hernán gevonden statistische verband tussen vaccinatie en MS zou daardoor verklaard kunnen worden. Dat verband zou dan in feite staan voor een verband tussen infectie met het hepatitis B-virus en MS. Het schijnverband met vaccinatie zou tot stand komen doordat, zoals gezegd, juist personen die risico lopen op infectie met het hepatitis B-virus gevaccineerd worden (*confounding by indication*).

Naar het oordeel van de commissie vormt *molecular mimicry* dus geen logische oorzakelijke verklaring voor een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. Het vormt wel een mogelijke alternatieve verklaring voor de bevindingen van Hernán en medewerkers.

Conclusie

Op grond van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat een verband tussen vaccinatie met het recombinant hepatitis B-vaccin en MS onwaarschijnlijk is.

Inleiding

1.1 Een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en multipale sclerose?

In 2004 verscheen een publicatie van Hernán en medewerkers die al enige tijd onderwerp is van discussie. In het onderzoek waarover zij berichtten werd een statistisch significant verband gevonden tussen hepatitis B-vaccinatie en later optreden van multipale sclerose (MS) in het Verenigd Koninkrijk. Hoewel statistisch gezien te verwachten valt dat zo'n verband af en toe louter op basis van toeval gevonden wordt zonder dat er een sprake is van een daadwerkelijk verband met vaccinatie, geeft dit onderzoek aanleiding tot een nadere beoordeling.

Net als in het Verenigd Koninkrijk worden in ons land bepaalde risicogroepen gevaccineerd tegen hepatitis B, onder wie kinderen van hepatitis B-draagsters en alle zuigelingen van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar hepatitis B veel voorkomt. Daarmee wordt veel ziekte voorkomen. Als er een verband zou (kunnen) zijn met MS, is het belangrijk om uit voorzorg na te gaan welke implicaties dat zou kunnen hebben voor bestaande en toekomstige vaccinatieprogramma's.

Daarom wordt in dit advies antwoord gegeven op de volgende vraag:

Hoe waarschijnlijk is het, op basis van de bevindingen van Hernán, ander recent onderzoek en de kennis over een werkingsmechanisme voor een mogelijk causaal verband, dat hepatitis B-vaccinatie een verhoogd risico geeft op MS?

1.2 Commissie en werkwijze

De Commissie Rijksvaccinatieprogramma heeft zich over deze vragen gebogen.

Om de relevante kennis te verzamelen heeft de commissie de wetenschappelijke literatuur bestudeerd. Ook heeft zij deskundigen in binnen- en buitenland geraadpleegd. Een overzicht daarvan staat in bijlage B.

Daarnaast heeft zij prof. dr. T. Jefferson en medewerkers van het Cochrane Vaccine Field in Rome opdracht gegeven een update te maken van een systematisch overzicht uit 2003 van onderzoek naar een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en demyeliniserende aandoeningen, waaronder multipale sclerose (bijlage D).

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt eerst kort achtergrondinformatie gegeven over hepatitis B-vaccinatie in ons land, en over de ziekte MS en hoe vaak die in Nederland voorkomt. Ook staat daar de eerdere beoordeling van de Gezondheidsraad over een mogelijk verband. In hoofdstuk 3 worden de nieuwe onderzoeksresultaten beoordeeld en vergeleken met andere recente bevindingen. Verder wordt besproken of een mechanisme denkbaar is waardoor een hepatitis B-vaccinatie tot MS zou kunnen leiden.

Achtergrondinformatie over hepatitis B en MS

2.1 Vaccinatie tegen hepatitis B in Nederland

Infectie met het hepatitis B-virus (HBV) is één van de oorzaken van hepatitis (leverontsteking). De klinische verschijnselen van HBV-infectie wisselen sterk. Er kan sprake zijn van een symptoomloze infectie zonder geelzucht, of van voorbijgaande algemene klachten met geelzucht of, in minder dan 1 procent van de gevallen, van acuut leverfalen met bloedingen, neurologische problemen, coma en overlijden. De overgrote meerderheid van tevoren gezonde personen maakt een voorbijgaande infectie door. Bij sommigen echter slaagt het afweersysteem er niet in om het virus te klaren en ontstaan dragerschap van het virus en chronische infectie. Er is een samenhang tussen infectie op jonge leeftijd, asymptomatische infectie zonder geelzucht en het ontstaan van dragerschap. Bij meer dan 90 procent van met HBV geïnfecteerde pasgeborenen ontwikkelt zich, zonder behandeling, dragerschap. Bij infectie na de geboorte neemt de kans op dragerschap sterk af bij toenemende leeftijd tot ongeveer 10 procent op de leeftijd van 15 jaar. Daarna daalt de kans langzaam verder tot zo'n 4 procent bij 35-jarigen en 2 procent bij mensen van 55 jaar.¹ Bij chronische infectie kunnen op den duur levercirrose en leverkanker optreden. Dragerschap van HBV is een belangrijke factor bij doorgaande verspreiding van hepatitis B.

Vanwege de ernst van de aandoening zijn er in Nederland publieke vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B in een aantal specifieke groepen. Sinds 1989 worden vrouwen tijdens de zwangerschap gecontroleerd op dragerschap van het

hepatitis B-virus. Als de vrouw draagster blijkt, moet haar kind in het kader van de behandeling spoedig na de geboorte gevaccineerd worden, omdat het anders een grote kans heeft om, net als de moeder, chronisch geïnfecteerd te raken.

Op advies van de Gezondheidsraad is daarnaast in 2003 preventieve vaccinatie tegen hepatitis B ingevoerd van alle zuigelingen van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar hepatitis B veel voorkomt.

Sinds 2002 wordt in Nederland bovendien een geïntensiveerd programma uitgevoerd van vaccinatie van personen uit specifieke risicogroepen. Daarbij gaat het vooral om personen met wisselende homoseksuele of heteroseksuele contacten en intraveneuze druggebruikers.

Tenslotte worden gezondheidswerkers vaak en politieagenten en vuilnismanen soms gevaccineerd in het kader van hun beroepsuitoefening.

2.2 Vóórkomen van multipele sclerose in Nederland

Multipele sclerose (MS) is een langzaam voortschrijdende aandoening van het centrale zenuwstelsel waarbij zich volgens een willekeurig patroon uitvals- en verlamningsverschijnselen voordoen. De verschijnselen worden veroorzaakt door een even willekeurige aantasting van de isolerende myelineschede van zenuwvezels. De diagnostiek van MS is complex en nog in ontwikkeling.^{2,3} Aangenomen wordt dat MS ontstaat door een samenspel van genetische en omgevingsfactoren, maar het is niet bekend waardoor MS precies veroorzaakt wordt. Roken, vrouwelijk geslacht en leeftijd jonger dan 40 jaar vormen risicofactoren voor MS. Hoewel tot voor kort werd aangenomen dat het ziektemechanisme van MS vooral te maken heeft met auto-immuniteit, zijn er recent aanwijzingen dat het misschien om een neurodegeneratieve ziekte gaat. In dat geval zouden de immunologische verschijnselen secundair zijn.^{4,5}

Hoewel MS weinig voorkomt, is het wel de meest voorkomende chronische neurologische aandoening bij jongvolwassenen. De ziekte manifesteert zich bij ongeveer een op de duizend personen en kan op den duur invaliderend zijn. Er is echter geen eenduidig verband tussen objectieve ziektematen als (spier)zwakte en de omvang van laesies bij onderzoek enerzijds en de kwaliteit van leven anderzijds; psychologische factoren, zoals coping, stemming, eigen effectiviteit en gepercipieerde steun, hebben een grotere invloed.⁶

MS komt meer voor in noordelijke dan in zuidelijke landen. Mensen die als klein kind vanuit een noordelijk land naar een zuidelijk land verhuizen, hebben een lager risico om MS te krijgen dan de achterblijvers. Een dergelijk verschil is niet gevonden bij verhuizing na de puberteit.

Hoewel MS zich vooral voordoet bij (jong)volwassenen, bestaat er ook een variant die al begint in de kindertijd. Gemiddeld duurt het tientallen jaren voordat de ziekte tot ernstige invaliditeit leidt; bij kinderen met MS is dat interval mogelijk langer dan bij volwassenen.⁷

Het risico van MS zonder vaccinatie is voor Nederland niet goed bekend. In een onderzoek in de provincie Groningen, gepubliceerd in 1985, werden over een periode van twintig jaar ruim twee nieuwe gevallen per 100 000 personen per jaar gevonden.⁸ Voor zover de commissie heeft kunnen nagaan, zijn dit de enige gegevens over de frequentie van nieuwe gevallen (incidentie) in Nederland.

2.3 Eerdere bevindingen over vaccinatie tegen hepatitis B en MS

In 2001 besprak de Gezondheidsraad al een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS, in een advies over algemene vaccinatie van zuigelingen tegen hepatitis B.⁹ In het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw was MS in Frankrijk bij individuele patiënten namelijk in verband gebracht met hepatitis B-vaccinatie.

Op zichzelf is het optreden van MS bij hepatitis B-gevaccineerden niet ongevoelbaar. MS komt immers met een zekere frequentie voor bij jongvolwassenen. Alleen al op statistische gronden valt daarom te verwachten dat de combinatie zich geregeld zal voordoen. In gerichte onderzoeken werd geen oorzakelijk verband gevonden.¹⁰⁻¹⁹

Op grond daarvan concludeerde de Gezondheidsraad destijds dat er geen aanwijzingen waren dat het hepatitis B-vaccin MS veroorzaakt.

Beoordeling van de nieuwe bevindingen

3.1 Nieuwe onderzoeksresultaten

In 2004 publiceerde Hernán de resultaten van een patiënt-controleonderzoek dat is verricht met behulp van materiaal uit de *General Practice Research Database* in het Verenigd Koninkrijk, een databank met gegevens uit huisartsenpraktijken.

De belangrijkste bevinding was een *odds ratio* (relatief risico) van 3,1 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,5-6,3) voor het optreden van verschijnselen van MS binnen drie jaar na hepatitis B-vaccinatie. Dat wil zeggen dat het risico om MS te krijgen in de eerste drie jaren na een vaccinatie drie maal hoger zou liggen dan wanneer geen vaccinatie was ontvangen. In het onderzoek werd geen statistisch verband gevonden tussen MS en vaccinatie tegen influenza of tetanus.²⁰

Het onderzoek suggereert dus een verband. Tegelijkertijd maakt het duidelijk dat, als zo'n verband inderdaad zou bestaan, de vaccinatie zeker niet de belangrijkste factor kan zijn in het ontstaan van MS. Het overgrote deel van de MS-patiënten in het onderzoek (93 procent) had namelijk geen hepatitis B-vaccinatie ontvangen. Net als in Nederland wordt hepatitis B-vaccinatie in het Verenigd Koninkrijk meestal toegediend aan personen uit specifieke risicogroepen.

De vraag is hoe overtuigend de resultaten uit het onderzoek van Hernán zijn. Om die vraag te beantwoorden bespreekt de commissie de methodologische kwaliteit, en vergelijkt ze de uitkomsten van Hernán met die uit ander onderzoek. Daarbij wordt ook gebruik gemaakt van het systematische overzicht dat Jefferson en anderen in opdracht van de Gezondheidsraad hebben gemaakt. Daarna gaat de

commissie na of een plausibele hypothese gegeven zou kunnen worden voor een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. Ook dat kan immers relevant zijn voor een oordeel over de waarschijnlijkheid van zo'n associatie.

3.2 Bewijskracht van het onderzoek van Hernán

Keuze van observationeel onderzoek terecht?

Het onderzoek van Hernán is observationeel van aard. Dat wil zeggen dat gebruik gemaakt wordt van situaties zoals die zich in de dagelijkse praktijk voordoen. In dat geval zijn het de externe omstandigheden, en niet de onderzoeksopzet, die bepalen of iemand gevaccineerd wordt tegen hepatitis B. Observationeel onderzoek heeft daarom een lagere bewijskracht dan experimenteel klinisch onderzoek, waarin wel door het onderzoek bepaald wordt wie aan de onderzochte interventie wordt blootgesteld. Idealiter vindt dergelijk onderzoek plaats in een geblindeerde opstelling waarin noch patiënt noch onderzoeker weten wie de te onderzoeken interventie krijgt en wie de vergelijkbare interventie. In observationeel onderzoek zouden de bevindingen immers vertekend kunnen zijn door andere (risico)factoren, die niet bekend hoeven te zijn.

Experimenteel onderzoek is echter niet altijd uitvoerbaar. Dat is ook hier het geval: een experimenteel onderzoek naar de vraag of het risico op MS na hepatitis B-vaccinatie verhoogd is, zou honderdduizenden deelnemers moeten omvatten.

De commissie vindt dan ook dat de keuze voor een observationeel onderzoek terecht is. Deze keuze betekent wel dat een bevinding van een samenhang tussen hepatitis B-vaccinatie en MS op zich nog niet bewijzend is voor een oorzakelijk verband. Daarvoor is nodig dat de samenhang bevestigd wordt in ander onderzoek. Hernán en medewerkers geven dit zelf ook aan.^{20,21}

Ontwerp van het onderzoek zorgvuldig?

Om na te gaan of de bevindingen van Hernán en medewerkers verklaard zouden kunnen worden uit tekortkomingen van opzet en uitvoering van het onderzoek of uit vertekening (verstoring) door andere (risico)factoren geeft de commissie hieronder een korte samenvatting van de in het onderzoek gebruikte methoden.

Het onderzoek is opgezet als patiënt-controleonderzoek binnen de *General Practice Research Database (GPRD)*. De GPRD omvat demografische, ziekte- en behandelingsgegevens van 3 miljoen Britten. De deelnemende huisartsen zijn speciaal getraind om de gegevens op gestandaardiseerde wijze te verzamelen. De

databank is opgezet voor onderzoeksdoeleinden en naar het oordeel van de commissie geschikt voor onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen, waaronder vaccins.

