

RIVM rapport 403505 004

**Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie
tegen hepatitis B – (interimrapportage)**

GA de Wit ¹, MEE Kretzschmar ², LJM Smits ²,
JN Struijs ¹, MJ Postma ¹, MJW van de Laar ², JC
Jager ¹

mei 2000

¹ Centrum voor Zorgonderzoek (CZO)

² Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van project 403505, Doelmatigheid van interventies in zorg en preventie.

Abstract

Cost-effectiveness of national hepatitis B vaccination: Interim report

In the Netherlands vaccination against hepatitis B has up to now targeted risk groups such as homosexual men, prostitutes, injecting drug users and persons working in the medical professions. At present, there is a discussion going on about whether to introduce hepatitis B vaccination into the national immunisation programme, as advised by the WHO in 1992. The RIVM has been asked to support decision makers by providing a cost-effectiveness analysis of such a programme, based on current knowledge of the epidemiology of hepatitis B infection and the consequent health-care costs. We collected information on hepatitis B epidemiology from various sources, ranging from notification data to preliminary results of an ongoing case-control study on hepatitis B transmission. After consulting on the prevalence of HBV carriers in the various risk groups and the impact of demographic factors, such as immigration of carriers from highly endemic regions, we simulated hepatitis B infection in an age-structured population with a dynamic transmission model. We also investigated the effects of universal vaccination using this model. The incidences computed by the model were then used as a basis for a cost-effectiveness analysis that resulted in estimates for the costs per life year gained. One of the major conclusions was that circulation of the virus is kept up only within small risk groups; therefore the prevalence of HBV carriage in the Netherlands is mainly determined by immigration of carriers. As a consequence, the effects of national vaccination on the prevalence of HBV will be marginal and the cost per life year gained high. However, our estimates on the cost per life year gained depend heavily on future costs of vaccination and on discounting of future effects. When future effects are not discounted, a national vaccination campaign will be more cost-effective.

Voorwoord

De WHO heeft in 1992 geadviseerd aan landen waar de prevalentie van hepatitis B hoger is dan 5 procent om algemene vaccinatie van pasgeborenen in te voeren per 1995. Voor landen met een lagere prevalentie werd 1997 aangehouden. Dit advies is in een aantal landen geïmplementeerd, maar Nederland is tot op heden terughoudend met het invoeren van algemene vaccinatie geweest, enerzijds omdat de prevalentie van het hepatitis B virus (HBV) hier laag is, anderzijds omdat besmetting hoofdzakelijk beperkt blijft tot bekende risicogroepen, zoals homoseksuelen, prostituees en intraveneuze druggebruikers. De Gezondheidsraad adviseerde in 1983 en opnieuw in 1996 over selectieve vaccinatie van risicogroepen. Een eventuele beslissing tot invoering van algemene vaccinatie werd uitgesteld tot 2001, teneinde de resultaten van een aantal proefprojecten gericht op effectieve benadering van risicogroepen en resultaten van RIVM onderzoek omtrent de kosten en effecten van algemene vaccinatie af te wachten. Onderwijl zou ook de surveillance van hepatitis B geïntensiveerd worden om meer inzicht te krijgen in de transmissieroutes van HBV in Nederland. Op basis van de onderzoeksresultaten zou een goed onderbouwde beslissing ten aanzien van het vaccinatiebeleid genomen kunnen worden.

Naar aanleiding van een recent bekend geworden cluster van besmettingen van patiënten door één chirurg (Zaaijer, 1999) werd in de Tweede Kamer een motie aangenomen om in 2000 te beginnen met universele vaccinatie van pasgeborenen tegen hepatitis B. De Minister verzocht het RIVM om versneld met een rapportage over het lopende onderzoek te komen en daarin in te gaan op de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie en waar mogelijk op de effecten van gerichte benadering van risicogroepen. In de voorliggende rapportage worden de volgende vragen beantwoord:

1. Wat is bekend over de epidemiologie van hepatitis B in Nederland?
2. Wat is bekend over de omvang van risicogroepen en de vaccinatiegraad van risicogroepen?
3. Wat zijn de kosten en effecten van “algemene vaccinatie plus screening van zwangeren” in vergelijking met de “screening van zwangeren”?

Aan dit rapport is bijgedragen vanuit drie verschillende RIVM projecten. Het epidemiologische deel wordt uitgevoerd binnen RIVM project V/243680 (“Virale hepatitis”,

projectleider dr ir MJW van de Laar). De modellering van transmissie van het hepatitis B virus vindt plaats in het kader van RIVM project S/210501 ("Modellering van infectieziekten: verspreiding en preventie", projectleider dr M Kretzschmar). De kosten-effectiviteitsanalyse tenslotte, maakt deel uit van RIVM project V/403505 ("Doelmatigheid van interventies in zorg en preventie", projectleider dr JC Jager).

De auteurs hopen met dit rapport een bijdrage te kunnen leveren aan de besluitvorming over het al dan niet invoeren van algemene vaccinatie.

Inhoud

Samenvatting	9
1. Status quo van hepatitis B in Nederland	11
1.1 <i>Korte beschrijving van het virus en gevolgen van besmetting</i>	11
1.2 <i>Incidentie, prevalentie, overdrachtsroutes en ziektelast in Nederland</i>	12
1.2.1 Incidentie	12
1.2.2 Prevalentie	13
1.2.3 Transmissieroutes	14
1.2.4 Morbiditeit	15
1.2.5 Mortaliteit	16
1.3 <i>Risicogroepen</i>	16
1.3.1 Definitie door de Gezondheidsraad	16
1.3.2 Omvang risicogroepen, hepatitis B prevalentie en vaccinatiegraad	18
1.3.3 Percentage van nieuwe hepatitis B infecties in Nederland bij personen uit de risicogroepen	22
1.4 <i>Omvang van immigratie en HBV dragerschap onder immigranten</i>	23
1.5 <i>Conclusies uit hoofdstuk 1</i>	25
2. Scenario's voor de preventie van hepatitis B in Nederland	27
2.1 <i>Huidig beleid</i>	27
2.1.1 Screening van zwangeren	27
2.1.2 Benadering van risicogroepen	28
2.2 <i>Algemene vaccinatie van pasgeborenen</i>	32
2.3 <i>Conclusies uit hoofdstuk 2</i>	34
3. De modellering van de transmissie van het hepatitis B virus en de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie	36
3.1 <i>Inleiding</i>	36
3.2 <i>Methoden en keuze voor te modelleren scenario's</i>	37
3.3 <i>Berekening van incidentie en prevalentie over een periode van 50 jaar</i>	40
3.4 <i>Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie</i>	44
3.5 <i>Conclusies uit hoofdstuk 3</i>	46

4. Conclusies en beschouwing	48
Dankbetuiging	55
Literatuur	56
Afkortingen	61
Bijlagen	62
Bijlage A Verzendlijst	63
Bijlage B Het RIVM project “Hepatitis B 2001”	67
Bijlage C Een overzicht van de literatuur over kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie	70
Bijlage D De modellering van transmissie van het hepatitis B virus en effecten van vaccinatie	77
<i>D.1. Model structuur</i>	<i>77</i>
<i>D.2. Gebruikte parameterwaarden</i>	<i>79</i>
<i>D.3. Simulatieresultaten</i>	<i>85</i>
<i>D.4. Discussie</i>	<i>93</i>
<i>D.5. Eindconclusies</i>	<i>97</i>
Bijlage E De modellering van kosten-effectiviteit van preventie van hepatitis B	98
<i>E.1. Beschrijving van het model</i>	<i>98</i>
<i>E.2. Resultaten</i>	<i>108</i>
<i>E.3. Sensitiviteitsanalyse</i>	<i>112</i>
<i>E.4. Conclusie en beschouwing</i>	<i>121</i>

Samenvatting

In dit rapport wordt de actuele epidemiologische situatie met betrekking tot hepatitis B in Nederland in kaart gebracht en wordt een overzicht gegeven van de omvang van de bekende risicogroepen en de HBV prevalentie en vaccinatiegraad in deze risicogroepen. Daarnaast worden berekeningen gemaakt van de effecten en kosten van introductie van algemene vaccinatie tegen hepatitis B in Nederland. Deze effecten en kosten worden vergeleken met de uitgangssituatie, waarin alleen screening van zwangeren op dragerschap van het hepatitis B virus (HBV) plaatsvindt.

Op basis van aangiftecijfers kan worden geschat dat in Nederland jaarlijks 750 nieuwe gevallen van hepatitis B optreden, de mate van onderrapportage is echter onbekend. In Nederland is 0,2 procent van de bevolking drager van het virus. Nederland behoort daarmee tot de laag-endemische landen. Naar schatting 88 % van de dragers van HBV is van niet-Nederlandse afkomst. Hepatitis B wordt in ongeveer de helft van de gevallen overgedragen via seksueel contact (29 % homoseksueel, 21 % heteroseksueel), in één kwart van de gevallen via andere wegen, en in een kwart van de gevallen is de transmissiewijze onbekend. Ongeveer 60 % van de nieuwe infecties in Nederland vindt plaats in de door de Gezondheidsraad gedefinieerde risicogroepen. De vaccinatiegraad wisselt sterk tussen risicogroepen. In patiëntgroepen met verhoogd risico op besmetting (hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten, verstandelijk gehandicapten) ligt de vaccinatiegraad hoog. Bij medisch en paramedisch personeel worden zowel redelijk hoge (ziekenhuispersoneel, tandartsen, trombosedienspersoneel) als lage (huisartsen, verpleeghuispersoneel) vaccinatiegraden aangetroffen. De vaccinatiegraad in (overige) gezonde risicogroepen (o.a. homoseksuelen, intraveneuze druggebruikers, huishoud-contacten van HBsAg+ personen) is vaak onbekend. In deze groepen worden echter wel hoge prevalenties van HBV dragerschap aangetroffen.

De screening van zwangeren op HBV dragerschap kent een bereik van ongeveer 87 % van alle zwangeren. Naar schatting worden jaarlijks circa 200 infecties van pasgeborenen vermeden door de screening van zwangeren. Gedurende de laatste jaren is getracht om een actief beleid gericht op vaccinatie te voeren ten aanzien van de bekende risicogroepen. De resultaten daarvan laten zich op dit moment echter nog moeilijk meten.

In Nederland circuleert het HBV alleen binnen risicogroepen zoals homoseksuele mannen en in kleine groepen van seksueel zeer actieve heteroseksuelen. In de heteroseksuele populatie wordt de prevalentie van HBV dragerschap vooral bepaald door immigratie van dragers uit hoog-endemische landen en / of transmissie in deze landen. Universele vaccinatie kan het optreden van nieuwe infecties in Nederland substantieel verminderen. De prevalentie van HBV dragerschap in Nederland zal echter niet belangrijk verminderen zolang de prevalentie in de hoog-endemische herkomstlanden van immigranten niet verandert. Het percentage nieuwe dragers dat door vaccinatie voorkomen kan worden is marginaal ten opzichte van het aantal dragers dat jaarlijks via immigratie binnenkomt. Dit heeft ten gevolg dat een groot deel van de kosten voor gezondheidszorg die voortvloeien uit complicaties van chronisch dragerschap ook in de toekomst gemaakt zullen worden. Er kunnen dus naar verwachting geen grote besparingen in de zorg voor hepatitis B dragers gerealiseerd worden. De kosten van vaccinatie na introductie van algemene vaccinatie hangen sterk af van de toekomstige kosten van het vaccin. Bij veronderstelde totale kosten van vaccinatie van *f* 120,- per gevaccineerde zijn de totale jaarlijkse kosten van vaccinatie ongeveer *f* 21 miljoen gulden. De kosten per gewonnen levensjaar van vaccinatie, in vergelijking met de screening van zwangeren alleen, liggen dan tussen de *f* 56.000,- (hoge epidemiologische variant) en *f* 165.000,- (lage epidemiologische variant). In de epidemiologische middenvariant, die de actuele Nederlandse epidemiologische situatie zo goed mogelijk benadert, worden de kosten per gewonnen levensjaar geraamd op *f* 127.000,-. De kosten per gewonnen levensjaar zijn sterk afhankelijk van de toekomstige vaccinatiekosten, de epidemiologische uitgangssituatie en het al dan niet disconteren van toekomstige gezondheidseffecten. Bij het niet disconteren van gezondheidseffecten zijn de kosten per gewonnen levensjaar in de basisraming voor alle drie epidemiologische varianten lager dan *f* 20.000,-.

1. Status quo van hepatitis B in Nederland

1.1 Korte beschrijving van het virus en gevolgen van besmetting

Hepatitis is een algemene term voor een leverontsteking die veroorzaakt kan worden door virussen, bacteriën, drugs, toxische stoffen, metabole ziekten en alcoholmisbruik.

Symptomen van hepatitis kunnen onder andere moeheid, misselijkheid, koorts, diarree en geelzucht zijn. Wanneer de ziekte vordert, kunnen ook symptomen ontstaan als gewichtsverlies, verminderde eetlust, extreme vermoeidheid en donkere urine.

Er zijn inmiddels zes verschillende virussen bekend (Hepatitis A, B, C, D, E, G) die virale hepatitis kunnen veroorzaken. Hepatitis A en B zijn reeds bekend sinds de jaren veertig. De Hepatitis C, D en E virussen zijn in de jaren zeventig en begin jaren tachtig ontdekt. Het Hepatitis G virus is pas sinds enkele jaren bekend. Dit rapport heeft alleen betrekking op hepatitis B (oude benaming 'serum hepatitis'). Deze vorm van hepatitis heeft, tezamen met hepatitis C, de meeste impact op de gezondheidszorg, vooral door de ernstige lange-termijn gevolgen. Het hepatitis B virus (HBV) wordt onder andere door geïnfecteerd bloed en sperma overgedragen. Verticale (van moeder op kind tijdens de geboorte), horizontale (bijvoorbeeld huishoud-contacten), seksuele en parenterale (bijvoorbeeld door gebruik van besmette injectienaalden) transmissies zijn beschreven. Enkele bekende risicogroepen zijn personen met wisselende seksuele contacten, intraveneuze druggebruikers, (para)medisch personeel, hemodialyse patiënten en pasgeborenen met een HBV geïnfecteerde moeder.

Om het HBV en om de status van de HBV infectie vast te kunnen stellen wordt serologisch onderzoek gedaan. Deze serologische markers bevatten onder meer het hepatitis B surface antigen (HBsAg), het hepatitis B core antigen (HBcAg), het hepatitis B e antigen (HBeAg) en de overeenkomstige antistoffen. De aanwezigheid van het HBsAg geeft aan dat een persoon infectieus is. Wanneer het HBsAg langer dan 6 maanden in het bloed aanwezig is of het serologisch onderzoek een positieve HBsAg test met een negatieve test voor IgM anti-HBc aantoonst, is er sprake van chronisch dragerschap. Het HBeAg is geassocieerd met actieve

virusreproductie en een hoger risico van transmissie. De kans dat een moeder met een positieve test voor HBsAg en HBeAg haar baby perinataal infecteert is tussen de 70 % en 90 % (Beasley et al., 1981). Wanneer de moeder positief is voor het HBsAg en negatief is voor het HBeAg, is deze kans gereduceerd tot 20 % of minder.

Na de acute fase kan de infectie chronisch worden. De kans om chronisch geïnfecteerd te raken is sterk afhankelijk van de leeftijd waarop men geïnfecteerd wordt. Ongeveer 90 procent van geïnfecteerde neonaten en 30 tot 50 procent van de geïnfecteerde kleine kinderen zal een chronische infectie ontwikkelen (Edmunds et al., 1993). Van de geïnfecteerde adolescenten zal circa 10 procent een chronische hepatitis infectie ontwikkelen en van de geïnfecteerde volwassenen is dit percentage 2-8 procent.

Acute hepatitis heeft vaak een sub-klinisch beloop. Dit is met name het geval bij neonaten en kinderen. In een enkel geval leidt hepatitis in het acute stadium tot fulminant leverfalen met soms dodelijke afloop. Patiënten met een chronische hepatitis infectie zijn potentieel infectieus, kunnen klinische verschijnselen hebben van een chronische infectie en hebben een verhoogde kans op het krijgen van levercirrose en primair levercarcinoom (hepatocellulair carcinoom ofwel HCC). Aangezien de klinische symptomen niet specifiek voor het HBV zijn, is het niet mogelijk om uitsluitend op basis van de klinische symptomen een diagnose te stellen. Serologisch onderzoek is daarvoor noodzakelijk.

1.2 Incidentie, prevalentie, overdrachtsroutes en ziektelast in Nederland

1.2.1 Incidentie

Tot 1999 werden jaarlijks ongeveer 250 nieuwe gevallen van hepatitis B gemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) (Rijlaarsdam et al., 1999). Dit aantal is sinds het eind van de tachtiger jaren relatief stabiel gebleven en vertoont geen duidelijke stijgende of dalende trend. Omdat slechts 1/3 van alle acute HBV infecties bij volwassenen en minder dan 10 procent van alle acute infecties bij kinderen jonger dan drie jaar met symptomen gepaard gaat (Shapiro, 1993), zou op basis hiervan kunnen worden geschat dat er jaarlijks tenminste 750 nieuwe HBV infecties voorkomen in Nederland (incidentie: 4,8 per 100.000 per jaar).