In een patiënt-controleonderzoek wordt de mate van blootstelling aan de vermoede risicofactor vergeleken tussen patiënten met de betreffende ziekte en controlepersonen. In het computerbestand identificeerden Hernán en medewerkers alle patiënten met de ziektecode voor MS. Vervolgens vroegen ze bij de huisarts kopieën op van alle MS-gerelateerde consulten, verwijzingen, testuitslagen en ziekenhuisgegevens. Twee onderzoekers, die geen toegang hadden tot de gegevens over hepatitis B-vaccinatie, beoordeelden onafhankelijk van elkaar of de patiënten voldeden aan de criteria voor de diagnose MS van Poser. Als indexdatum voor twee afzonderlijke analyses kozen de onderzoekers 1) de vroegste datum waarop zich verschijnselen voordeden die achteraf bleken te duiden op MS en 2) de datum van de feitelijke MS-diagnose. Voor de analyse kwamen alleen patiënten in aanmerking van wie achtergrondgegevens uit het computerbestand beschikbaar waren voor de periode van ten minste drie jaar aaneensluitend vóór de datum van eerste verschijnselen.

Voor elke MS-patiënt werden aselect 10 geselecteerde controlepersonen geselecteerd. Ook hier gold het selectie criterium dat achtergrondgegevens uit het computerbestand beschikbaar moesten zijn voor de periode van ten minste drie jaar aaneensluitend vóór de datum van eerste verschijnselen, respectievelijk de datum van diagnose van de corresponderende MS-patiënt.

Voor gegevens over hepatitis B-vaccinatie werd voor zowel patiënten als controles gebruik gemaakt van het gecomputeriseerde gegevensbestand met behandelgegevens.

Van de aanvankelijke 713 MS-patiënten kwalificeerden zich zodoende 163 voor de analyse (11 met en 153 zonder hepatitis B-vaccinatie). Zij werden vergeleken met 1604 controlepersonen (39 met en 1 565 zonder hepatitis B-vaccinatie).

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de Amerikaanse Centers for Disease Control (CDC) hebben betoogd dat de aantallen in de uiteindelijke analyse te klein zijn voor een harde conclusie.^{22,23}

Volgens de commissie is de selectie van patiënten en controlepersonen in het artikel helder beschreven en zorgvuldig uitgevoerd. Voor de selectie van patiënten is gebruik gemaakt van algemeen geaccepteerde criteria voor de diagnose MS. De bevinding van een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS is statistisch significant naar gangbare criteria. De selectie van patiënten en controlepersonen en de aantallen als zodanig vormen naar het oordeel van de commissie dan ook geen reden om de bevindingen in twijfel te trekken. Ook de Franse *Commis-*

sion Nationale de Pharmacovigilance heeft geoordeeld dat Hernán en medewerkers hun onderzoek op correcte wijze hebben opgezet en uitgevoerd.²⁴

De onderzoeksgroep bevat wel een duidelijke beperking. De GPRD wordt representatief geacht voor de algemene bevolking van Engeland en Wales. Net als in Nederland wordt hepatitis B-vaccinatie in het Verenigd Koninkrijk echter meestal toegediend aan personen uit specifieke risicogroepen. Niet kan worden uitgesloten dat het verband tussen vaccinatie en MS verklaard kan worden uit een verband tussen deze risicogroepen en MS, onafhankelijk van de vaccinatie. Daarnaast omvat het onderzoek van Hernán vrijwel uitsluitend volwassenen patiënten met MS, en geeft dan ook geen informatie over een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS bij zuigelingen en jonge kinderen. In die leeftijdsgroepen komt MS overigens zeer zelden voor, nog minder vaak dan gemiddeld in de bevolking. Vanwege de beperkte onderzoeksgroep is het niet zeker dat de bevindingen van Hernán gegeneraliseerd kunnen worden naar personen zonder specifieke risico's op hepatitis B en naar kinderen.

Informatiebias?

Hernán en medewerkers hebben zich bij de keuze van de onderzoeksopzet veel moeite getroost om vormen van vertekening door andere (risico)factoren te vermijden. Volgens de WHO zou een mogelijke verklaring voor de bevindingen echter gevonden kunnen worden in misclassificatie van de vaccinatiestatus. Minimale verschillen tussen patiënten en de controlepersonen in de manier waarop de vaccinatiegegevens zijn verkregen, zouden tot andere conclusies kunnen leiden.²² De commissie ziet daarvoor echter geen aanwijzingen. De gegevens over vaccinatie zijn op identieke wijze verkregen voor MS-patiënten en controlepersonen op basis van een tevoren bestaand gegevensbestand.

In de gekozen onderzoeksopzet kan ook geen sprake zijn van beïnvloeding van de gegevens door de onderzoeksvraag. Beïnvloeding van de uitkomsten is alleen denkbaar als artsen of patiënten los van dit onderzoek en daaraan voorafgaand bij de diagnose MS een verband met hepatitis B-vaccinatie hadden vermoed en daarom selectief vaccinatiegegevens aan het dossier hadden toegevoegd. Daarvoor zijn geen aanwijzingen.

Wel is het denkbaar dat de huisarts, die in dit onderzoek als bron fungeerde, niet altijd op de hoogte was van vaccinatie of de diagnose MS. Dat zou bijvoorbeeld het geval kunnen zijn als gezondheidswerkers via hun werk gevaccineerd zijn of bij klachten vaker via hun eigen kanalen specialistische diagnostiek en behandeling zouden ontvangen. Als dit het geval zou zijn, zou een eventueel verband in het onderzoek waarschijnlijk onderschat of zelfs onopgemerkt blijven.

De commissie concludeert dat het onwaarschijnlijk is dat de bevindingen verklaard zouden kunnen worden door informatiebias.

Vertekening door andere (risico)factoren?

Nog een ander punt verdient hier bespreking. In het Verenigd Koninkrijk worden, net als in Nederland, vooral personen uit specifieke risicogroepen gevaccineerd tegen hepatitis B. Het is mogelijk dat personen uit specifieke risicogroepen voor hepatitis B vaker dan gemiddeld ook andere risicofactoren voor MS hebben. Als dat zo is, zouden de bevindingen daardoor vertekend (verstoord) kunnen zijn. Hoewel het niet helemaal kan worden uitgesloten, is het niet waarschijnlijk dat de bevindingen vertekend zijn door andere risicofactoren. Tot nog toe zijn er immers nog maar enkele risicofactoren voor MS gevonden (zie paragraaf *Vóór*-komen van multipale sclerose in Nederland). Risicofactoren voor HBV-infectie horen daar niet bij.

Men zou kunnen bedenken dat personen uit risicogroepen voor hepatitis B relatief vaker of sneller dan anderen medische behandeling zoeken bij klachten. Dan zou het onderzoek ten onrechte een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS kunnen suggereren (*confounding*). Er zijn geen aanwijzingen dat dit het geval is, maar het kan ook niet uitgesloten worden.

Rol van toeval?

Tenslotte is het niet helemaal uitgesloten dat de bevinding berust op toeval. Door de gebruikte statistische methoden zal zich namelijk bij ongeveer een op de twintig onderzoeken louter op basis van toeval een dergelijk niet in het echt bestaand verband kunnen voordoen.

Oordeel van de commissie

De Gezondheidsraad besprak eerder, in 2001, een mogelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. In gerichte onderzoeken hiernaar werd toen geen verband gevonden. In 2004 kwam de mogelijkheid van een verband weer ter sprake na publicatie van het onderzoek van Hernán en medewerkers. De commissie heeft de kwaliteit van dat onderzoek beoordeeld. Wat is het oordeel?

Het onderzoek is *lege artis* uitgevoerd. In hun onderzoek zijn Hernán en medewerkers uitgegaan van een volgens objectieve criteria vastgestelde diagnose. De onderzoekers zijn het verband in de tijd tussen hepatitis B-vaccinatie en optreden van MS bijzonder zorgvuldig nagegaan. Als indexdatum hebben ze,

anders dan in de meeste andere onderzoeken, het moment gebruikt waarop mensen voor het eerst de huisarts bezochten met gerelateerde klachten. De follow-up periode bedroeg, ook anders dan in de meeste andere onderzoeken, ten minste drie jaar. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat de bevindingen verklaard kunnen worden door tekortkomingen in opzet of uitvoering van het onderzoek. Het gaat hier echter om een observationeel onderzoek dat als zodanig niet bewijzend is voor een oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. Vanwege de zorgvuldige opzet kunnen de bevindingen ook niet terzijde worden geschoven. Het onderzoek vormt een signaal dat nader onderzocht dient te worden.

3.3 Bewijskracht van *gepoold* onderzoek

Om het onderzoek van Hernán en medewerkers beter te kunnen vergelijken met de resultaten van andere beschikbare onderzoeken heeft de Gezondheidsraad Jefferson en medewerkers opdracht gegeven een update te maken van hun systematische overzicht uit 2003.²⁵ Deze update is inmiddels beschikbaar (zie bijlage D).

Volgens Jefferson en medewerkers geeft het beschikbare onderzoek door methodologische tekortkomingen maar een beperkt inzicht in de eventuele relatie van hepatitis B-vaccinatie en MS. Zo zijn in maar drie onderzoeken scherp omschreven criteria voor de diagnose MS gebruikt. Naast het onderzoek van Hernán gaat het om de onderzoeken van Acherio en medewerkers uit 2001 en van DeStefano en medewerkers uit 2003.^{11,19,20} Verder waren in geen van de onderzoeken gegevens beschikbaar over het moment waarop zich voor het eerst klachten voordeden die bij de huisarts werden gemeld, zoals bij Hernán wel het geval was. Daardoor was het niet mogelijk om de samenhang tussen vaccinatie en het eerste optreden van gerelateerde klachten gepoold te onderzoeken.

Waar de resultaten van de onderzoeken gepoold konden worden, inclusief die van Hernán, werd geen significant verband gevonden tussen hepatitis B-vaccinatie en demyeliniserende aandoeningen, ontsteking van de oogzenuw of multipele sclerose neuritis tot twee jaar en meer daarna.

In het nieuwe systematische overzicht van het wetenschappelijke onderzoek vonden de onderzoekers dus, net als in het vorige overzicht, geen bewijs voor een oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en het optreden van demyelinisatiesyndromen in het algemeen en MS in het bijzonder.

Oordeel van de commissie

Het gepoolde onderzoek levert geen aanwijzingen voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS.

3.4 Plausibiliteit van een oorzakelijk verband

De commissie heeft zich afgevraagd of er een plausibele verklaring gegeven zou kunnen worden voor een eventueel verband tussen vaccinatie met het recombinant hepatitis B-vaccin en later optreden van multipale sclerose. In de wetenschappelijke literatuur is aangedragen dat er identieke aminozuurvolgordes voorkomen in een enzym van het hepatitis B-virus, het HB-viruspolymerase (HB-pol), en de myelineschede van zenuwen. Het is denkbaar dat een dergelijke overeenkomst bij daarvoor gevoelige personen een autoimmuniteitsproces zou kunnen induceren.²⁶⁻³⁰ Een dergelijk mechanisme wordt *molecular mimicry* genoemd.

Ook Jefferson en medewerkers signaleren in hun systematisch overzicht dat *molecular mimicry* gerapporteerd is tussen onderdelen van het hepatitis B-virus en de myelineschede van zenuwen. Op grond daarvan stellen zij dat *molecular mimicry* een plausibele verklaring vormt voor een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en multipale sclerose.

Het HB-pol maakt overigens geen onderdeel uit van het recombinantvaccin; het zou er hooguit in de vorm van minieme verontreiniging in voor kunnen komen. Het optreden van *molecular mimicry* is mede afhankelijk van erfelijke factoren van de gastheer. Die afhankelijkheid van erfelijke factoren maakt dat autoimmuniteit, als die al optreedt, zeldzaam is.

De commissie tekent hierbij aan dat de klinische relevantie van de identieke aminozuurvolgordes in dit geval niet vaststaat. Identieke aminozuurvolgordes worden relatief vaak aangetroffen zonder dat er een klinische relevantie bestaat. Voor klinische relevantie is nodig dat het immuunsysteem van gevoelige personen de identieke aminozuurvolgordes inderdaad als zodanig herkent en kruisreacteert met lichaamseigen antigeen. Om de klinische relevantie van de *molecular mimicry* na te gaan, is onderzoek bij daarvoor gevoelige proefdieren noodzakelijk. Dat soort onderzoek is in dit geval niet verricht.

HB-pol maakt wél onderdeel uit van het hepatitis B-virus zelf. Het wordt in relatief hoge concentraties aangetroffen bij personen met een actieve HBV-infectie. In een land als het Verenigd Koninkrijk (maar ook Nederland) worden juist diegenen gevaccineerd die een hoger risico lopen op infectie. Gevaccineerde personen hebben dus een grotere kans om met het virus in aanraking te komen en geïnfecteerd te zijn. Het door Hernán gevonden statistische verband tussen vaccinatie en MS zou daardoor verklaard kunnen worden. Dat verband zou dan in feite staan voor een verband tussen infectie met het hepatitis B-virus en MS. Het schijnverband met vaccinatie zou tot stand komen doordat, zoals gezegd, juist

personen die risico lopen op infectie met het hepatitis B-virus gevaccineerd worden (*confounding by indication*). Overigens is hepatitis B zelf in de literatuur nooit met MS in verband gebracht.²⁶

Oordeel van de commissie

Naar het oordeel van de commissie vormt *molecular mimicry* geen logische oorzakelijke verklaring voor een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. Molecular mimicry zou misschien wel aan de basis kunnen staan van een eventueel verband tussen infectie met het hepatitis B-virus en MS. In de wetenschappelijke literatuur heeft de commissie daarvoor echter geen aanwijzingen kunnen vinden.

3.5 Vervolgonderzoek

Naar aanleiding van het onderzoek van Hernán is in Frankrijk vervolgonderzoek uitgevoerd door Mikaeloff en medewerkers. Net als bij Hernán gaat het om patiënt-controleonderzoek, waarbij de voorgeschiedenis van vaccinatie vergeleken wordt bij 143 MS-patiënten en 1 122 controles zonder deze aandoening. Anders dan in dat onderzoek ging het hier om kinderen jonger dan 16 jaar. MS-patiënten werden geselecteerd uit het KIDSEP-cohort*, waarin de meeste Franse kinderen worden gevolgd bij wie voor het eerst de diagnose MS gesteld wordt. Controlekinderen werden op basis van een aselechte steekproef uit de algemene bevolking en gematcht op leeftijd, geslacht en woonplaats.

Ook Mikaeloff en medewerkers zijn uitgegaan van patiënten met een volgens objectieve criteria vastgestelde diagnose van MS. Net als in het onderzoek van Hernán baseerden de onderzoekers de gegevens over blootstelling (aan vaccinatie) op van tevoren verzamelde bronnen, in dit geval vaccinatieboekjes. De statistische analyse van de gegevens kwam grotendeels overeen met die zoals gevolgd door Hernán. Net als bij Hernán werd de statistische analyse van het verband in de tijd tussen hepatitis B-vaccinatie en optreden van MS verricht over een periode van drie jaar na blootstelling. Aanvullend werden echter ook kortere en langere blootstellingsduren onderzocht. In geen van de analyses werd een aanwijzing voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS gevonden. Een even groot deel van patiënten als controlepersonen (32 procent) was gevaccineerd tegen hepatitis B.³¹

* Kid Sclérose en Plaques.

Een belangrijk verschilpunt (en voordeel) van het onderzoek van Mikaeloff vergeleken met dat van Hernán is dat het verricht is bij kinderen. Anders dan de deelnemers in het onderzoek van Hernán maakten de deelnemers in het onderzoek van Mikaeloff geen onderdeel uit van een risicogroep voor HBV-infectie. Het risico van confounding by indication is in het onderzoek van Mikaeloff dan ook waarschijnlijk veel kleiner dan in het onderzoek van Hernán.

Oordeel van de commissie

Naar het oordeel van de commissie wordt het onderzoek van Mikaeloff en medewerkers in grote lijnen gekenmerkt door dezelfde zorgvuldige opzet en analyse als dat van Hernán. Een belangrijk voordeel is dat het onderzoek is verricht bij kinderen. Uit het onderzoek komen geen aanwijzingen naar voren voor een verband tussen vaccinatie met recombinant hepatitis B-vaccin en MS.

3.6 Conclusie

De commissie heeft de bewijskracht van het onderzoek van Hernán en medewerkers beoordeeld. Wat is het oordeel?

Het onderzoek is *lege artis* uitgevoerd. Het gaat hier echter om een observationeel onderzoek dat als zodanig niet bewijzend is voor een oorzakelijk verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS.

Om het onderzoek van Hernán en medewerkers beter te kunnen vergelijken met de resultaten van andere beschikbare onderzoeken heeft de Gezondheidsraad een systematisch overzicht van het verrichte onderzoek laten maken. Het gepoolde onderzoek leverde geen aanwijzingen op voor een verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS.

Molecular mimicry vormt naar het oordeel van de commissie geen logische oorzakelijke verklaring voor een eventueel verband tussen hepatitis B-vaccinatie en MS. Ook in het onderzoek van Mikaeloff en medewerkers zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verband tussen vaccinatie met recombinant hepatitis B-vaccin en MS.

Op grond van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat een verband tussen vaccinatie met het recombinant hepatitis B-vaccin en MS onwaarschijnlijk is.

Literatuur

- 1 Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1993; 253(1337): 197-201.
 - 2 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD e.a. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121-127.
 - 3 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L e.a. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840-846.
 - 4 Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006; 52(1): 61-76.
 - 5 Ludwin SK. The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(4): 305-318.
 - 6 Mitchell AJ, Benito-Leon J, Gonzalez JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005; 4(9): 556-566.
 - 7 Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B e.a. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2603-2613.
 - 8 Minderhoud JM, Prange AJA, Dassel H, Schurink HJ, Lootsma E, Van der Hoeven JH. Epidemiologische aspecten van multiple sclerose; een onderzoek in de provincie Groningen. *T Soc Gezondheidszorg* 1985; 63: 64-72.
 - 9 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Publicatie nr. 2001/03. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2001.
-

- 10 Anonymous. Don't exaggerate the systemic adverse effects of hepatitis B vaccination. *Prescrire Int* 2000; 9: 59-63.
- 11 Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K e.a. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 327-332.
- 12 Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001; 344(5): 319-326.
- 13 Tourbah A, Gout O, Liblau R, Lyon-Caen O, Bougniot C, Iba-Zizen MT e.a. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology* 1999; 53(2): 396-401.
- 14 Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5(9): 964-965.
- 15 Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. [The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156(3): 242-246.
- 16 Sturkenboom MCJM, Wolfson C, Roullet E, Heinzlef O, Abenheim L. Demyelination, multiple sclerosis, and hepatitis B vaccination: a population-based study in the UK. *Neurology* 2000; 54 (suppl.3): A166.
- 17 Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355(9203): 549-550.
- 18 Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Jeantaud I, Begaud B e.a. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21(4): 180-186.
- 19 DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB e.a. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60(4): 504-509.
- 20 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63(5): 838-842.
- 21 Hernan MA, Jick SS. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: the jury is still out. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2006; 15(9): 653-655.
- 22 World Health Organization. World Health Organization Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Response to the paper by MA Hernán and others in *Neurology* 14th September 2004 issue entitled "Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis". http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/sep_04/en/ (gelezen op 1 december 2005)
- 23 Centers for Disease Control. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: key messages (Sept. 14, 2004). http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/hbv_ms.pdf (gelezen op 3 april 2006)
- 24 Commission Nationale de Pharmacovigilance. Vaccins contre l'hépatite B: résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004. <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/filcoprs/040904.htm> (persbericht) en <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/filcoprs/040905.pdf> (vergadersverslag) (gelezen op 1 december 2005)
-

- 25 Demicheli V, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Clements CJ, Jefferson T. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: evidence from a systematic review. *J Viral Hepat* 2003; 10(5): 343-344.
- 26 Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003; 362: 1659-1666.
- 27 Bogdanos DP, Smith H, Ma Y, Baum H, Mieli-Vergani G, Vergani D. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin mimics. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(3): 217-224.
- 28 Martinuc PJ, Avcin T, Bozic B, Kuhar M, Cucnik S, Zupancic M e.a. Anti-phospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Clin Exp Immunol* 2005; 142(2): 377-380.
- 29 Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med Hypotheses* 2005; 65(3): 509-520.
- 30 Comenge Y, Girard M. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: adding the credibility of molecular biology to an unusual level of clinical and epidemiological evidence. *Med Hypotheses* 2006; 66(1): 84-86.
- 31 Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(12): 1176-1182

Hepatitis B (HB) Immunization and Onset of Demyelinating Disease

Systematic Review of the Evidence

Tom Jefferson*, Carlo Di Pietrantonj, Alessandro Rivetti, Vittorio Demicheli

Cochrane Vaccines Field

* Address for correspondence:

Via Adige 28°,

00061 Anguillara Sabazia, (Roma), Italy

Tel/Fax 0039 06999 00 989

Mobile 0039 3292025051

E-mail: jefferson.tom@gmail.com

Index

Abstract *166*
Hepatitis B *166*
Background *167*
The vaccines *169*
Rationale for the 2002 review and its update *171*

Objectives *173*
Criteria for considering studies for this review *173*

Search strategy for identification of studies *174*

Methods of the review *178*
Inclusion of studies *178*
Assessment of methodological quality *178*
Data extraction *178*
Data analysis *179*

Results of the review *180*
Identification of studies *180*

Acknowledgements *196*

Conflicts of interest 197

Funding 198

Abstract

Objective

To assess evidence of a possible association between exposure to vaccines against Hepatitis B (HB) and onset of Demyelinating Disease (DD) (Multiple sclerosis MS and/or optic neuritis ON).

Design

Systematic review and meta-analysis of the evidence.

Methods

We searched the Cochrane Library, MEDLINE, Current Contents, Cinhal, Embase, Gateway Mesh (from 1979 to June 2002) and The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Pub Med (from June 2002 to June 2006) in any language and contacted manufacturers and corresponding authors. We included non randomised comparative studies assessing exposure to HB vaccines and DD. Whenever possible we carried out a meta-analysis and expressed risk as odds ratios or risk ratios. Due to inconsistent and non-standardised reporting we carried out sub-analyses only by time from exposure to onset of DD.

Results

We included 13 studies (7 case- controls, 1 case- crossover, 1 cohort and 4 ecological studies) of relatively poor quality. Our comparisons failed to reach statistical significance. However, analysis within 2 months and 0-12 months of vaccination yielded high odds ratios (OR 1.63, 95% confidence intervals 0.82 to 3.23 - 748 observations – for DD and OR 1.76 95% confidence intervals 0.86 to 3.61 - 2227 observations – for MS respectively).

Conclusion

We found no evidence of an association between vaccines and HB and the onset of any of the demyelinating syndromes. However because of poor methodological quality and the presence of a plausible causal hypothesis such an association cannot be discounted.

Background

Hepatitis B

Hepatitis B is a disease of the liver caused by hepatitis B virus (HBV), a DNA virus (hepadnaviridae class).

The virus contains numerous antigenic components, including HBsAg, hepatitis B core antigen (HBcAg), and hepatitis B e antigen (HBeAg). The virus contains partially double-stranded DNA, and a DNA-dependent DNA polymerase enzyme (HBpol). HB virus is relatively resilient and, in some instances, has been shown to remain infectious on environmental surfaces for at least a month at room temperature (a1).

More than two billion people world wide have evidence of past or current HBV infection and 350 million (prevalence 2 %) are chronic HBV carriers. Three quarters of the world's population live in areas where there are high levels of infection (a2).

Infection usually occurs in early childhood, is often asymptomatic and can lead to chronic carrier state.

About 25% of carriers (one million people a year) die from chronic active hepatitis, cirrhosis or primary liver cancer.

It is estimated that HBV causes 60 to 80 % of the world's primary liver cancer, one of the three top causes of cancer deaths in males in East and South-East Asia, the Pacific basin and sub-Saharan Africa.

HBV virus is transmitted by percutaneous or permucosal exposure to infectious body fluids, by sexual contacts with infected person and perinatally from infected mothers to infants. No animal or insect hosts or vectors are known to exist.

The consequences of acute HBV virus infection are highly variable. The incubation period ranges from 6 weeks to 6 months, (average, 120 days), and the development of clinical manifestations is highly age-dependent (a3). Newborns generally do not develop any signs or symptoms, only 5 to 15 % of children aged

one to five are symptomatic and 33 to 50 % of infected older children and adults are symptomatic.

The clinical course of acute hepatitis B is indistinguishable from that of other types of acute viral hepatitis. Clinical signs include anorexia, nausea, malaise, vomiting, jaundice, dark urine, clay-coloured or light stools, and abdominal pain. aspecific extra-hepatic symptoms such as rashes, arthralgia, and arthritis occasionally occur. Jaundice may persist for days or weeks. Fulminant hepatitis occurs in approximately 1 to 2 % of people with acute disease, with a case-fatality ratio of 63:100 to 93:100. Most acute HBV virus infections in adults result in complete recovery with elimination of HBsAg from the blood and the production of anti-HBs creating immunity from future infection.

Clinical signs and symptoms occur more often in adults than in infants or children, who usually have an asymptomatic acute course. However, approximately 50% of adults who have acute infections are asymptomatic. Approximately 10% of all acute HBV infections progress to chronic infection, with the risk of chronic HBV virus infection decreasing with age.

Persons with chronic infection are often asymptomatic and may not be aware that they are infected, yet are capable of infecting others. Chronic infection is responsible for most HBV-related morbidity and mortality, including chronic hepatitis, cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. Chronic active hepatitis develops in over 25% of carriers, and often results in cirrhosis.

The frequency of HBV infection and patterns of HBV transmission vary markedly among different parts of the world. Approximately 45% of the world's population live in areas where the prevalence of chronic HBV infection is high (i.e. at least 8% of the population is HbsAg-positive); 43% live in areas where the prevalence is moderate (i.e., at least 2-7 % of the population is HbsAg-positive) and 12% live in areas of low endemicity (i.e. less than 2 % of the population is HbsAg-positive).

Areas of high endemicity include most of Asia (except Japan and India), most of the Middle East, the Amazon basin, most Pacific Island groups, Africa and other populations such as Australian aborigines and Maoris in New Zealand.

The vaccines

HBV vaccines have been commercially available since 1982 and are composed of highly purified preparations of HbsAg, a glycoprotein of the outer envelope of HBV, that is also found in the serum of people with acute or chronic infection.

Vaccine can be prepared harvesting HbsAg from the plasma of people infected with chronic infection (plasma-derived vaccine – PDV) or by inducing some cells to express a viral protein (recombinant DNA vaccine – yeast derived vaccine – YDV). Currently some HBV vaccines are combined with DPT, Hib and IPV.

PDVs are no longer produced in USA or in Western Europe, but are still produced in Asia. The use of PDVs was limited by fears regarding the safety of plasma-derived products and the high costs of vaccination. YDVs are produced by inserting plasmids containing HbsAg genes (226-amino-acid S gene or 281-amino-acid preS2 + S gene), into yeast or mammalian cells. The expressed HbsAg polypeptides self-assemble into immunogenic spherical particles closely resembling natural 22-nm particles found in the serum of people with chronic HBV infection.

The vaccines undergo various inactivation steps and are highly purified. For yeast derived vaccine purification is done by separation techniques such as chromatography and filtration.

Commonly aluminium phosphate or aluminium hydroxide is added to the vaccine as adjuvant. Thimerosal is commonly used as a preservative (a3).

In 1987 the WHO Hepatitis Technical Advisory Group recommended integration of HBV vaccine into the Expanded Programme on Immunisation (EPI). Since then, a number of other WHO expert groups have endorsed this recommendation and in 1992 the World Health Assembly approved the target of introducing HBV vaccine in countries with carrier prevalence of 8 % or greater by 1995 and in every country by 1997 (a4).

With the launching of the Accelerated Vaccine Introduction Priority Programme under the Vaccines and Biological and with the support of GAVI to those countries that hitherto could not purchase the vaccine, the introduction of this vaccine has now accelerated significantly.

As of December 2000, 130 countries with significant hepatitis disease burden and a robust immunization system have introduced hepatitis B vaccine into their routine immunization programmes. The 130 countries that introduced hepatitis B vaccine represent 66% of the total of 193 countries, accounting for approximately 47% of the surviving birth cohort world-wide and for approximately 64% of the persons with chronic HBV infections world wide (a5).