De IGZ-aangiftegegevens bieden echter geen zekere basis voor een schatting van de incidentie van hepatitis B in Nederland. Tot 1 april 1999 waren acute, symptomatische HBV infecties aangifteplichtig¹. Mogelijk werd een deel van deze aangifteplichtige gevallen echter niet gemeld. Er zijn tevens aanwijzingen voor *overrapportage* (melding van niet-aangifteplichtige gevallen) van hepatitis B. Een aanzienlijk deel van de tussen 1995 en 1998 gemelde gevallen (12%) bleek chronische dragers te betreffen; bij 33% was de aard van de infectie onbekend (Rijlaarsdam et al., 1999). Bovendien duiden de voorlopige resultaten van een lopend onderzoek naar het voorkomen en de verspreiding van hepatitis B in Nederland – het BRON-onderzoek, zie bijlage B.3 - op een lagere dan bovengenoemde incidentie. In dit onderzoek werden gedurende 8 maanden in Nederland 77 patiënten gevonden met acute, symptomatische hepatitis B infecties (waarvan 9 patiënten weigerden aan het onderzoek deel te nemen). Dit aantal suggereert een meer dan twee maal zo lage incidentie als berekend op basis van aangiftecijfers (namelijk 2,2 per 100.000 per jaar).

Onder de personen met nieuwe infecties worden 3 keer zo vaak mannen gevonden als vrouwen (Smits et al., 1999). Meer dan de helft van de gevallen betreft personen tussen 20 en 39 jaar. Drie tot vier procent heeft betrekking op kinderen tot 10 jaar (Rijlaarsdam et al., 1999). Omdat HBV infecties bij jonge kinderen vaker asymptomatisch verlopen zou dit percentage een onderschatting kunnen zijn. Transversale seroprevalentie gegevens wijzen er echter op dat horizontale transmissie van HBV in de kindertijd nog geen belangrijke rol speelt (van Marrewijk et al., 1999). Geschat kan worden dat, in het huidige systeem van zwangerenscreening op hepatitis B, jaarlijks ongeveer 12 baby's besmet worden door de moeder bij de geboorte². Onbekend is het aantal verticale infecties dat optreedt bij kinderen van moeders die, door welke oorzaak dan ook, buiten de zwangerenscreening vallen.

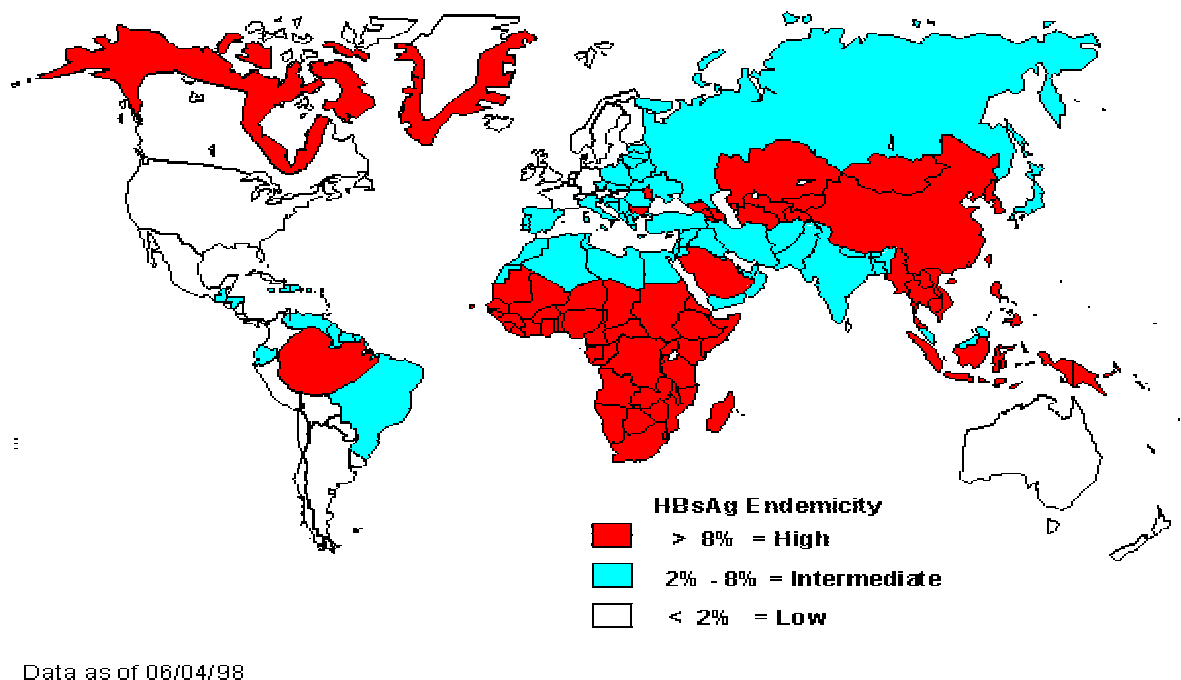
1.2.2 Prevalentie

Twee-tiende procent van de Nederlandse bevolking is drager van het hepatitis B virus en daarmee besmettelijk voor anderen (Veldhuijzen et al., 1999). Dit komt neer op 31.000 dragers in Nederland. Gegevens uit de screening van zwangeren op HBV geven aan dat 88% van de dragers van allochtone afkomst is (met name Mediterrane landen, Suriname en Oost-Azie) (Grosheide 1993a). De prevalentie van dragerschap is laag onder bloeddonoren (0.08%)

¹ Vanaf deze datum zijn ook niet-acute, niet-symptomatische HBV infecties aangifteplichtig.

en sterk verhoogd in risicogroepen (tot 5-10%, zie 1.3) (College voor de bloedtransfusie, 1993; de Witte-van der Schoot, 1999). Met zijn algemene prevalentie van 0.2% behoort Nederland tot de laag-endemische landen voor hepatitis B (zie ook figuur 1).

Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence, 1997



Bron: World Health Organisation (WHO), 1998

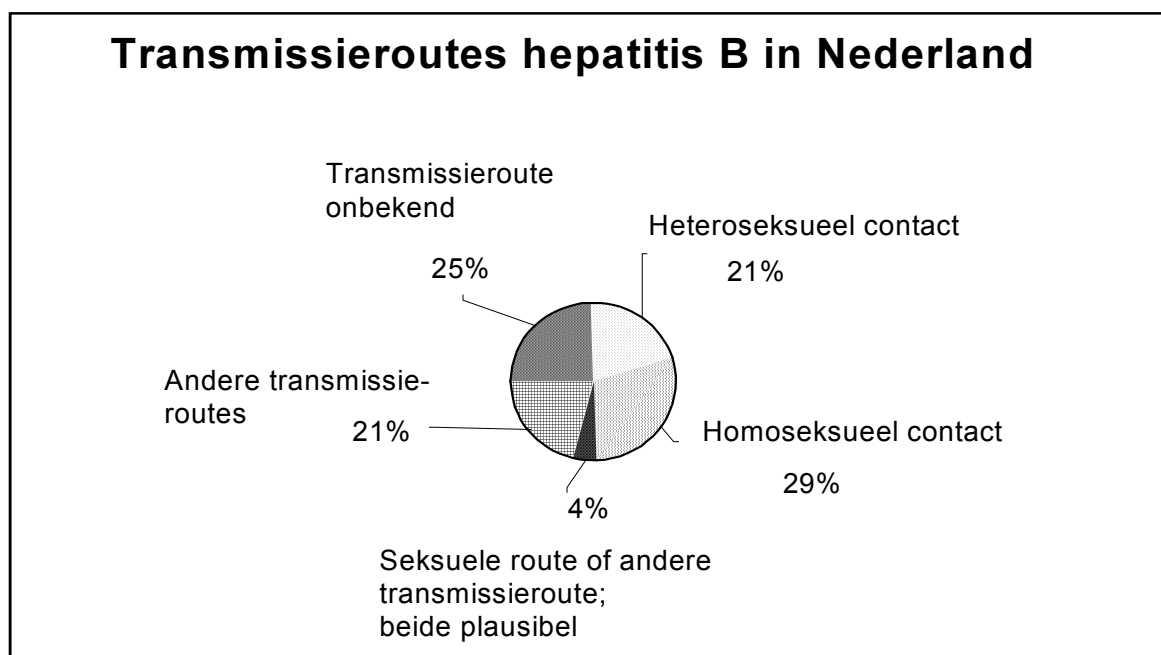
Figuur 1: Geografische verdeling van hepatitis B prevalentie, 1997