The efficacy of hepatitis B vaccine has been demonstrated in clinical trials involving several high risk groups, including homosexual men, healthcare workers, haemodialysis staff members, children living in areas of high endemicity, and infants of HbsAg-positive (highly infectious) mothers (a3). These studies demonstrates the overall efficacy of 85 to 95% and virtually complete protection among people who developed antiHBs titres greater than 10 mIU following vaccination.

The effectiveness of hepatitis B vaccination programs has been evaluated by the surveillance of acute disease, and by population based serological studies, because most HBV infection in children are asymptomatic (a3).

Despite the administration of hundreds of millions of doses and an apparently good safety record in trials, in the last decades several associations between exposure to HBV vaccines and rare events have been hypothesized (a6)(a7)(a8)(a9)(a10), including:

- a hair loss
- b fever and suspected sepsis in newborns
- c multiple sclerosis and other demyelinating disorders
- d risk of type I (juvenile) diabetes
- e neonatal mortality
- f systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders
- g chronic fatigue syndrome
- h ataxia
- i wheezing and asthma
- j arthritis
- k subdural haematoma or intracranial haemorrhage

Evidence assessing the likelihood of these association was the focus of the 2002 version of the review. Our review concluded that available evidence was insuffi-

cient to accept or reject the various hypotheses. For the 2006 update we will concentrate on the alleged association with demyelinating disease.

Rationale for the 2002 review and its update

The burden of HB disease and its potential seriousness are reflected in widespread immunisation programmes and on the extended EPI status of HB vaccines. Questions on the safety of HB vaccines may undermine confidence in the programme, reducing compliance and diminishing chances of controlling the disease.

In the 2002 review, available evidence was inconclusive because its quantity was insufficient but also because important caveats related to the quality of the studies needed to be taken into account.

A number of methodological problems required addressing systematically:

- a) The study designs used to evaluate the association between vaccines and adverse events are diverse and our knowledge of their ability to contribute in assessing vaccine safety needs clarification, particularly in view of the possible impact of poor quality design on the evaluation of causality.
 - b) The issue of vaccine safety has rarely been evaluated systematically and prospectively; most of the available studies were aimed at investigating individual hypotheses and it is possible that the data collected in a study contain information relevant to other hypotheses that are lost because the focus of the study disregards them.
 - c) A publication bias may also be present when studies with notable or confirmatory results are published, leaving studies with unexpected or inconclusive findings unpublished. The results of an exploratory review of case-control studies assessing the evidence of the link between HBV vaccination and multiple sclerosis show that an inverse publication bias is also possible and that the negative studies are more likely to be published (a11).
 - d) Information on the links between vaccines and rare and serious outcomes are also likely to be contained in studies aimed at exploring aspects other than vaccine safety. Their identification and retrieval requires appropriate and sensitive search methods.
 - e) The lack of controls truly unexposed to HB vaccines or any other vaccines which may affect the outcome in question makes drawing conclusions perilous. The variety of retrospective study designs used in the evaluations is a direct consequence of the absence of unexposed controls.
-

These problems seriously affect the possibility of making the best use of the available knowledge and limit the credibility and the rationality of decision making in this field.

An available tool to try to overcome these problems is the application of systematic reviewing to the issue of vaccine safety.

This requires adaptation of many of the principles of this method, particularly regarding search strategies and the quality assessment of non-experimental study designs.

The 2002 review applied this approach to the evidence of safety of vaccines against HBV. However, since the publication of our review more studies have been published and an immunological causal model has been proposed.

According to the proposed model, contamination of both PDV and YDV with fragments of HB pol can lead through a process of molecular mimicry to a cross reaction between HB pol antigens and myelin surface protein.

Although the length of latency is unspecified, the finding that HB pol and human myelin share several amino acid sequences makes the hypothesis very plausible (a12, a13).

Objectives

To identify, retrieve, assess and assemble available evidence on the frequency of demyelinating events associated with HBV vaccines.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

We considered all comparative prospective or retrospective studies of a design listed in Appendix A regardless of language.

Studies had to be carried out in the period 1979-2006 (1979 is thought to be the year of possible publication of the first HBV vaccine safety study).

Types of participants

Healthy individuals or people with demyelinating diseases.

Types of interventions

Vaccination with any HBV vaccine, in any combination, dosage, preparation or time schedule.

Types of outcome measures

The number and type of demyelinating events observed following HBV vaccination.

Search strategy for identification of studies

For the 2002 review we performed two search strategies: the original protocol strategy based on study design and an additional search based on a list of potential adverse events. The searches were carried out on the following databases: Cochrane Library, MEDLINE, Current Contents, Cinhal, Embase, Gateway Mesh.

The Cochrane Library was searched to identify reports of randomized and quasi-randomized controlled trials (CENTRAL/Cochrane Controlled Trials Register) and published reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness). Searching the Cochrane Library also included identifying reports from the handsearch of the journal Vaccine.

MEDLINE was searched from 1979 to June 2002 using the following search strategies:

Study Design based strategy:

- 1 Search hepatitis b vaccine* Field: Title/Abstract Word
 - 2 Search hepatitis b vaccines[MeSH Terms] OR hepatitis b vaccines / adverse events[MeSH Terms] OR hepatitis b vaccines / contraindications[MeSH Terms] OR hepatitis b vaccines / poisoning[MeSH Terms]
 - 3 Search # 1 OR #2
 - 4 Search safety[MeSH Terms] OR safety[Title/Abstract Word]
 - 5 Search "adverse events" OR "possible link" OR "risk assessment" OR reactivity OR tolerability Field: Text Word
 - 6 Search # 4 OR # 5
 - 7 Search # 3 AND # 6
 - 8 Search randomized controlled trial OR clinical trial OR controlled clinical trials Field: Publication Type
 - 9 Search randomized controlled trials OR controlled clinical trials OR clinical trials Field: MeSH Terms
 - 10 Search random allocation OR double-blind method OR single-blind method Field: MeSH Terms
 - 11 Search cross-over studies OR placebos OR research design OR comparative studies OR case-control studies OR cohort studies OR follow-up studies Field: MeSH Terms
 - 12 Search "clinical trials" OR placebo OR random Field: Text Word
-

- 13 Search cohort OR prospective OR follow-up Field: Title/Abstract Word
- 14 Search # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 OR # 12 OR 13
- 15 Search # 7 and # 14

Adverse Events based strategy:

- 1 Search hepatitis b vaccine* [Title/Abstract] OR hepatitis b vaccine [MESH] OR "hepatitis b vaccines/adverse effects [MESH] OR "hepatitis b vaccines/contraindications"[MESH] OR "hepatitis b vaccines/poisoning"[MESH]
- 2 Search safety[MESH Terms] OR safety[Title/Abstract]
- 3 Search "adverse event*" [Title/Abstract] OR "possible link"[Title/Abstract] OR "risk assessment"[Title/Abstract] OR reactogenicity [Title/Abstract] OR tolerability[title/Abstract]
- 4 Search # 2 OR # 3
- 5 Search # 1 AND # 4

EMBASE from 1979 to June 2002, Biological Abstracts from 1979 to June 2002 and Science Citation Index from 1974 to June 2002, were searched using search terms equivalent to the MEDLINE strategy (see above).

Bibliographies of all relevant articles obtained and any published reviews were assessed in order to identify additional studies.

Vaccine manufacturers, companies that market the vaccines, first or corresponding authors of included studies, researchers or experts in the field were also contacted to identify further unpublished studies.

To retrieve as many unpublished data as possible, we contacted the following vaccine manufacturers:

- 1 Glaxo SmithKline Biologicals, Belgium.
 - 2 Centre for Genetic Engineering and Biothechnology (CIGB), Cuba
 - 3 National de Biopreparados, Cuba
 - 4 Labiofarm, Cuba
 - 5 Aventis Pasteur Serums and Vaccines, France
 - 6 Mitsubishi Chemical Corporation, Japan
 - 7 The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Japan
 - 8 The Green Cross Corporation, Japan
 - 9 The Research Foundation for Microbial Disease of Osaka University, Japan
 - 10 Dong Shin Pharmaceuticals Co Ltd, Korea
 - 11 Swiss-Serum Institute, Switzerland
-

For the 2006 update we searched PubMed, EMBASE and the Cochrane Library 2006 issue 2 as follows:

PubMed

- #1 "Hepatitis B Vaccines"[MeSH]
- #2 "hepatitis b"[All Fields]
- #3 (vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract] OR inoculat*[Title/Abstract])
- #4 # 2 AND # 3
- #5 # 1 OR # 4
- #6 "Demyelinating Diseases"[MeSH] OR "Optic Neuritis"[MeSH]
- #7 "multiple sclerosis"[All Fields] OR optic neuritis OR "demyelinating"[All Fields] OR "myelitis"[All Fields] OR "encephalomyelitis"[All Fields]
- #8 # 6 OR # 7
- #9 # 8 AND # 5

Embase:

- #1 'hepatitis b vaccine'/exp
- #5 'hepatitis b':ti,ab
- #6 vaccin*:ab,ti OR immuni*:ab,ti OR inoculat*:ab,ti
- #7 # 5 AND # 6
- #8 # 1 OR # 7
- #9 'demyelinating disease'/exp
- #10 'optic neuritis'/exp
- #11 'retrobulbar optic neuropathy'/exp
- #13'multiple sclerosis':ab,ti OR 'optic neuritis':ab,ti OR demyelinating:ab,ti OR myelitis:ab,ti OR enc ephalomyelitis:ab,ti
- #14'multiple sclerosis'/exp/dm_si/mj OR 'multiple sclerosis'
- #15'optic neuritis'/exp/mj OR 'optic neuritis'
- #16'myelitis'/exp/mj OR 'myelitis'
- #17'encephalomyelitis'/exp/mj OR 'encephalomyelitis'
- #18# 9 OR # 10 OR # 11 OR # 13 OR # 14 OR # 15 OR # 16 OR # 17
- #19# 8 AND # 18 AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Cochrane Library:

- #1 MeSH descriptor hepatitis b vaccines explode all trees
 - #2 "hepatitis b" in All Text
 - #3 (vaccin* or immuni* or inoculat*)
 - #4 (# 2 and # 3)
-

- #5 (# 1 or # 4)
- #6 MeSH descriptor Demyelinating Diseases explode all trees
- #7 MeSH descriptor Optic Neuritis explode all trees
- #8 "multiple sclerosis" in All Text
- #9 "optic neuritis" in All Text
- #10demyelinating in All Text
- #11myelitis in All Text
- #12encephalomyelitis in All Text
- #13(# 6 or # 7 or # 8 or # 9 or # 10 or # 11 or # 12)
- #14(# 5 and # 13)

Corresponding authors of identified studies were contacted if necessary to provide additional information.

Methods of the review

Inclusion of studies

Inclusion criteria were applied to all identified and retrieved articles independently by two reviewers.

Assessment of methodological quality

Quality assessment of non-randomised studies was made in relation to the presence of potential confounders, which could make interpretation of the results difficult. However, because of insufficient empirical evidence to demonstrate the validity of the non-randomised quality assessment screens, we used methodological quality of included studies as an aid to interpreting data.

We assessed quality of non-randomised studies in relation to the presence of potential confounders using the appropriate Newcastle-Ottawa Scales (NOS) (a14) for cohort and case control studies, and other scales (reported in Appendix B) for other non-randomised comparative study designs. For case-only design studies, we used a classification and an unpublished methodological quality checklist developed by Farrington and Jefferson and adapted from a paper by Farrington (a15).

We assigned risk of bias categories on the basis of the number of methodological items in the scales judged inadequate in each study:

- low risk of bias – up to 1 inadequate item;
- medium risk of bias – up to 3 inadequate items;
- high risk of bias – more than 3 inadequate items;
- very high risk of bias – when there was no description of methods.

Aggregation of data was dependent on the sensitivity and homogeneity of definitions of adverse events used.

Data extraction

Data extraction was performed independently by the two reviewers using a standard Cochrane Vaccines Field data abstraction form. Authors of studies were

contacted when data were insufficient or missing. Data were checked before dual loading onto RevMan software.

Data analysis

The studies were assessed for clinical homogeneity to see if the individual studies (within each design category) appeared clinically homogeneous. Basic data manipulation was carried out to calculate person-time from observed numbers of cases and incidence rates for ecological studies. For case-control studies when data in tabular form were not available, the numerators of case and controls were derived from the odds ratio (OR) and its confidence interval (a16).

Likely causes of between-study heterogeneity of effect estimates are different study designs, methodological quality, age groups, periods of follow-up and possible event latency, risk profile, socio-economic class, types of vaccines, schedules, demyelinating event definition and source of funding. Whenever possible we presented analyses or data sets stratified accordingly. Statistical heterogeneity was explored, using the Cochran's Heterogeneity Q statistic and I² statistics (a17, a18). The I² statistic [a17 a18] was calculated for each pooled estimate, in order to assess the impact on statistical heterogeneity. I² may be interpreted as the proportion of total variation among effect estimates that is due to heterogeneity rather than sampling error, and it is intrinsically independent of the number of studies. When I²<30% there is little concern about statistical heterogeneity [a17,a18]. When significant heterogeneity was found, sensitivity analysis was performed and a meta-analysis of these studies carried out within each group category using the random effect model (DerSimonian and Laird method,a19).

Where studies were found to be homogenous, a meta-analysis of the studies were carried out within each design category using fixed effect model (Mantel – Haenszel method). Pooled ORs were calculated when more than one study could be included in the meta-analysis. Point estimates were expressed as ORs for case-control and case cross-over studies and as Rate Ratios for case-only studies. Study results were described individually in the descriptive tabular format of the review (a20).

Results of the review

Identification of studies

The flow of identified studies is shown in Figure 1. We excluded 44 articles after retrieval. The most common reason for exclusion was not providing any original data (29 papers, or 66%). We included 7 case-control studies (1-7), 1 case-cross over study (8), 1 cohort study (9) and 4 ecological studies (10-13).