1.2.3 Transmissieroutes

Op grond van de (voorlopige) resultaten van lopend RIVM-onderzoek naar bronnen, transmissieroutes en risicofactoren van hepatitis B in Nederland (het BRON-onderzoek, zie bijlage B.3.) kan worden geschat dat ongeveer de helft van alle nieuwe symptomatische infecties wordt overgebracht door seksueel contact (21% heteroseksueel, 29% (mannelijk) homoseksueel). Ongeveer een kwart van de infecties wordt op een andere manier opgedaan, en in een kwart van de gevallen is de transmissieroute onbekend. Relatief veel voorkomende niet-seksuele overdrachtsroutes zijn het ontvangen van medische hulp (9% waarvan 2/3 in het buitenland) en het verlenen van hulp na een bloedig ongeval (6%). Zestien procent van de

² Hierbij is uitgegaan van 200.000 geboortes per jaar, een prevalentie van dragerschap van 0.0044 onder zwangere vrouwen, en een kans op infectie, ondanks vaccinatie, van 1.2%. (Grosheide, 1993a), zie ook paragraaf 1.3.

infecties wordt opgedaan in het buitenland (4-6% via seksueel contact). In figuur 2 worden de transmissieroutes van hepatitis B in Nederland samengevat.



Bron: BRON-onderzoek (zie bijlage B.3.)

Figuur 2: Transmissieroutes hepatitis B in Nederland

1.2.4 Morbiditeit

Jaarlijks vinden ongeveer 165 ziekenhuisontslagen (gemiddelde opnameduur 11 dagen) plaats waarbij hepatitis B wordt vermeld als hoofddiagnose (SIG Gezondheidszorginformatie, 1993-1997). Dit betreft waarschijnlijk hepatitis B in de acute fase van de infectie. Jaarlijks worden ook circa 60 dagopnames met de hoofddiagnose hepatitis B gemeld. Daarnaast werd gemiddeld 165 keer per jaar de diagnose chronische (persisterende) hepatitis als hoofddiagnose gemeld (gemiddelde opnameduur 12,7 dagen). Gemiddeld werd 350 keer per jaar een opname voor levercarcinoom geregistreerd (gemiddelde opnameduur 14,5 dagen) en 750 keer per jaar een opname voor niet-alcoholische levercirrose (gemiddelde opnameduur 18,2 dagen). Onduidelijk is welk deel van de opnames voor levercarcinoom en levercirrose het gevolg is van vroegere besmetting met HBV. De hierboven genoemde aantallen opnames moeten dus als een maximum raming van het aantal jaarlijkse ziekenhuisopnames als gevolg van hepatitis B worden gezien.

1.2.5 Mortaliteit

De totale mortaliteit als gevolg van hepatitis B en zijn complicaties is onbekend. Tabel 1 geeft het jaarlijks aantal sterfgevallen aan ten gevolge van hepatitis B gerelateerde aandoeningen. Deze aandoeningen zijn echter deels multi-causaal en kunnen dus ook te wijten zijn aan andere oorzaken. In de Verenigde Staten leidt naar schatting 2-3% van alle (dus zowel acute voorbijgaande als chronische) hepatitis B infecties tot vroegtijdig overlijden door de korte- of lange-termijn gevolgen (Centers for Disease Control and Prevention, 1999; U.S. Census Bureau, 1999).

Tabel 1: Jaarlijkse sterfte ten gevolge van hepatitis B gerelateerde aandoeningen (absolute aantallen)

ICD code	Omschrijving	Jaarlijks aantal sterfgevallen
070	Virale hepatitis (ongespecificeerd)	8
070.2	Virale hepatitis B met hepatisch coma	1
070.3	Virale hepatitis B zonder vermelding hepatisch coma	3
571.4	Chronische hepatitis (ongespecificeerd)	30
571.5	Levercirrose (niet-alcoholisch)	290
571.6	Biliaire cirrose	26
155.0	Primair levercarcinoom	174

Bron: Centraal Bureau voor de Statistiek, 1991-1994.

NB.: aandoeningen, en daarmee sterfte, kunnen deels te wijten zijn aan andere oorzaken dan Hepatitis B

1.3 Risicogroepen

1.3.1 Definitie door de Gezondheidsraad

Het risico op infectie met het hepatitis B virus is niet gelijkmatig over de Nederlandse bevolking verdeeld. In 1983 wees de Gezondheidsraad een aantal bevolkingsgroepen aan met een verhoogd risico op hepatitis B, voor welke hij actieve immunisatie adviseerde. Hierbij onderscheidde de Raad patiënten, gezonde personen en medisch en paramedisch personeel (Gezondheidsraad, 1983). Het ging hierbij om de volgende groepen:

Patiënten:

Hemodialysepatiënten
hemofiliepatiënten en andere patiënten voor wie te verwachten is dat zij regelmatig of in grote hoeveelheid bloed en bloedproducten zullen krijgen
geestelijk gehandicapten die in inrichtingen verblijven

Gezonde personen:

seksuele partners van HBsAg- of HBeAg-positieve personen
pasgeborenen van HBsAg- of HBeAg-positieve moeders
geëxponeerden wegens verwonding door voorwerpen besmet met bewezen positief of verdacht bloed
mannelijke homoseksuelen met veel wisselende contacten
prostituees / prostitués
personen die gedurende langere tijd beroepsmatig onder primitieve omstandigheden verblijven in gebieden met een hoge prevalentie van hepatitis B
personen 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 hemodialyse-afdelingen 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

In 1996 voegde de Gezondheidsraad hier, in een nieuw advies, de volgende groepen aan toe (Gezondheidsraad, 1996):

alle personen met het Syndroom van Down
contacten binnen het gezin of de woongemeenschap van HBsAg-positieve personen
kinderen tot de leeftijd van zeven jaar in asielzoekerscentra
personen met wisselende heteroseksuele contacten, in behandeling bij soa-klinieken
para- en perimedisch personeel, alsmede personen in opleiding voor beroepen in die sector, voor zover hun werk contact met bloed meebrengt

1.3.2 Omvang risicogroepen, hepatitis B prevalentie en vaccinatiegraad

In tabel 2 wordt voor elk van bovenstaande risicogroepen aangegeven (voor zover bekend) wat de omvang ervan is, het percentage HBV dragers, het percentage doorgemaakte infecties en het percentage gevaccineerden. Hiervoor zijn zo recent mogelijke gegevens uit de literatuur en via experts verzameld. Sommige getallen zijn geschat op basis van verschillende componenten. Gegevens voor één risicogroep hoeven niet per sé uit dezelfde bron en uit hetzelfde jaar afkomstig te zijn. In de huidige epidemiologisch-beschrijvende paragraaf zal verder niet worden ingegaan op strategieën ter verbetering van de beschermingsgraad van deze risicogroepen en nieuwe ontwikkelingen hierin; deze onderwerpen komen in paragraaf 2.1 aan bod.

Uit tabel 2 blijkt dat *patiënten* met een verhoogd risico op hepatitis B (aantal personen: circa 50.000) – zover informatie aanwezig – een hoge vaccinatiegraad hebben. Onder geïstitutionaliseerde verstandelijk gehandicapten en niet-geïstitutionaliseerde personen met Downsyndroom worden wel nog relatief hoge percentages dragers gevonden. Te verwachten is echter dat deze, bij handhaving van een hoog vaccinatiepercentage, zullen dalen (zie verder paragraaf 2.1).

De vaccinatiestatus van gezonde risicogroepen (geschat aantal personen: 50.000-100.000) is niet goed te beoordelen door de afwezigheid van gegevens hierover. De aanwezige prevalentiegegevens duiden echter op hoge percentages (ex)geïnfecteerden, hetgeen indiceert dat verbeterde bescherming van deze (relatief grote) groepen in theorie aanzienlijke gezondheidswinst kan opleveren.

Een groot aantal personen in Nederland komt beroepsmatig in contact met patiënten of patiëntmateriaal (op basis van tabel 2: ongeveer 200.000-300.000, met een jaarlijkse instroom van enkele duizenden uit zorgopleidingen). De vaccinatiestatus van deze bevolkingsgroep is niet eenduidig en wisselt afhankelijk van specialisme en aard van de instelling. Ziekenhuispersoneel, tandartsen en trombosedienstpersoneel lijken redelijk goed gevaccineerd te zijn (70-80%) in tegenstelling tot huisartsen en verpleeghuispersoneel (10-20%). Over het vóórkomen van hepatitis B bij personen werkzaam in (para)medische beroepen in Nederland zijn weinig gegevens bekend. Transmissiegegevens wijzen niet op duidelijk verhoogde risico's. Dit zou erop wijzen dat het tot nu toe gevoerde preventiebeleid in de gezondheidszorg voldoende is om werknemers te beschermen; verdere preventiemaatregelen binnen deze sector kunnen echter nog steeds zinvol zijn met het oog op bescherming van patiënten (zie verder paragraaf 2.1).

Tabel 2: Risicogroepen voor hepatitis B in Nederland: omvang, vóórkomen van hepatitis B en vaccinatiegraad (- = geen gegevens bekend)

Risicogroep	Omvang (aantal)	% dragers (HBsAg)	% doorgemaakte infecties (anti-HBc)	Vaccinatiegraad %	Referentie(s)
PATIËNTEN					
Hemodialysepatiënten	2.955	0,4 % ¹	-	93 % ²	I. Keur, persoonlijke mededeling, 2000
Peritoneaal dialysepatiënten	1.173	0,5 % ¹	-	93 % ²	I. Keur, persoonlijke mededeling, 2000
Hemofiliepatiënten	1.400	-	10 %	90-100 %	Gezondheidsraad, 1996
Verstandelijk gehandicapten in tehuizen	30.000	3,8 %	28,8 %	90 %	de Witte-van der Schoot, 1999; de Witte-van der Schoot, persoonlijke mededeling, 2000
Personen met Downsyndroom	10.000 ³	2,1 % ⁴	10,7 % ⁴	-	De Graaf, persoonlijke mededeling, 2000; Witte-van der Schoot, 1999
GEZONDE PERSONEN					
Seksuele partners van bekende HBV dragers	-	-	-	-	
Huiscontacten bekende HBV dragers	-	-	-	-	
Pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders	880 per jaar ⁵	1,4 % ⁶	-	78 % ⁷	Grosheide, 1993a
Personen met prik- of snijaccident	-	0 % ⁸	0 % ⁸	-	Berger, 1998
Mannelijke homoseksuelen met veel wisselende contacten	31.000-77.500 ⁹	0-16,9 %	23,1-36 %	-	Coutinho, 1981; Van Duynhoven, 1997
Heteroseksuelen met wisselende contacten (onder behandeling voor soa)	11.721 ¹⁰	1,9-5,3 %	10-42 %	-	Van Duynhoven, 1997; Van Doornum, 1994; van de Laar, 2000
Prostituees / prostitués	12.500-25.000 ¹¹	2,3 % ¹²	33 % ¹²	-	Van Mens, 1999; De Hoop, 1984;
Werkers / reizigers endemische landen	-	-	5,4 %	37,3 %	Goettsch, 1999
IV druggebruikers	3.500-3.920	3,9-6 %	43-74 %	-	Nationale Drugmonitor, 1999; Carsauw, 1997; Van Ameijden, 1994; Wiessing, 1995/1996;
Kinderen tot 7 jaar in asielzoekerscentra	11.000-17.000 (jaarlijkse instroom)	-	-	Zeer laag	Van Steenberghe, persoonlijke mededeling, 2000; Kramer, persoonlijke mededeling, 2000
MEDISCH EN PARAMEDISCH PERSONEEL					
Werkers in gezondheidszorg					
Intramuraal, patiëntgebonden	(CBS, 1999)				
In ziekenhuizen	91.397	-	-	74 %	NHS-HBIG 1999
Waarvan snijdende specialisten	2.000	0,25-0,50 %	-	-	Zaaijer, 1999

Risicogroep	Omvang (aantal)	% dragers (HBsAg)	% doorgemaakte infecties (anti-HBc)	Vaccinatiegraad %	Referentie(s)
In psychiatrische ziekenhuizen	20.000	-	-	<65 %	NHS-HBIG 1999
In inst. v. verstand. gehandicapten	28.700	-	-	-	
In verpleeghuizen	44.388	-	-	21 % ¹³	Wassens, 1998
Extramuraal					
Huisartsen	6.997	-	-	12,5 %	NHS/GGD M-Brabant, 1999
Tandartsen	7.319	-	-	74 %	NMT, 1991
Verloskundigen	1.422	-	-	55,5 %	NHS/GGD M-Brabant, 1999
Thuiszorg ¹⁴	96.425	-	-	-	
GGD-en ¹⁴	5.260	-	-	-	
Arbo-diensten ¹⁴	8.573	-	-	-	
Ambulante GGZ ¹⁴	9.283	-	-	-	
Trombosediensten ¹⁴	1.209	-	-	75-80 % ¹⁵	NHS, 1999
Bloedbanken ¹⁴	1.881	-	-	-	
Medische / zorgopleidingen jaarlijks (CBS, 1999)					
Geneeskunde 1e jaar	1.309	-	-	100 % ¹⁶	A. Bastiaans (AMC), persoonlijke mededeling, 2000
Tandheelkunde 1e jaar	165	-	-	¹⁷	
Verloskunde 1e jaar	79	-	-	-	
Verpleegkunde 1e jaar	3.265	-	-	-	

- 1 conservatieve (lage) schatting i.v.m. non-respons enquête
- 2 schatting op basis van percentage dialysecentra dat vaccinatie aanbiedt
- 3 schatting op basis van buitenlandse gegevens
- 4 niet-geïnstitutionaliseerden
- 5 bij prevalentie van 0,0044 onder zwangeren (Grosheide, 1993a) en 200.000 geboorten jaarlijks
- 6 percentage baby's dat dragerschap ontwikkelt in eerste levensjaar na passief-actieve immunisatie
- 7 screeningsbereik 87%, vaccinatiepercentage 90% (Grosheide, 1993a; Grosheide, 1993b)
- 8 zowel bij besmet bloed als bij onbekende besmettingsgraad
- 9 bij 15.500.000 Nederlanders en 2% mannelijke homoseksuelen (Van Zessen & Sandfort, 1991) waarvan 10-25% met veel wisselende contacten
- 10 jaarlijks aantal heteroseksuelen met soa dat GGD of soa-polikliniek consulteert
- 11 12.500 op dag/weekbasis; 25.000 op jaarbasis
- 12 vrouwelijke prostituees
- 13 schatting op basis van percentage verpleeghuizen met actief HBV vaccinatiebeleid medewerkers
- 14 incl. administratief personeel (aandeel per categorie verschillend)
- 15 noemer: personeel huisartsenlaboratoria en trombosediensten incl. administratief personeel
- 16 medische studenten Universiteit van Amsterdam
- 17 het exacte percentage is onbekend, maar volgens de Gezondheidsraad (1996) is uitvoering van vaccinatie in deze groep "goed"

1.3.3 Percentage van nieuwe hepatitis B infecties in Nederland bij personen uit de risicogroepen

In het BRON-onderzoek (zie bijlage B.3.) worden gegevens verzameld van alle nieuwe patiënten met symptomatische HBV infecties in Nederland gedurende 1 kalenderjaar (start: 1 mei 1999). Van de 68 tot dusver (1-1-2000) gedocumenteerde patiënten konden er 41 (60%) worden ondergebracht in één of meer risicogroep(en). In tabel 3 staan deze risicogroepen weergegeven met het bijbehorende aantal patiënten. Zeven patiënten waren afkomstig uit 2 risicogroepen. Van de 41 personen uit risicogroepen waren er 37 afkomstig uit de categorie 'gezonde personen' hetgeen (wederom) aangeeft dat in deze categorie de meeste gezondheidswinst te behalen valt. Vijf geïnfecteerden (7%) waren werkzaam in een (para)medisch beroep.