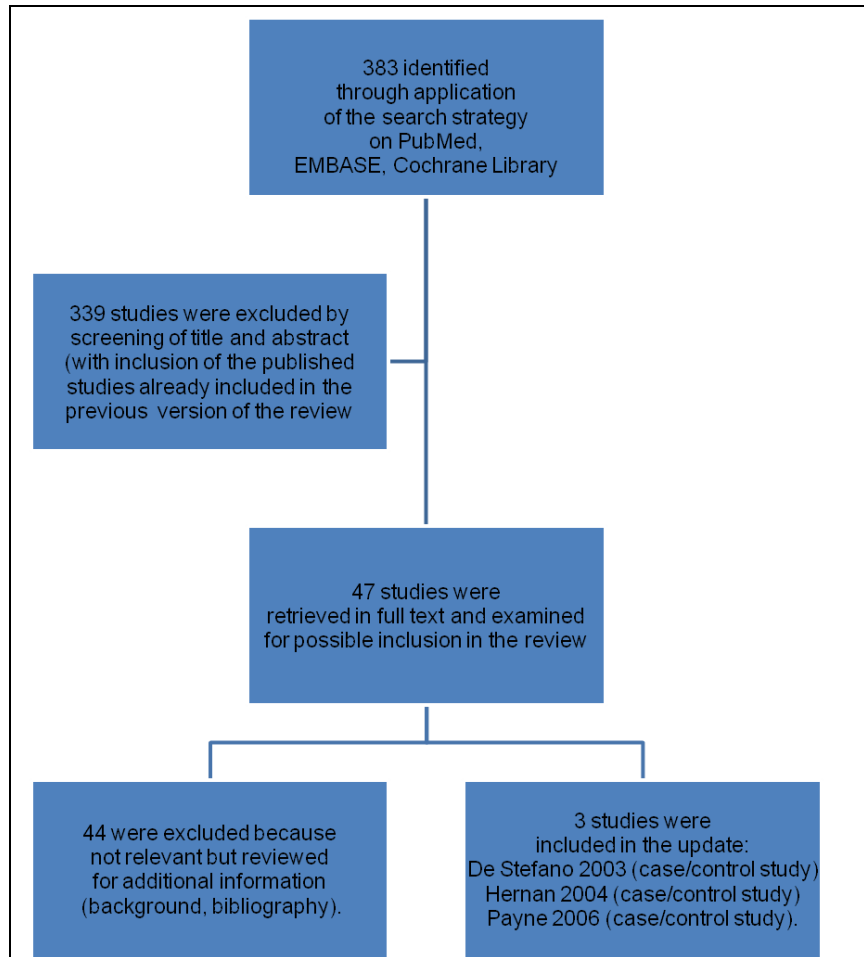


Figure 1 Identified studies.

Two case-control studies were respectively notes and slides from a presentation (1) and an unpublished manuscript (4). Included studies are described in Table 1.

Table 1 Description of included studies by design.

Case-Control				
Study and Reference	Participants	Cases and Controls	Exposure	Notes
Payne DC <i>et al. Anthrax vaccination and risk of optic neuritis in the United States military, 1998-2003.</i> Arch Neurol 2006 ; 63 (6): 871-5.	US military personnel aged at least 18 yrs.	Cases (n = 1131) : Subjects having a diagnosis of optic neuritis (ON) between 1.1.1998 and 31.12.2003. The following ICD-9 codes were considered : 377.30-32, 377.39. Controls (n = 4524) : subjects were matched to the cases on the basis of sex, deployment during the 18 weeks before diagnosis, military component. The study was carried out by using data from the Defense Medical Surveillance System, a longitudinal surveillance database.	Date of case diagnosis was ascertained and immunisation status (Anthrax, smallpox, Hepatitis b, influenza) verified by means of electronic record in respect of three time intervals : 6, 12, 18 weeks before onset. For controls vaccination status was determined for the three interval before index date. Results were focused on the 18-week time interval.	Conclusions : No statistically significant association between immunisation with HA vac and onset of ON were observed during the considered time intervals before disease onset.
Hernán MA <i>et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study.</i> Neurology 2004;63(5):838-42.	Subjects included in the General Practice Research Database (GPRD).	Cases (n=163) : Subjects with confirmed MS diagnosis, whose records were present in the GPRD at least 3 years before the first symptom of MS. Controls (n= 1604) : subjects without MS, whose records were present in the GPRD at least 3 years before the index date (date at which diagnosis of MS was confirmed for the correspondent case). Controls were matched to cases on age, sex, practice, date of joining practice.	Immunisation with HB vaccine was determined by means of medical records. Cases and controls were considered vaccinated against HB if they have been immunised within 3 years before index date. Total number of immunised subject was also stratified by time interval before index date (never, 0-1 year, 1 to 2 years, 2 to 3 years) and by number of received doses (1 to 2 or at least 3).	Conclusions : Vaccination against HB was associated with a 3-fold increase of MS incidence in the 3 years following immunisation.

Ascherio, A. <i>et al Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis</i> . N Engl J Med 2001;344(5):327-332.	Participants in the large cohorts involved in two ongoing studies.	For each woman with multiple sclerosis, were randomly selected as control five healthy women and one woman with breast cancer, which were included as control so as to address the potential bias that may derive from differential recall among women with a serious disease. They were matched to the woman with multiple sclerosis according to year of birth, study cohort, and (for the women with b.c.) date of diagnosis.	Immunization with hepatitis B vaccine assessed by means of a questionnaire and vaccination certificate within 2 years or more than 2 years before the index date.	Conclusions: No association between HBV and MS
--	--	--	---	--

Case-Control

Study and Reference	Participants	Cases and Controls	Exposure	Notes
De Stefano F. <i>et al Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults</i> . Arch Neurol 2003; 60(4): 504 – 509.	Data from Vaccine Safety Datalink	Cases : Physician diagnosis of multiple sclerosis or optic neuritis in medical record. Controls : Up to 3 controls per case were selected from automated HMO member files, at least 1 year of HMO enrollment, matched on age (within 1 year) and gender.	HB vaccination on the basis of medical records.	Conclusions: The hypothesis of an association between HBV and DD is not supported
Fourrier, A. <i>Pharmacovigilance and Case - control study of hepatitis B vaccine and Multiple sclerosis</i> (Presentation to Immunisation Safety Review Committee).	In or outpatients from 17 French departments of neurology between 1.1.94 and 31.12.95	Cases : Presented a first ever episode of CNS demyelinating diseases within the 6 months preceding the examination. 236 were included. Controls : matched to the cases by sex, age, center, date of referral. Pathologies, for which they were referred, had to not modify the probability of vaccination.	Receipt of one or more doses of HBV (telephonic interviews verified by vaccination certificates) .	Conclusions: No "strong" association between HBV and DD. A slight increase in risk cannot be excluded.
Sturkenboom MCJM <i>et al. The association between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis or central demyelination</i> Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1999;8:S107-71.	Subjects aged 20 to 60.	Cases : First mention of multiple sclerosis or central demyelination disorders Controls : For each case were selected up to 6 controls from the study matched on age, gender and practice.	HB vaccination before the index date, distributed as recent (date of prescription within 12 months before the index rate) or past (more than one year before).	Conclusions: No "strong" association. Small increase in risk not statistically significant

Touzé E <i>et al.</i> <i>First central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination : A pilot case control study</i> Rev Neurol 2000; 156 (3): 242 – 246.	All patients, which were hospitalized between 1.1.1994 and 31.12.1995 by the Fédération de Neurologie (Salpêtrière Hospital , Paris).	A first episode of demyelinating disorder was defined as Neuro-symptoms, which required consultation with a physician, showing evidence of an attack on the CNS and compatible with attack on white matter , duration of 24 hours or longer , possibly combined with abnormalities on various complementary tests, absence of other explanation.	Exposition is defined as injection of one or more doses of vaccine against HB . It was considered two periods before exposition : 0 –60 and 61 – 180 days.	Conclusions: Data did not permit to exclude an association between HBV and first CNS demyelinating episode
---	---	--	--	---

Case-Cross-over

Study and Reference Methods	Participants	Case	Exposure	Notes
Confavreux, C. <i>et al.</i> <i>Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group.</i> N Engl J Med 2001;344(5): 319-26.	Comparison of exposed to HB vaccine in the 2 months-period preceding relapse with that in control period not followed by relapse.	Patients with diagnosis of probable or definite MS.	Patients included in the European Database for MS who had a relapse between 1993 and 1997 preceded by a relapse-free period of at least 12 months.	HB vaccination (medical records) Conclusions: HBV does not increase the short term risk of MS relapse.

Cohorts

Study and Reference	Participants	Intervention	Safety Outcomes	Notes
Zipp F <i>et al.</i> <i>No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination</i> Nature Medicine 1999; 5(9): 964 – 965.	134.698 individuals enrolled in a US healthcare database from 1988 to 1995.	HB vaccination	Demyelinating episodes included optic neuritis, myelitis and optic neuritis, demyelinating diseases of the central nervous system, acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis.	Conclusions: No difference between vaccinated and unvaccinated at any time

Ecological studies

Study and Reference	Methods	Participants	Intervention	Safety Outcomes	Notes
Fourrier, A.. <i>Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders : a comparison between reported and expected number of cases.</i> Br J Clin Pharmacol 2001; 51: 489-490.	Comparison of the expected and reported cases of CNS demyelinating disorders after HB vaccination.	Adults aged between 20 and 44 years, which received HB vaccine between 1.1.94 and 31.12.96.	HB vaccination	First CDD episode within 2 months after a HB vaccine injection.	Conclusion: The possibility of an association between HBV and DD first episode cannot be ruled out.
Sadovnick, D. <i>et al. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis.</i> The Lancet, 2000; 355:549 – 550.	Comparison between vaccinated and non-vaccinated .	Grade – six – students, aged 11-12.	Since October 1992 in British Columbia HBV was offered annually to grade-six-students. From October 92 to September '98 267.412 grade-six-students completed the vaccination series (participation average 92,3,data from the BC Centre for diseases control). In the years preceding the vaccination (from January '86 to September '92) about 41.237 attended grade six annually. Date about the onset of multiple sclerosis were obtained from medical records of the BC Children's Hospital.	Multiple sclerosis onset. There were 9 cases during prevaccination period on 288657, which attended the grade 6 . There were 5 cases out of a total of 289651 grade six students, of whom 267412 (92.3%) completed the vaccination.	Conclusion: No evidence of a link between HB vaccination and DD was found.

Shaw, F.E. <i>et al.</i> <i>Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination.</i> American Journal of Epidemiology 1988;127(2):337-352.	Comparison of the incidence rate for neurological diseases before and after the introduction of the plasma-derived vaccine. Appropriateness of selection criteria : + Comparability of exposure : -	People that received recombinant HBV at the time of his introduction in the USA (1982, estimated data)	Report of diseases were received from the CDC and FDA. The size of the vaccinated population was estimated through the use of manufacturer's figures (1.6.82. – 31.5.85). For the incidence in the unvaccinated population were used data published since 1959 in US adult population.	Convulsion (5), Bell's palsy (10), Guillan-Barré syndrome (9), lumbar radiculopathy (5), brachial plexus neuropathy (3), optic neuritis (5), transverse myelitis (4).	Conclusion: No conclusive association Between HBV and any neurological consequence.
Subeyrand, B. <i>Pathologies démyélinisantes du système nerveux central rapportées après vaccination hépatite B par GenHevac B.</i> La Presse Médicale 2000 ; 29 : 775 – 780.	Comparison between vaccinated and non-vaccinated	Cases of CNS demyelinating disorders reported after receipt of recombinant HBV from May 1989 through December 1998.	Using data on the number of vaccine doses distributed, the authors estimate the number of vaccinated individuals between 1989 and 1998.	Spontaneous report of CNS demyelinating diseases were reviewed. RR was calculated on the basis of the annual average MS incidence of 2/100.000 individuals.	Conclusion: No casual association between HBV and CNS DD

Quality of included studies

Methodological weaknesses of included studies is summarized in Table 2. One study was classified as at low risk of bias (7). No study was classified as at very high risk of bias. The most common methodological weaknesses were lack of validation of cases and lack of specification of vaccine type, dose or content.

Table 2 Summary methodological assessment and risk of bias of included studies.

References & study design	Methodological weaknesses	Risk of bias
Fourrier <i>et al.</i> (1) - Case Control	Possible selection bias of cases, date of first symptoms, types of HB vaccines not mentioned, multiple vaccinations unaccounted for in analysis	High
Touzè <i>et al.</i> (2) - Case Control	Possible selection bias of cases and controls (taken from neurological hospital), recall bias of exposure	Medium
DeStefano <i>et al.</i> (3) - Case Control	Possible attrition bias of controls, recall bias of exposure and date of first symptoms outside HMO	Medium
Sturkenboom <i>et al.</i> (4) - Case Control	Possible selection bias (gender) of participants, lack of description of vaccines, dubious generalisability to general population of vaccinated individuals	Medium
Ascherio <i>et al.</i> (5) - Case Control	Dubious generalisability to general population from nurses' cohort, likely recall bias as to first onset of symptoms and likelihood of vaccination, unclear and contradictory text, no blinded assessment of exposure mentioned, type of vaccine not mentioned, concurrent vaccines not mentioned.	High
Hernan <i>et al.</i> (6) - Case Control	Dubious generalisability to general population of vaccinated individuals, small numerator (11 cases), possible selection bias of cases, no data on number of doses.	High
Payne <i>et al.</i> (7) - Case control	Lack of independent medical records review.	Low
Confavreux <i>et al.</i> (8) - Case Cross Over	Unclear and contradictory text, vaccines not specified, multiple vaccination not accounted for	Medium
Zipp <i>et al.</i> (9) - Retrospective Cohort	Likely selection bias of exposed and unexposed cohorts, ascertainment bias, unspecified HB vaccine exposure, unknown play of concomitant vaccines, 3 year follow-up window from first symptoms unlikely to be sufficient for 100% identification.	High
Fourrier <i>et al.</i> (10) - Ecological	Observed/expected incidence model based on assumptions of sales figures of vaccines. Unvalidated cases. Possible selection bias of cases	High
Sadovnick <i>et al.</i> (11) - Ecological	Unspecified HB exposure, longer follow-up time for unvaccinated probably introducing bias as the vaccinated were less likely to develop MS in the given time	Medium
Shaw <i>et al.</i> (12) - Ecological	Observed/expected incidence model based on assumptions of sales figures of PDV. Unverified cases.	High
Soubeyrand <i>et al.</i> (13) - Ecological	Observed/expected incidence model based on assumptions of sales figures of PDV. Unverified cases. Possible selection bias of cases	High

Analysis

Table 3 shows the evidence summary by study design. Because of diversity in study design, case definitions, populations and follow-up times a limited meta-analysis was only possible within our small population of case-control studies. Due to scarcity of data the only meaningful subanalysis was by length of exposure and outcome diagnosis.