Enkele kanttekeningen zijn hier op zijn plaats. Ten eerste is het aantal patiënten waarop deze percentages gebaseerd zijn klein, waardoor de schattingen niet precies zijn. Ten tweede kan een epidemische verheffing van hepatitis B binnen één der risicogroepen (of daarbuiten) voor een andere verdeling zorgen. Er zijn evenwel geen aanwijzingen dat in de huidige onderzoeksperiode sprake is van een dergelijke verheffing. Ten derde betreffen de gegevens alleen patiënten met symptomatische HBV infecties. Omdat men kan aannemen dat de kans op een asymptomatisch verloop van een HBV infectie min of meer onafhankelijk is van het al of niet behoren tot een risicogroep, is te verwachten dat de percentages niet essentieel anders zullen zijn voor alle (symptomatische én asymptomatische) infecties. Drie groepen vormen hierop een uitzondering: patiënten, pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders en jonge kinderen die in gezinsverband leven met een HBsAg+ persoon. Bij deze groepen verlopen HBV infecties vaker asymptomatisch, enerzijds door verminderde afweer (patiënten), anderzijds door een onvolledig ontwikkeld immuunsysteem (kinderen). Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat deze categorieën ondervetegenwoordigd zijn in tabel 3. Vanwege de hoge vaccinatiegraad in de eerste twee groepen mag echter verwacht worden dat het aantal nieuwe infecties gering is. Geschat kan worden dat het jaarlijks aantal nieuwe, verticaal (van moeder op kind) doorgegeven infecties ongeveer 12 is (exclusief gevallen die buiten de screening voorkomen) (zie paragraaf 1.2); dit is minder dan 2% van de circa 750 jaarlijkse nieuwe HBV infecties in Nederland (zie paragraaf 1.2). Onbekend blijft echter hoeveel jonge kinderen horizontaal (d.w.z. in gezinsverband) besmet worden.

Tabel 3: nieuw optredende symptomatische hepatitis B infecties naar risicogroep, Nederland (1 mei 1999-1 januari 2000)

Groep	Aantal	Percentage van totaal
Mannelijke homo- en biseksuelen	25 ¹	37 %
Heteroseksuelen met wisselende contacten ²	5	7 %
(Para)medische beroepen met patiëntcontact	5	7 %
Verblijf hoog-endemische gebieden	8	12 %
Seksuele partner bekend met HBsAg+	4	6 %
prik- of snijaccident	1	1 %
geen risicogroep	27	40 %
Totaal aantal nieuw geïnfecteerden	68	100 %

¹ waarvan 11 mannen met 2 of minder homoseksuele contacten in het laatste half jaar

² gedefinieerd als 3 of meer heteroseksuele contacten in laatste half jaar, of soa in laatste 5 jaar

1.4 Omvang van immigratie en HBV dragerschap onder immigranten

Omdat bekend is dat immigranten vaker dan autochtone Nederlanders drager zijn van het HBV is het van belang te weten wat de omvang van de jaarlijkse immigratie is en uit welke landen mensen naar Nederland komen. Op basis van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) is de omvang en de aard van de huidige en toekomstige immigratie in kaart gebracht. De jaarlijkse immigratie bedroeg in 1999 in Nederland ongeveer 121.000 personen. De jaarlijkse netto migratie (immigratie – emigratie) bedroeg in 1999 ongeveer 62.000 personen. De prognose van het CBS voor de totale groei van het aantal immigranten over de komende tien jaar bedraagt 5,5 %. De groei van het aantal immigranten varieert sterk per leeftijdscategorie. Voor de pasgeborenen bedraagt de groei slechts 0,5% voor de komende tien jaar en voor de leeftijdscategorie 15 tot 19 jarigen 7,3%. Bovenstaande gegevens laten asielzoekers voor wie de toelatingsprocedure nog niet afgerond is buiten beschouwing. Na succesvolle afronding van de toelatingsprocedure, registreert het Centraal Bureau voor de Statistiek de voormalige asielzoeker alsnog als immigrant.

Schattingen over het percentage immigranten dat drager is van het hepatitis B virus lopen uiteen van 1 tot 5 procent (van Marrewijk et al., 1999). Op basis van gegevens over herkomstlanden van immigranten kan geraamd worden hoeveel procent van de immigranten drager is van het HBV. De immigratie en emigratie wordt geregistreerd naar land van herkomst en vertrek, en ook naar geboorteland. Een onderverdeling naar endemische status in land van herkomst en geboorteland kan gemaakt worden met behulp van informatie uit de literatuur (Margolis et al., 1991; Kane, 1998; Meheus, 1998, WHO, 1998). Tabel 4 geeft voor zowel immigranten als emigranten de endemische situatie in het geboorteland.

Tabel 4: Verdeling van immi- en emigranten naar endemische situatie in geboorteland, over periode januari tot en met november 1999.

	Laag-endemisch	Midden-endemisch	Hoog-endemisch	Aantal
Immigranten	43,3 %	42,0 %	14,7 %	111.481
Emigranten	75,7 %	14,8 %	9,5 %	54.109
Netto-migratie	12,7 %	67,7 %	19,6 %	57.372

Bron: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2000

Volgens de definitie van endemiciteit is het percentage inwoners dat drager is van het HBV virus 0-2 % in laag-endemische landen, 2-8 % in midden-endemische landen en 8-20 % in hoog-endemische landen (van Damme et al., 1997). Wanneer het percentage dragers in iedere klasse gelijk gesteld wordt aan het rekenkundig gemiddelde van de drie klassen, kan op basis van de gegevens uit tabel 4 berekend worden dat gemiddeld 6 % van de (netto) migratie in Nederland drager van het HBV is. Dit percentage heeft alleen betrekking op de herkomstlanden van immigranten die in 1999 naar Nederland kwamen.

Ook met behulp van gegevens uit de screening van zwangeren op HBV dragerschap (Grosheide, 1993a en 1993b) en gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek kan het percentage dragerschap onder niet in Nederland geboren zwangeren afgeleid worden (voor berekening zie ³). Aldus kan geraamd worden dat 2,47 procent van de niet in Nederland geboren zwangeren drager van HBV is. Dit percentage weerspiegelt, beter dan het hierboven

³ Van alle in 1995 bevallen vrouwen had 15,7 % een ander geboorteland dan Nederland (Garsen en Sprangers, 1997). De screening van zwangeren gaf in 1993 een prevalentie van HBV dragerschap van 0,44 % aan, waarvan 88 % van niet Nederlandse herkomst was (Grosheide, 1993a en 1993b). Hieruit kan afgeleid worden dat 2,47 % van de niet in Nederland geboren zwangeren drager van HBV was ($0,88 \cdot 0,0044 / 0,157 = 0,0247$).

uit de geboortelanden van recente immigranten berekende percentage van 6 %, het dragerschap onder immigranten die gedurende vele jaren naar Nederland zijn gekomen⁴. Het exacte percentage dragers van HBV onder immigranten is echter niet bekend, en zal ook fluctueren over de jaren als gevolg van gebeurtenissen elders in de wereld. Concluderend kan op basis van voorgaande schattingen worden aangenomen dat het percentage dragers onder immigranten niet kleiner is dan 1 % en niet groter dan 6 %.

1.5 Conclusies uit hoofdstuk 1

Op basis van aangiftecijfers kan worden geschat dat in Nederland jaarlijks 750 nieuwe gevallen van hepatitis B optreden.

Nieuwe infecties komen vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en het merendeel ervan vindt plaats tussen 20- en 39-jarige leeftijd. Het aandeel van de infecties dat bij kinderen plaatsvindt lijkt klein.

Uit het seroprofiel van de Nederlandse bevolking blijkt dat 0,2 % (31.000 personen) drager is van het hepatitis B virus. Nederland behoort hiermee tot de laag-endemische landen. Van de dragers is 88% van allochtone afkomst (met name Mediterrane landen, Suriname en Oost-Azië). Circa 2,1 % van de bevolking van Nederland heeft tekenen van een ooit doorgemaakte infectie.

Ongeveer de helft van de nieuwe infecties wordt overgedragen door seksueel contact; ongeveer één kwart via andere wegen (waaronder het ontvangen van medische hulp en het verlenen van hulp bij bloedige ongevallen) en in een kwart van de gevallen is de transmissieroute onbekend. Ongeveer 1/6 van de infecties wordt opgedaan in het buitenland.

De registratie van morbiditeits- en mortaliteitsgegevens met betrekking tot hepatitis B is gebrekkig. Minimaal 330 en maximaal 1430 ziekenhuisopnames per jaar worden veroorzaakt door acute of chronische hepatitis B besmetting. Per jaar sterven minimaal 4 en maximaal 531 personen aan de gevolgen van hepatitis B.

Van de drie categorieën risicogroepen voor hepatitis B zoals geformuleerd door de Gezondheidsraad heeft de categorie 'patiënten' (circa 50.000 personen) het hoogste

⁴ In tegenstelling tot de incidentie van HBV infecties, is de prevalentie van HBV dragerschap niet geslachtsgebonden (Smits & van de Laar, 1999). Hierdoor is het verwachte percentage dragers onder mannelijke immigranten gelijk aan dat onder vrouwelijke immigranten.

percentage gevaccineerden. Wel worden nog hoge HBV prevalenties gevonden onder geïstitutionaliseerde verstandelijk gehandicapten en personen met het syndroom van Down.

Binnen de categorie ‘gezonde personen’ (circa 50.000-100.000 personen) is de vaccinatiegraad niet goed te beoordelen vanwege gebrek aan gegevens. Percentages dragers en ex-geïnfekteerden zijn in verscheidene risicogroepen binnen deze categorie hoog.

De vaccinatiegraad binnen de categorie ‘(para)medisch personeel’ is wisselend en in enkele risicogroepen (huisartsen, verpleeghuispersoneel) opvallend laag.

60% van alle nieuwe infecties vindt mogelijk plaats bij personen uit risicogroepen; 90% hiervan is afkomstig uit de categorie ‘gezonde personen’.

Jaarlijks komen ruim 100.000 immigranten naar Nederland. De netto migratie bedraagt circa 62.000 personen. Daarvan komt naar schatting circa 12 % uit laag-endemische landen, 68 % uit midden-endemische landen en 20 % uit hoog-endemische landen. Het aantal HBsAg-positieve personen dat jaarlijks via immigratie naar Nederland komt ligt naar schatting tussen 1 % en 6 % van de netto-migratie.

2. Scenario's voor de preventie van hepatitis B in Nederland

2.1 Huidig beleid

2.1.1 Screening van zwangeren

In 1989 is in Nederland een programma opgezet om alle zwangeren te screenen op het HBsAg-antigen (Grosheide, 1993b). Dit programma werd geïntroduceerd nadat in een zevenjarige studie die zich uitstrekte over drie grootstedelijke ziekenhuizen en een landelijke regio aangetoond was dat screening haalbaar was en dat daarmee verticale besmetting grotendeels kon worden voorkomen (Grosheide et al., 1995). Het doel van het screeningsprogramma is om perinatale infectie ("verticale transmissie") met het hepatitis B virus te voorkomen. Rondom de 14e week van de zwangerschap vindt, gelijktijdig met de bepaling van de bloedgroep en de screening op syfilis, de screening op HBsAg plaats. De pasgeborene van een HBsAg-positieve moeder wordt onmiddellijk na de geboorte passief geïmmuniseerd, door middel van het toedienen van hepatitis B immuunglobuline (HBIG). Vervolgens wordt de pasgeborene actief geïmmuniseerd op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden, analoog aan de DKTP vaccinatie uit het Rijksvaccinatieprogramma.

Over de sensitiviteit van de screeningstest zijn Amerikaanse gegevens voorhanden (Anon., 1993). Afhankelijk van de gebruikte onderzoeksmethode wordt 97,6 % tot 99,2 % van alle gevallen van HBsAg-positiviteit ontdekt door middel van screening. In Nederland vindt de screening van het serum van de zwangere plaats in de Streeklaboratoria. Het screeningsprogramma is voor het laatst geëvalueerd in 1993 (Grosheide, 1993b). Circa 77 % van alle zwangeren werden toen via de Streeklaboratoria bereikt. Daarnaast is bekend dat ook in sommige ziekenhuis- en huisarts-laboratoria prenatale screening plaatsvindt. Volgens onderzoek van Grosheide werd nog eens 10 procent van alle zwangeren via deze laboratoria gescreend (Grosheide, 1993b). Daarmee kwam het totale bereik van het screeningsprogramma op hepatitis B in 1993 op 87 % van alle zwangeren. Onbekend is welke zwangeren niet bereikt worden door het screeningsprogramma. Mogelijk zijn dit

vrouwen met een bekend dragerschap, vrouwen die bij een eerdere zwangerschap HBsAg-negatief werden bevonden, en vrouwen uit groepen die niet goed bereikt worden door het reguliere Nederlandse systeem van verloskundige zorg. Het valt zeker niet uit te sluiten dat zich in de niet gescreende groep relatief veel vrouwen met een verhoogd risico op hepatitis B infectie bevinden. Zeker is wel dat met de screening van zwangeren niet alle gevallen van verticale transmissie kunnen worden voorkomen.

Circa 88 % van de HBsAg-positieve moeders is van niet-Nederlandse afkomst (Grosheide, 1993a). Bij minimaal 83 % van de pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders wordt het HBIG tijdig toegediend. Vervolgens ontvangt respectievelijk minimaal 96 %, 95 %, 94 % en 87 % van de pasgeborenen een eerste, tweede, derde en vierde vaccinatie (Grosheide, 1993a). Het is onbekend hoeveel infecties door middel van dit screeningsprogramma worden voorkomen. Bij circa 200.000 zwangerschappen, een bereik van 78 % (d.w.z. 87 % bereikt door screening, waarvan 90 % ook daadwerkelijk een volledige serie vaccinaties krijgt) en een prevalentie van HBsAg dragerschap van 0,44 %, (Grosheide, 1993) kan berekend worden dat in elk geval circa 765 moeders bereikt worden die zonder screeningsprogramma in 15 % (HBeAg-negatieve moeders) tot 90 % (HBeAg-positieve moeders) het virus zouden hebben overgedragen op hun kind. Omdat circa 20 % van de HBsAg-positieve zwangeren ook HBeAg-positief is, kan een grove raming gemaakt worden van circa 200 vermeden infecties als gevolg van uitvoering van het screeningsprogramma.

Het screeningsprogramma is de afgelopen zeven jaren niet formeel geëvalueerd. Het is onbekend wat de actuele kosten van het screeningsprogramma zijn. Een Nederlandse kosten-effectiviteits-analyse uit 1989 raamde de kosten per gewonnen levensjaar op circa f 8.400,-. (Martens, 1989) Actuele gegevens omtrent de kosten-effectiviteit van dit programma ontbreken eveneens. Recent is de coördinatie over de screening van zwangeren overgegaan naar het College voor Zorgverzekeringen.

2.1.2 Benadering van risicogroepen

In 1983 formuleerde de Gezondheidsraad een aantal aanbevelingen met het oog op de bescherming tegen hepatitis B (Gezondheidsraad, 1983). De Raad pleitte voor een op risicogroepen gericht vaccinatiebeleid. In 1996 evalueerde de Raad in hoeverre het geadviseerde beleid ten uitvoer was gebracht en deed nieuwe aanbevelingen, onder andere

het advies om voorbereidingen te treffen voor algemene vaccinatie tegen hepatitis B (Gezondheidsraad, 1996).

De in 1983 genoemde risicogroepen zijn reeds vermeld in paragraaf 1.3. De Gezondheidsraad beoordeelde in 1996 de uitvoering van de vaccinatie in de risicogroepen als volgt:

Goed bij hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten, studenten geneeskunde en tandheelkunde

Matig bij verstandelijk gehandicapten in algemene zwakzinnigeninrichtingen, pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders, aan risico blootgestelden 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 hepatitis B, medisch en paramedisch personeel, medisch analisten, verloskundigen en kraamverzorgsters, en betrokkenen bij tandheelkundige patiëntzorg

Onvoldoende bij seksuele partners van HBsAg-positieve personen, mannelijke homoseksuelen met veel wisselende contacten, prostituees / prostitués en personen die intraveneus drugs gebruiken.

Als oorzaken van het voor een belangrijk deel in gebreke blijven van de uitvoering van het op risicogroepen gerichte beleid noemde de Gezondheidsraad dat onduidelijk was wie verantwoordelijk was voor uitvoering van het beleid en dat vaccinaties veelal niet werden vergoed.

In het huidige rapport zal de beschrijving door de Gezondheidsraad van het actuele vaccinatiebeleid in risicogroepen in 1996 niet worden herhaald; hiervoor wordt verwezen naar het genoemde rapport. Hieronder zullen alleen eventuele nieuwe ontwikkelingen na 1996 worden besproken. Bij deze bespreking komen in ieder geval de 'nieuwe' risicogroepen aan bod (i.e. de in 1996 toegevoegde risicogroepen).

Personen met syndroom van Down

In 1998 is de Nederlandse Hepatitis Stichting in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Artsen in de Verstandelijk gehandicapten Zorg (NVAZ) een project gestart om alle personen met het syndroom van Down die buiten een instelling verblijven, te

vaccineren tegen hepatitis B. Dit project behelst onder andere het voorlichten van personen met het syndroom van Down, ouders en begeleiders, en het vaccineren van twee groepen personen met het syndroom van Down: niet-geïstitutionaliseerden en pasgeborenen. De voorlichtings/vaccinatiecampagne is eind 1998 gestart en zal begin 2000 worden geëvalueerd. De betrokkenheid van ouders/begeleiders lijkt hoog.