Table 3 Single or pooled analysis of data from comparative studies assessing an association between exposure to hepatitis B vaccine, multiple sclerosis and/or demyelinating disease. MS = Multiple Sclerosis; DD = Demyelinating Disease; ON = Optic Neuritis; TM = Transverse Myelitis; RE = random effects model. (a) Odds Ratios were used for case control and case cross over studies, rate ratio was used for ecological studies. (b) In case-control and case cross-over studies the number of MS and/or DD is reported. In cohort and ecological studies person-time denominators are reported. (c) MS probable or definite. (d) MS & Demyelinating Disease. (e) ON + Myelitis & ON + DD of the Central Nervous System + Acute Disseminated Encephalomyelitis + MS. (f) MS + ON + Myelitis. Fixed effects models were used to calculate odds ratios in case-control studies unless otherwise specified.

Multiple Sclerosis and Demyelinating Disease									
Study Design	Case Definition	Time from Vaccination	Number of Studies	Reference to Studies	Pooled Odds Ratio or Rate Ratio (a)	95% Confidence Interval		Overall (b) Population Size	I ²
						Lower Limit	Upper Limit		
Case Control	DD,MS,ON	0-2 months	2	(1,2)	1.63	0.82	3.23	748	0%
	DD,MS,ON	2-12 months	2	(1,2)	1.04	0.66	1.65	798	0%
	DD,MS,ON	0-12 months	5	(1-4,7)	1.18	0.88	1.59	5124	0%
	DD,MS,ON	0-24 months	6	(1-5,7)	1.11	0.84	1.47	5373	0%
	DD,MS,ON	Any time	3	(3-5)	1.04	0.79	1.37	4582	22.3%
	MS(c)	0-12 months	2	(1,6)	1.76	0.86	3.61	2227	0%
	MS(c)	0-24 months	3	(1,5,6)	1.34	0.82	2.19	2491	59.6%
	MS(c)	Any time	4	(3-6)	(RE) 1.46	0.76	3.16	5189	71.3%
	ON	0-6 months	1	(7)	(RE) 1.21	0.71	2.08	155	n.a.
	ON	Any time	1	(3)	1.49	0.66	3.38	336	n.a.
Case Cross-Over	MS Relapse	2 months	1	(8)	0.66	0.19	2.37	643	n.a.
Cohort	MS, DD (e)	6 months	1	(9)	1.30	0.40	4.80	63,227	n.a.
	MS, DD (e)	1 year	1	(9)	1.00	0.30	3.00	113,221	n.a.
	MS, DD (e)	2 years	1	(9)	1.00	0.40	2.40	162,872	n.a.
	MS, DD (e)	3 years	1	(9)	0.90	0.40	2.10	185,485	n.a.
Ecological	MS	2 months	1	(10)	1.05	0.80	1.37	7,180,000	n.a.
	ON	3 months	1	(12)	0.41	0.08	2.11	136,111	n.a.
	TM	3 months	1	(12)	0.63	0.05	7.60	133,333	n.a.
	MS	Any time	1	(11)	0.55	0.19	1.65	289,651	n.a.
	MS, DD (f)	Any time	1	(13)	0.87	0.71	1.05	10,790,000	n.a.

Whether derived from a meta-analysis or from single studies, the odds ratios or rate ratios within 95% confidence intervals are all non-significant. However recalculation of statistical power of single studies shows that no study had the power to detect a OR smaller than 3.0 at the 5% level significance (a24, a 25).

Some pooled estimates seem to suggest an increased but non-significant risk of MS or DD up to 12 months after vaccination (Figure 2).

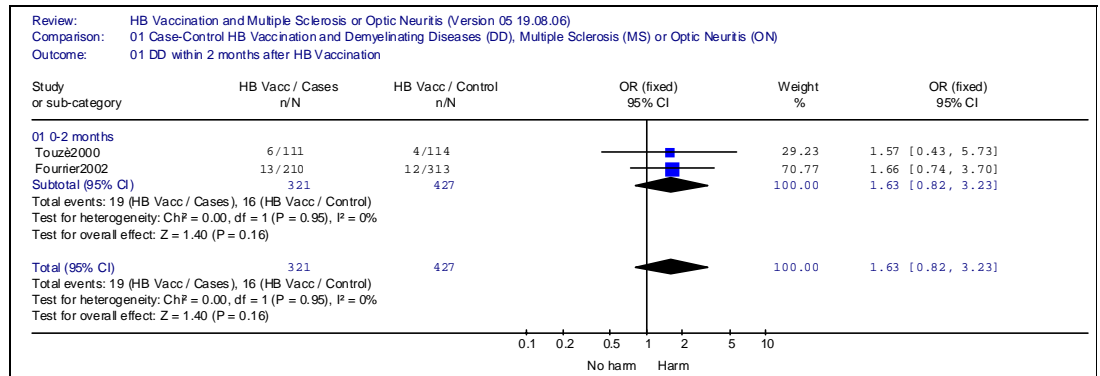


Figure 2 Demyelinating disease (DD) within 2 months of vaccination against HB.

The effect does not appear if the follow-up time is lengthened to 12 months (Figure 3).

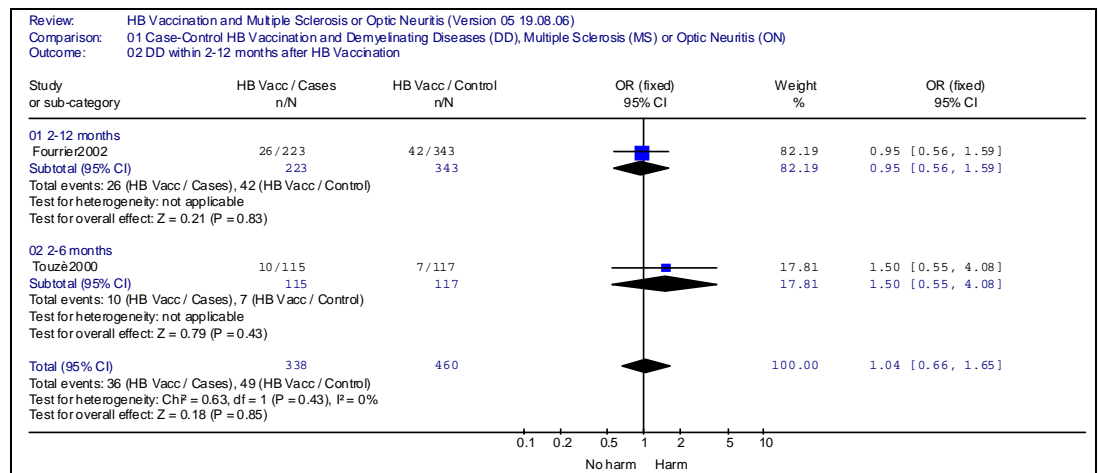


Figure 3 Demyelinating disease (DD) within 12 months of vaccination against HB.

Increasing the size of the data set to over 6000 observations or extending follow up either to two years or open-ended does not significantly affect our estimates (Figures 4, 5 and 6).

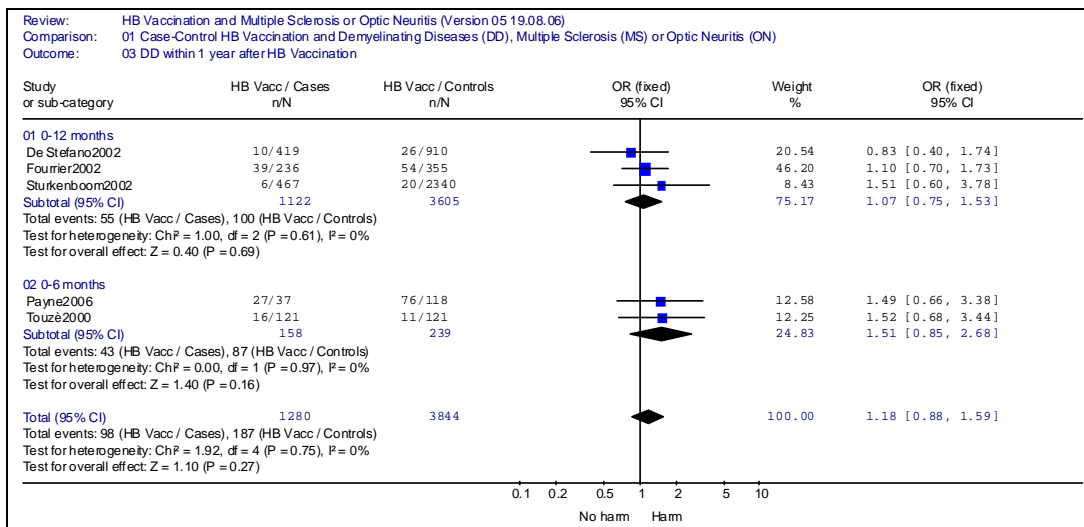


Figure 4 Demyelinating disease (DD) within 12 months of vaccination against HB with a larger dataset.

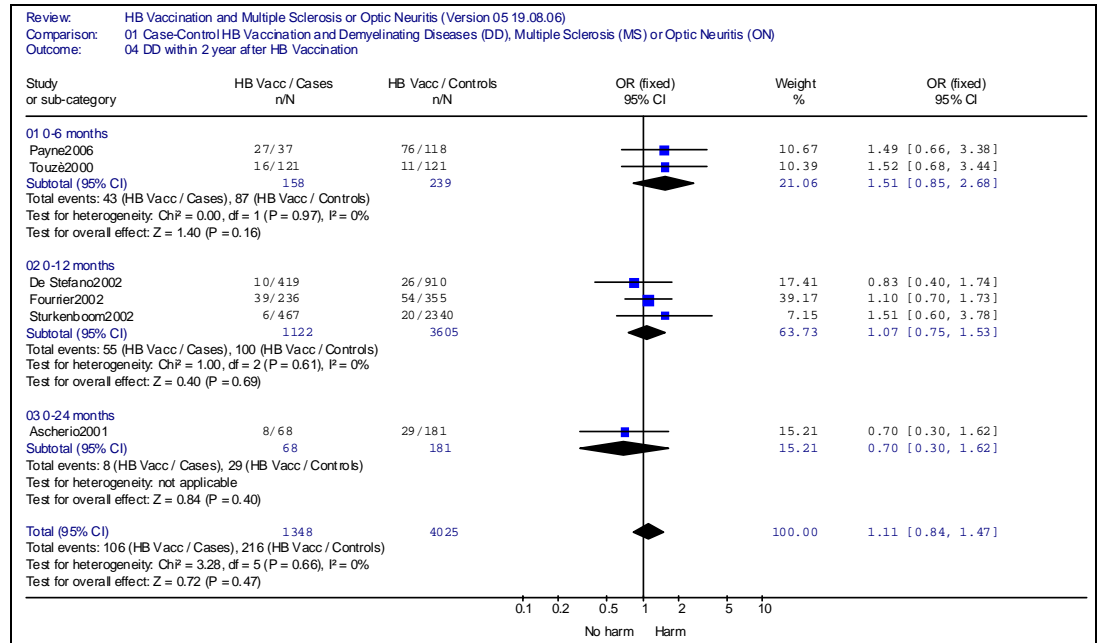


Figure 5 Demyelinating disease (DD) within 2 years of vaccination against HB.

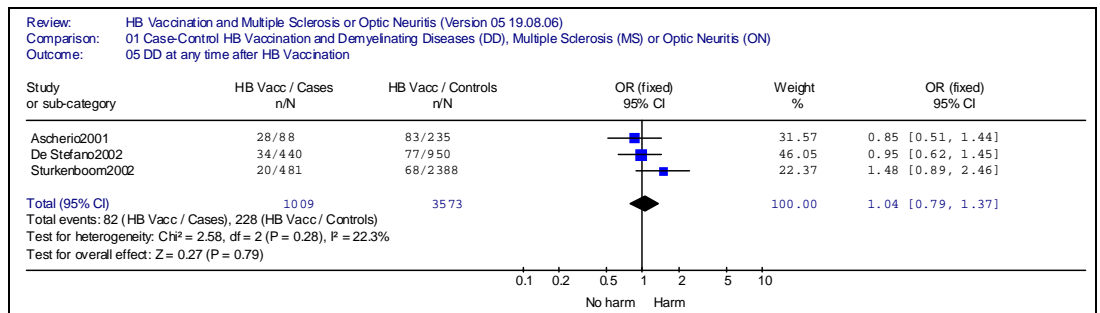


Figure 6 Demyelinating disease (DD) after vaccination against HB.

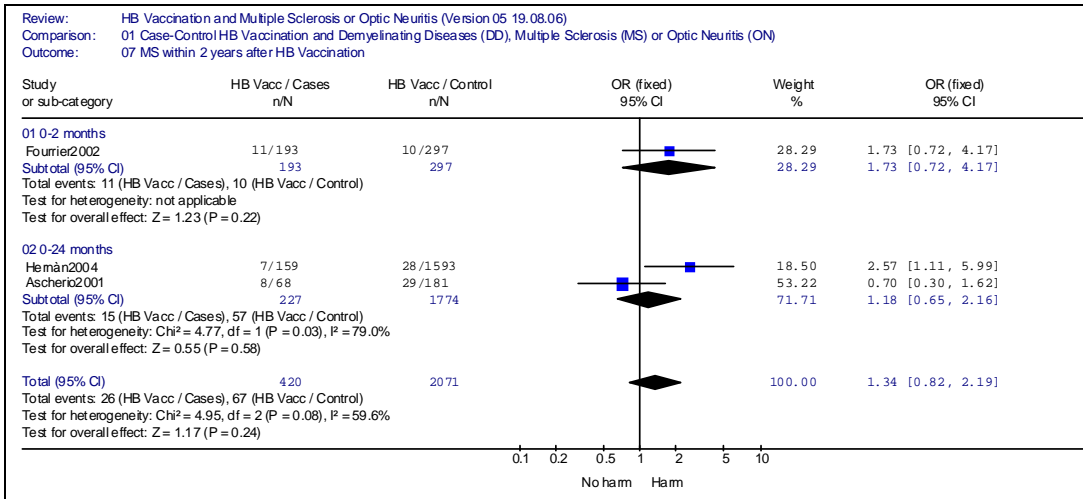


Figure 7 Multiple sclerosis (MS) within 2 years of vaccination against HB.

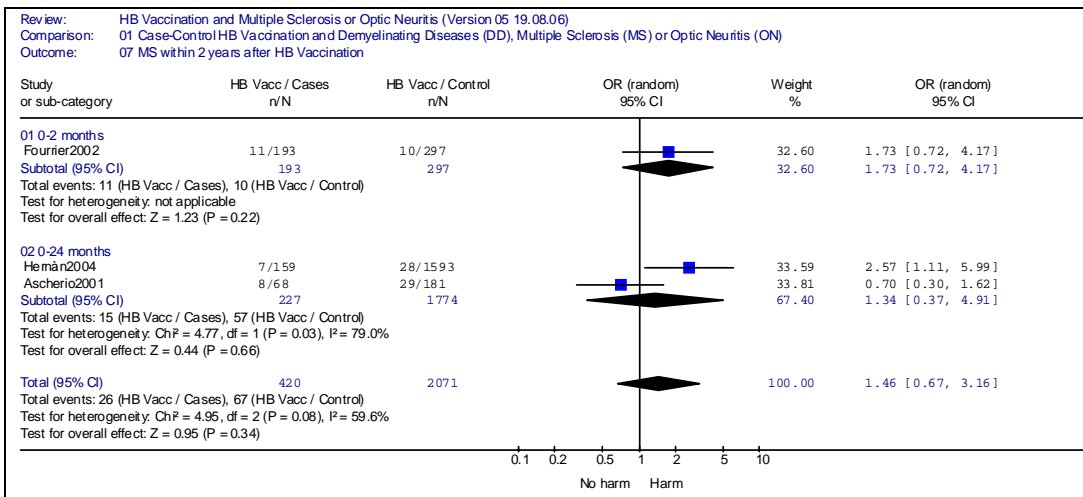


Figure 7a Multiple sclerosis (MS) within 2 years of vaccination against HB (Random effects model).

Meta-analysis of available data including the outlying study by Hernan *et al.* still yields non-significant estimates but introduces considerable heterogeneity ($I^2 = 58.3\%$) into the data set (Figures 7, 7a, 8 and 8a). Possible causes of the observed between-study heterogeneity may be chance, a real variability in the association

and a real otherwise unexplicable heterogeneity between studies. Given the small numbers of studies in the comparison, no conclusions can be drawn.

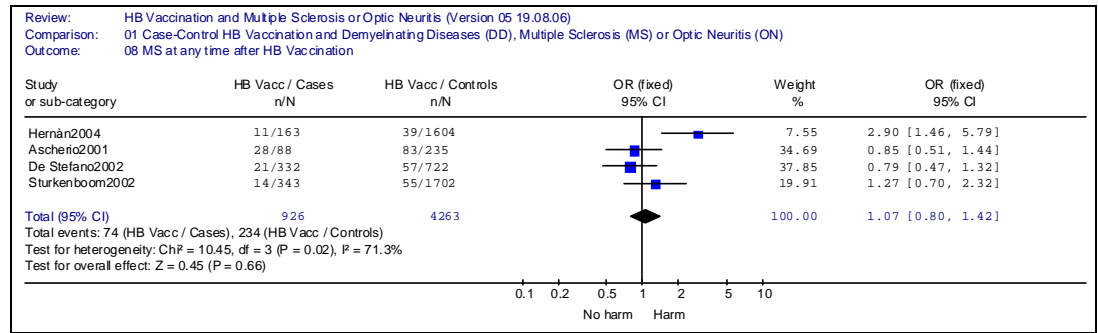


Figure 8 Multiple sclerosis (MS) after vaccination against HB.

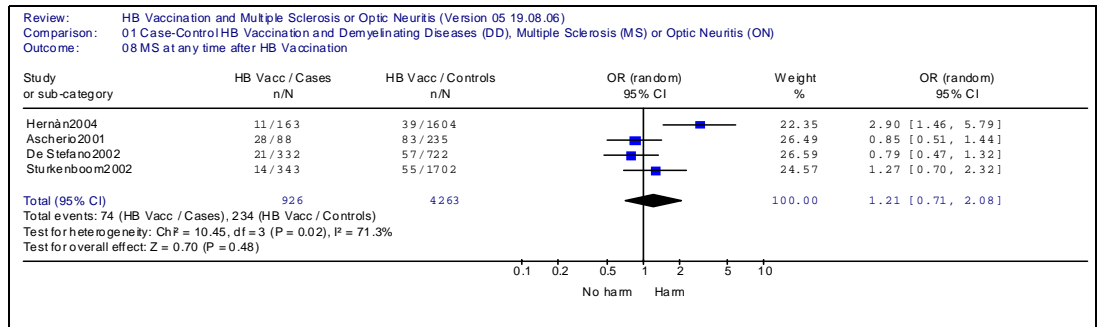


Figure 8a Multiple sclerosis (MS) after vaccination against HB (Random effects model).

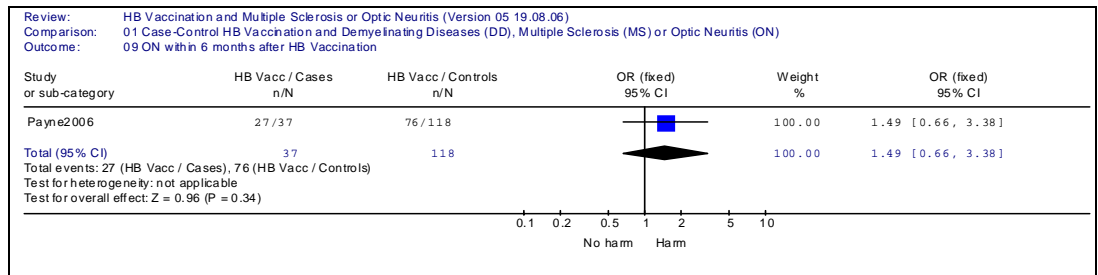


Figure 9 Optic neuritis (ON) within 6 months of vaccination against HB.

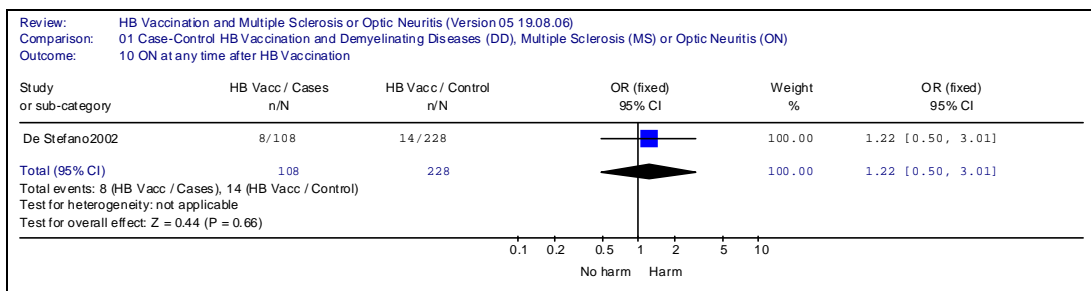


Figure 10 Optic neuritis (ON) after vaccination against HB.

Based on two better quality small datasets (491 observations) there is no evidence that vaccination against HB causes Optic Neuritis (ON).

Despite heterogeneity of diagnostic criteria, further analysis by criteria failed to change our findings. Only three studies defined diagnostic criteria used (Table 4).

Table 4 Case definition criteria used in the three studies reporting them.

Study	Design	Case selection	Criteria used
Ascherio 2001	Nested case-control	MS	Poser CM, Party DW, Scheinberg <i>et al.</i> New diagnostic criteria for multiple sclerosis guideline for research protocol. Ann Neurol. 1983;13 227-31.
Hernàn 2004	Nested case-control	MS	Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. Ann. Neurol 1994; 36 (S2): S180-193
De Stefano 2003	Case-control	ON	McDonald WI, Compston A, Edan G, <i>et al.</i> Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guideline from the international pannel on diagnosis of multiple sclerosis. Ann.Neurol. 2001; 50:121-127
		MS	Poser CM, Party DW, Scheinberg <i>et al.</i> New diagnostic criteria for multiple sclerosis guideline for research protocol. Ann Neurol. 1983;13 227-31.
			Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. Ann. Neurol 1994; 36 (S2): S180-193

Discussion

We have assembled, evaluated and summarized a low quality dataset of retrospective comparative non-randomised studies. Their design varied from case-control, relatively small studies specifically designed to test a hypothesis to very large and powerful ecological studies. These relate population exposure to HB vaccines with the incidence of the demyelinating syndromes. Their power however, is no protection against the play of confounders that can never be discounted in these studies. The data consistently show lack of a significant association between exposure to HB vaccines and onset of demyelinating syndromes. Despite such a finding, the possibility of an association cannot be discounted, especially within the first months following vaccination. In addition, the formulation of a plausible causal hypothesis lends some weight to the possibility of an association.

We were hampered in our task of summarizing evidence by the array of different study designs, definitions, length of follow up and vagueness of reporting of the included studies. It is difficult to formulate recommendations for designing studies capable of adding useful information to our dataset. The gold standard design for assessing a causal association is the randomized controlled trial. However, most currently registered vaccines have been introduced with an evidence base of randomized controlled trials (even within a meta-analysis) insufficient to detect possible rare harms such as MS, especially if occurring months or years after exposure. Considerations of possible harms, especially unknown ones at the time of protocol design, play a small or no part in clinical trials. The increasing number of single or combinations vaccines introduced into paediatric and adult schedules adds to the difficulty of identifying meaningful associations, given that the unexposed windows of controls are reduced or non-existent. Data from the few available or possible placebo-controlled trials are not retained and available to researchers. In this situation retrospective non-randomised “post hoc” (i.e. after the allegation of an association has been made) studies are the only comparative designs possible. A reflection of this methodological straightjacket is the creation and use of designs such as case-crossover in which participants in the study act as their own controls either before exposure to the vaccine or during control periods i.e. periods which the casual hypothesis indicates as at least risk of developing the outcome in question.

In non randomised designs, the possibility of unknown biases coupled with usually poor quality data hinders interpretation of their results and as in the case of

HB vaccines and MS precludes probabilistic conclusions of an association being drawn.

Regardless of the issues, the assessment of the performance of a vaccine cannot be divorced from its objectives, primarily its capacity to prevent disease.

Acknowledgements

We would like to thank Donatella Tiberti and Gabriella Morandi for their assistance with the 2002 review and Drs Thomas Verstraeten, Daniel C Payne and Chuck E Rose jr. for assistance with the 2006 update.

Conflicts of interest

None

Funding

WHO contract number EPI/I8/181/999, ASL 20 Alessandria, Italy and Health Council of the Netherlands I-664/HH/db/693-Q2.

References

- a1 Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book), 6th Edition. CDC. 2001
- a2 WHO Expanded Programme on Immunisation, Hepatitis B vaccine – making global progress. update 1996.
- a3 Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines.3rd Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999
- a4 Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Immunization Practices Advisory Committee, MMWR; Recommendations and Reports. 40(RR-13); 1-19. 1991
- a5 WHO. Vaccines, immunisation and biological, Vaccine preventable disease: Hepatitis B (www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml)
- a6 Institute of Medicine, Stratton KR, Howe CJ, *et al.* Adverse events Associated with Childhood vaccines: evidence bearing on casualitiy. Washington DC. National Academy press, 1994
- a7 Institute of Medicine. National Vaccine Advisory committee. Subcommittee on Vaccine Safety and Communications. Immunization Safety Review Committee. Prioritization of Vaccine Safety Hypotheses for review, 2001.
- a8 CDC National Immunization Program (NIP). Vaccine Safety VSD. Vaccine Safety Datalink (VSD) Project Completed and Current Studies, December 2000
- a9 Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, *et al.* Vaccine Safety Datalink Project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997;99:765--73.
- a10 Chen RT, DeStefano F, Davis RL, Jackson LA, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Vadheim CM, Ward JI, Marcy SM, & Vaccine Safety Datalink Team – The Vaccine Safety Datalink: immunization research in health maintenance organisations in the USA. *Bulletin of the World Health Organisation*, 2000, 78 (2) 186-194
- a11 Jefferson TO, Traversa G. Hepatitis B vaccination: risk-benefit profile and role of systematic reviews in the assessment of causality of adverse events following immunisation. *Journal of Medical Virology* 2002; 67:451-53
- a12 Comenge, Y. and Girard, M. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: Adding the credibility of molecular biology to an unusual level of clinical and epidemiological evidence. *Med. Hypotheses*. 2006; 66(1):84-86; ISSN: 0306-9877.
- a13 Faure, E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: Could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med. Hypotheses*. 2005; 65(3):509-520; ISSN: 0306-9877).
-

- a14 Wells GA, Shea B, O'Connell D *et al*. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxfordweb.ppt (accessed 2 September 2005).
- a15 Farrington CP. Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine* 2004;22(15-16):2064-70.
- a16 Di Pietrantonj C. Four-fold table cell frequencies imputation in meta analysis *Statistics in Medicine* Volume 25, Number 13 (cover date 15 July 2006). *Statistics in Medicine* 2005 jul 18; DOI: 10.1002/sim.2287 ; PMID: 16025540.
- a17 Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-58.
- a18 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
- a19 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7 : 177-188
- a20 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, editors. Analysing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, editors. *Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2* [updated March 2004]; Section 8. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- a21 Jefferson TO, Demicheli V. Relation between experimental and non-experimental study designs. *HB vaccines: a case study. Journal of Epidemiology and Community Health* 1999; 53:51-54.
- a22 Last J (editor). *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press: Oxford 2001
- a23 Khalid SK, Ter Riet G, Popay J *et al* – Stage II Conducting the review: Phase 5 Study quality assessment. (Draft) Khan KS, Ter Riet G, Glanville J *et al* (eds) for the NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carrying Out or commissioning Reviews. 2nd Edition. CRD Report No 4. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2000.*
- a24 Schesselman JJ, Stolley PD. *Case-control studies – design, conduct, analysis*. Oxford University Press 1982.
- a25 Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions. Second Edition*. New York: John Wiley & Sons Ltd 1988.

List of included studies

- 1 Fourrier A, Begaud B. Pharmacovigilance and case-control study of hepatitis B vaccine and multiple sclerosis. Presentation to Immunisation Safety Review Committee (Unpublished). 2002.
- 2 Touzè E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. [The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156(3):242-6.
- 3 DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA *et al*. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch. Neurol.* 2003; 60(4):504-9.

- 4 Sturkenboom MCJM, Abenhaim L, Wolfson C *et al.* Vaccination, demyelination, and multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999; 8:S170-1.
- 5 Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA *et al.* Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5):327-32.
- 6 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63(5):838-42.
- 7 Payne DC, Rose CE Jr, Kerrison J *et al.* Anthrax vaccination and risk of optic neuritis in the United States military, 1998-2003. *Arch Neurol* 2006; 63(6):871-5.
- 8 Confavreux C, Suissa S, Saddinger P *et al.* Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5):319-26.
- 9 Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination [1]. *Nat. Med.* 1999; 5(9):964-5.
- 10 Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A *et al.* Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(5):489-90.
- 11 Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355(9203):549-50.
- 12 Shaw JR, FE, Graham DJ, Guess HA *et al.* Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127(2):337-52.
- 13 Soubeyrand B, Boissnard F, Bruel M *et al.* [Central nervous system demyelinating disease following hepatitis B vaccination with GenHevac B. Review of ten years of spontaneous notifications (1989-1998)]. *Presse Med* 2000; 29(14):775-80.

List of excluded studies

- 1 Systemic adverse effects of hepatitis B vaccines are rare. *Prescrire Int.* 2004; 13(74):218+225-226. Reason for exclusion: review.
- 2 Boazis M. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: Update through a survey of the epidemiological studies: VACCIN CONTRE L'HEPATITE B ET SCLEROSE EN PLAQUES: BILAN DES DERNIERES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES. *J. Pharm. Clin.* 2002; 21(4):228-35. Reason for exclusion: review.
- 3 Comenge Y, Girard M. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: Adding the credibility of molecular biology to an unusual level of clinical and epidemiological evidence. *Med. Hypotheses* 2006; 66(1):84-6. Reason for exclusion: review.
- 4 Coustans M Demyelinating disease and hepatitis B vaccination : survey of 735 patients seen at MS clinic. *Neurology* 2000;54(Sup3):A165-A166. Reasons for exclusion: non comparative.
- 5 DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev. Vaccines* 2002; 1(4):461-6. Reason for exclusion: review.
-

- 6 DeStefano F, Weintraub ES, Chen RT. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2005; 64(7):1317; author reply 1317. Reason for exclusion: letter.
- 7 Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(3):225-31. Reason for exclusion: review
- 8 Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: Could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med. Hypotheses* 2005; 65(3):509-20. Reason for exclusion: review.
- 9 Gaudelus J. Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis: VACCIN HEPATITE B ET SCLEROSE EN PLAQUES. *Arch. Pediatr.* 2004; 11(8):990-2. Reason for exclusion: comment.
- 10 Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 2005; 38(4):295-301. Reason of exclusion: the design appears not to take into account any dependence between case definition and exposure to vaccination.
- 11 Geier DA, Geier MR. Chronic adverse reactions associated with hepatitis B vaccination [1]. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36(12):1970-1. Reason for exclusion: letter.
- 12 Geier MR, Geier DA. A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: Analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22(6):749-55. Reason of exclusion: no comparison. Number of adverse event after immunisation with HB vaccination compared with those occurred after immunisation with tetanus or Td vaccines (data from VAERS).
- 13 Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccination safety. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36(3):370-4. Reason of exclusion: series of cases.
- 14 Gherardi RK. [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159(2):162-4. Reason of exclusion: review.
- 15 Gout O. Acute disseminated encephalomyelitis: MISE AU POINT ENCEPHALOMYELITE AIGUE DISSEMINEE. *Rev. Neurol.* 2002; 158(1):114-22. Reason of exclusion: review.
- 16 Gout O, Lyon-Caen O. [Current opinion 2004: The relationship between multiple sclerosis and hepatitis B vaccination in adults]. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160(12):1147-9. Reason of exclusion: review.
- 17 Hanslik T, Valleron AJ, Flahault A. [Risk-benefit assessment of hepatitis B vaccination in France, 2006]. *Rev Med Interne* 2006; 27(1):40-5. Reason of exclusion: review.
- 18 Hernan MA, Jick SS. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: the jury is still out. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005. Reason of exclusion: journal editorial.
- 19 Jeffery DR. The use of vaccinations in patients with multiple sclerosis. *Infect. Med.* 2002; 19(2):73-9. Reason of exclusion: review.
- 20 Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58(5):325-37. Reason of exclusion: review about vaccine oil-based adjuvants.
-

- 21 Levy-Bruhl D, Desenclos J-C, Rebiere I, Drucker J. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: A risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France. *Vaccine* 2002; 20(16):2065-71. Reason of exclusion: risk-benefit analysis.
- 22 MacIntyre CR, Kelly H, Jolley D, Butzkueven H, Salmon D, Halsey N, Moulton LH. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2005; 64(7):1317; author reply 1317. Reason of exclusion: letter.
- 23 MacIntyre CR, Leask J. Immunization myths and realities: Responding to arguments against immunization. *J. Paediatr. Child Health* 2003; 39(7):487-91. Reason of exclusion: comment.
- 24 Magdzik W, Zielinski A. [Vaccination against hepatitis B and the risk of multiple sclerosis]. *Przegl Epidemiol* 2005; 59(1):11-9. Reason of exclusion: review.
- 25 Manus J-M. Anti-hepatitis B vaccine: Which multiple sclerosis?: VACCIN ANTI-HEPATITE B: QUELLE SCLEROSE EN PLAQUES? *Actual. Pharm.* 2004; -(435):6. Reason of exclusion: review.
- 26 Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: SCLEROSE EN PLAQUES CHEZ L'ENFANT. *J. Pediatr. Pueric.* 2003; 16(8):401-5. Reason of exclusion: review about multiple sclerosis in children.
- 27 Naismith RT, Cross AH. Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis? *Neurology* 2004; 63(5):772-3. Reason of exclusion: comment to Hernan 2004.
- 28 Piaggio E, Ben Younes A, Desbois S, Gout O, Tourbah A, Lyon-Caen O, Liblau RS. Hepatitis B vaccination and central nervous system demyelination: An immunological approach. *J. Autoimmun.* 2005; 24(1):33-7. Reason of exclusion: immunological study.
- 29 Pittman PR, Coonan KM, Gibbs PH, Scott HM, Cannon TL, McKee Jr. KT. Long-term health effects of repeated exposure to multiple vaccines. *Vaccine* 2004; 23(4):525-36. Reason of exclusion: no comparisons.
- 30 Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RAC. Risk of relapse of Guillain-Barre syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation [7]. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73(3):348-9. Reason for exclusion: non comparative (cases of relapse after immunisation in GBS- or CIDP- patients).
- 31 Rouge-Maillart CL, Jousset N, Gaudin A, Nicolas G, Penneau M. Scientific link of causality and legal link of causality: Two different notions. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: LIEN DE CAUSALITE SCIENTIFIQUE ET LIEN DE CAUSALITE JURIDIQUE: DEUX NOTIONS DIFFERENTES. A PROPOS DE LA SCLEROSE EN PLAQUE ET DE LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B. *J. Med. Leg. Droit Med.* 2005; 48(2):75-82. Reason for exclusion: comment.
- 32 Rubinstein E. Vaccination and autoimmune diseases: The argument against. *Isr. Med. Assoc. J.* 2004; 6(7):433-5. Reason for exclusion: review.
- 33 Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002; 59(12):1837-43. Reason for exclusion: review / meta-analysis.
- 34 Salleras L, Bruguera M, Prat A. [Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis: an unproved association.]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(15):581-8. Reason for exclusion: journal article.
-

- 35 Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23(30):3876-86. Reason for exclusion: review.
- 36 Siegrist C-A. Immunization safety controversies: End of a story, or endless story?: POLEMIQUES DE SECURITE VACCINALE: FIN D'UNE HISTOIRE OU HISTOIRE SANS FIN? *Med. Hyg.* 2002; 60(2380):400-2. Reason for exclusion: review.
- 37 Sievers EJ, Heyneman CA. Relationship between vaccinations and multiple sclerosis. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36(1):160-2. Reason for exclusion: review.
- 38 Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2004; 6(7):430-2. Notes: Reason for exclusion: review.
- 39 Touzè E, Fourier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Jeantaud I, Begaud B, Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: A case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21(4):180-6. Reason for exclusion: same study as Fourier 2002, already included.
- 40 Verstraeten T. Risk of demyelinating disease after hepatitis b vaccination (Abstract). *European Society for pediatric Infectious Diseases* 2001. Reason for exclusion: same as De Stefano 2003
- 41 Verstraeten T, Davis R, DeStefano F. Immunity to tetanus is protective against the development of multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 2005; 65(5):966-9. Reason for exclusion: review.
- 42 Wandinger KP, Zipp F. Vaccinations in multiple sclerosis: DIE ROLLE VON SCHUTZIMPFUNGEN BEI DER MULTIPLER SKLEROSE. *Nervenheilkunde* 2002; 21(10):517-21. Reason for exclusion: review.
- 43 Weil J. The incidence of central nervous system demyelinating disease following hepatitis B vaccination. *International conference on pharmacoepidemiology.* 1998. Reason for exclusion: non comparative study
- 44 Zingg W. Does vaccination cause disease?: MACHEN IMPFUNGEN KRANK? *Ther. Umsch.* 2005; 62(10):665-74. Reason for exclusion: comment.
-

Appendix A - included study designs

(based on: Farrington 2004, a14; Jefferson 1999, a21; Last 2001, a22)

A *case-control study* is an epidemiological study usually used to investigate the causes of disease. Study participants who have experienced an adverse outcome or disease are compared with participants who have not. Any differences in the presence or absence of hypothesised risk factors are noted.

A *cohort study* is an epidemiological study where groups of individuals are identified who vary in their exposure to an intervention or hazard and are followed to assess outcomes. Association between exposure and outcome are then estimated. Cohort studies are best performed prospectively but can also be undertaken retrospectively if suitable data records are available.

A *time-series* is a comparative design with controls in which measurements are made at different times to allow trend detection and before-and-after exposure assessment.

Case-only design studies

An *ecological study* is a study in which the units of analysis are populations or groups of people rather than individuals. Inference is then made by observing the difference in incidence between populations and the event in question.

A *case-crossover study* is a design in which exposures of individuals during one period is compared by matched-pair analyses to their own exposure during a preceding period of similar length.

Case-coverage design is a study comparing prevalence of exposure in individuals with exposure in the reference population. No denominator data are required and the population coverage information is derived from summary statistics. When coverage information is derived from a population sample, the design is that of a case-base study.

A *self-controlled case series* uses individuals as their own controls. The ages at vaccination are regarded as fixed and the age at the time of an adverse event is the random variable of interest within a pre-determined observation period.

Appendix B – Methodological quality assessment scales

(based on: Wells, a14; Farrington 2004, a15 ; Khan 2000, a23)

Quality item	NEWCASTLE - OTTAWA Scale for Case-Control studies
Selection	<p>1) Is the case definition adequate? yes, with independent validation yes, eg record linkage or based on self reports no description</p> <p>2) Representativeness of the cases consecutive or obviously representative series of cases potential for selection biases or not stated</p> <p>3) Selection of Controls community controls hospital controls no description</p> <p>4) Definition of Controls no history of disease (endpoint) no description of source</p>
Comparability	<p>1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis study controls for _____ (Select the most important factor) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)</p>
Exposure	<p>1) Ascertainment of exposure secure record (eg surgical records) structured interview where blind to case/control status interview not blinded to case/control status written self report or medical record only no description</p> <p>2) Same method of ascertainment for cases and controls yes no</p> <p>3) Non-Response rate same rate for both groups non respondents described rate different and no designation</p>

Quality item	NEWCASTLE - OTTAWA Scale for Cohort studies
Selection	<p>1) Representativeness of the exposed cohort truly representative of the average _____ (describe) in the community somewhat representative of the average _____ in the community selected group of users eg nurses, volunteers no description of the derivation of the cohort</p> <p>2) Selection of the non exposed cohort drawn from the same community as the exposed cohort drawn from a different source no description of the derivation of the non exposed cohort</p>

3) **Ascertainment of exposure**

secure record (eg surgical records)

structured interview

written self report

no description

4) **Demonstration that outcome of interest was not present at start of study**

yes

no

Comparability

1) **Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis**

study controls for _____ (select the most important factor)

study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) **Assessment of outcome**

independent blind assessment

record linkage

self report

no description

2) **Was follow-up long enough for outcomes to occur**

yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)

no

3) **Adequacy of follow up of cohorts**

complete follow up - all subjects accounted for

subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost >__ % (select an adequate %)

follow up, or description provided of those lost)

follow up rate < __% (select an adequate %) and no description of those lost

no statement

Quality Item

Quality Assessment Scale for Interrupted time-series and Case Cross-Over studies

Were the eligibility criteria specified?

Adequate: criteria appropriate to outcomes being measured.

Inadequate: exclusion criteria impact on outcomes being measured.

Unknown: no mention in text.

Were objective measurements taken both before and after the intervention?

Adequate: relevant data recorded before and after a verifiable intervention.

Inadequate: non-verifiable intervention points or incomplete data before/after records.

Was the time frame appropriate?

Adequate: the outcomes being measured are detectable within the study time frame.

Inadequate: brevity of time frame precludes accurate measure, e.g. of long-term outcomes.

Unknown: no mention in text.

Was exposure adequate and appropriate?

Adequate: sufficient time to allow plausible association was allowed. Exposure was to the vaccine and no obvious confounding interventions were present.

Quality Item

Quality Assessment Scale for case-only studies

Were the cases selection criteria appropriate?

Appropriate – anything likely to minimise the play of confounders e.g., same age and ethnic group

Were the cases comparable for exposure?

Comparable -anything likely to minimise the play of confounders e.g., same type of records.

Were the outcomes verifiable?

Verifiable – anything likely to minimise the play of confounders e.g., all made with MRI scan.

Were the conclusions of the study justified by the evidence presented?

Justified – anything likely to minimise the play of confounders e.g., stock taken of the limitations of the study and alternative explanation offered.