Door een wijziging in de regeling farmaceutische hulp van de Ziekenfondswet wordt per 1-1-1998 vaccinatie vergoed van personen met het syndroom van Down.

Verstandelijk gehandicapten in algemene zwakzinnigeninrichtingen

De vaccinatie van geïstitutionaliseerde verstandelijk gehandicapten is sterk verbeterd; het vaccinatiepercentage ligt rond 90% (de Witte-van der Schoot, persoonlijke mededeling, januari 2000).

Contacten binnen het gezin of de woongemeenschap van HBsAg-positieve personen

Vanuit de GGD Rotterdam en de GG&GD Amsterdam vindt systematische voorlichting en vaccinatie plaats van huiscontacten van HBsAg-positieve personen (voor zover bekend), maar onduidelijk is in hoeverre dit ook het beleid is van andere GGD-en. De indruk bestaat dat, omdat HBV dragerschap een groter probleem is in de grotere steden (i.v.m. grote populaties alloctonen), het systematisch benaderen van huiscontacten (hetgeen tevens tijdrovend is) niet hoog op de prioriteitenlijst staat van GGD-en in minder geurbaniseerde gebieden.

Door een wijziging in de regeling farmaceutische hulp van de Ziekenfondswet wordt per 1-1-1998 vaccinatie vergoed van gezinscontacten van HBsAg-positieve personen.

Mannelijke homoseksuelen met veel wisselende contacten / Heteroseksuelen met wisselende contacten (onder behandeling voor soa) / Prostituees / IV druggebruikers

Eind 1998 is een door de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI) gecoördineerd 'Proefproject vaccinatie risicogroepen' van start gegaan. In dit twee jaar durend project wordt nagegaan wat de haalbaarheid en het bereik zijn van een hepatitis B vaccinatieprogramma gericht op specifieke risicogroepen. Proefregio's zijn Rivierland, Zuidelijk en Oostelijk Zuid-Limburg en Amsterdam. In deze regio's worden de risicogroepen (homoseksuele mannen, harddruggebruikers en heteroseksuelen met veel wisselende partners

verschijnend op een soa-poli, prostituees) actief benaderd om hen te motiveren zich kosteloos te laten vaccineren tegen hepatitis B. In de regio's Groningen en Midden Brabant / 's-Hertogenbosch wordt het vaccin ook gratis maar passief aangeboden aan dezelfde risicogroepen. Het geschatte haalbare bereik in de 'interventie'-regio's was 17400, in de 'controle'-regio's 4500. In totaal werd gedurende het eerste jaar 51% respectievelijk 8% hiervan bereikt, hetgeen wijst op een sterke invloed uitgaand van actieve benadering (LCI, 2000). De gehaalde percentages in de interventieregio's per risicogroep worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Als haalbaar ingeschat en (tot nu toe) gehaald bereik in het proefproject risicogroepenvaccinatie

	"Haalbaar" bereik	Bereik in eerste jaar	%
Homoseksuele mannen	5500	2479	45
Harddruggebruikers	5680	332	6
Heteroseksuelen	5800	4594	79
Prostituees	1300	851	65

Bron: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, 2000

Hierbij moet worden aangetekend dat de haalbaar geachte aantallen zijn gebaseerd op schattingen door individuele GGD-en waarbij geen algemene criteria werden gebruikt. Naar verwachting zal het gehaalde bereik in het tweede jaar verder stijgen. De resultaten zijn bemoedigend ten aanzien van heteroseksuelen en prostituees, matig bij homoseksuelen en slecht bij harddruggebruikers. Er blijkt een lange aanlooptijd nodig om de organisatie van het vaccineren van druggebruikers te realiseren.

Kinderen tot 7 jaar in asielzoekerscentra

Door het ontbreken van financiering is er nauwelijks sprake van vaccinatie van kinderen in asielzoekerscentra. De recente overdracht van de geneeskundige zorg voor asielzoekers naar de GGD-en biedt mogelijk perspectieven voor verbetering.

Werkers in de gezondheidszorg

Medio 1999 vond een wijziging plaats in de Beleidsregels arbeidsomstandighedenwetgeving. De nieuwe beleidsregel 4.91 stelt dat personen die beroepsmatig een verhoogd risico lopen op besmetting met het hepatitis B virus (HBV), door de werkgever in de gelegenheid moeten

worden gesteld zich te laten vaccineren tegen hepatitis B. Hierbij gaat het niet alleen om personen werkzaam in medische en paramedische beroepen, maar ook om verzorgers van proefdieren, schoonmakers in ziekenhuizen en vervoerders van pathologisch materiaal. Van elke gevaccineerde werknemer moet een vaccinatiekaart worden opgesteld waarop datum van vaccinatie en antistoftiters staan vermeld. Eind 1999 is een circulaire rondgestuurd vanuit de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en Sociale Zaken en Werkgelegenheid met als doel belanghebbenden te informeren over de nieuwe Beleidsregels en te vragen om medewerking. Vanaf eind januari 2000 wordt toegezien op naleving van de nieuwe regels. De Arbeidsinspectie kan hierbij boetes opleggen of besluiten tot bestuursrechtelijke of strafrechtelijke vervolging.

De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Geneeskunst (KNMG) heeft in februari 2000 aanbevolen aan artsen (met name die in snijdende specialismen) zich te laten vaccineren tegen hepatitis B, omdat dit van belang is van zowel de patiënt als de arts zelf. Artsen die HBV-drager zijn en meer dan 100.000 genomen /ml in het serum hebben zouden volgens de KNMG geen ingrepen mogen uitvoeren waarbij risico bestaat op overdracht op de patiënt (KNMG, 2000).

2.2 Algemene vaccinatie van pasgeborenen

Sinds het beschikbaar komen van het met behulp van recombinant DNA technieken geproduceerde vaccin tegen hepatitis B in 1986 bestaat interesse in het invoeren van grootschalige vaccinatieprogramma's. Vooral vaccinatie van pasgeborenen staat daarbij in de belangstelling, hoewel ook programma's gericht op adolescenten worden voorgesteld. In 1992 heeft de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) de aanbeveling gedaan dat alle landen in 1997 een vaccinatieprogramma gericht op pasgeborenen geïmplementeerd zouden moeten hebben (World Health Organisation, 1992). In een aantal landen zijn ook daadwerkelijk nationale vaccinatieprogramma's gestart (o.a. Frankrijk, Duitsland, Israël), in andere landen (o.a. België) zijn voorzieningen getroffen zodanig dat diegenen die zich willen laten vaccineren daarvoor (financiële) mogelijkheden krijgen. Nederland, Engeland en de Scandinavische landen zijn tot op heden terughoudend geweest om algemene vaccinatie in te voeren als onderdeel van nationale vaccinatiecampaagnes. Redenen daarvoor zijn de

verwachte hoge kosten van een algemene vaccinatiecampagne en de geringe ziektelast van hepatitis in landen waar het voorkomen van hepatitis B niet endemisch is.

In een groot aantal landen werd een economische evaluatie van algemene vaccinatie tegen hepatitis B uitgevoerd, voorafgaand aan een beleidsbeslissing omtrent invoering van algemene vaccinatie. Uit een literatuuronderzoek van de Wit en Welte (1999) blijkt dat deze studies van sterk wisselende kwaliteit zijn. Uit een groot aantal gepubliceerde studies selecteerden zij een 16-tal studies die voldeden aan normen die aan gezondheidseconomische studies gesteld kunnen worden (Drummond et al., 1997). In bijlage C worden de bevindingen van de literatuurstudie weergegeven, onder andere in een tabel met de resultaten en conclusies van de 16 geselecteerde studies. De voornaamste conclusie van het literatuuronderzoek is dat de geselecteerde studies hoogstens binnen de beleidscontext van de betreffende studie geldigheid hebben. De kosten-effectiviteit wordt sterk bepaald door een aantal lokale parameters, zoals de kosten van vaccinatie en de epidemiologie situatie. Resultaten beschreven voor het ene land kunnen dus, zelfs bij een vergelijkbare epidemiologische situatie, niet zonder meer naar het andere land vertaald worden. Ook verschillende studies die binnen één land werden uitgevoerd komen tot tegenovergestelde conclusies over de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie.

Elke beleidsbeslissing die genomen moet worden omtrent het al dan niet invoeren van algemene vaccinatie tegen hepatitis B, vereist een zorgvuldige studie waarin de lokale omstandigheden zo gedetailleerd mogelijk worden meegenomen. De geselecteerde studies hebben in het algemeen dan ook weinig praktische relevantie voor in Nederland te nemen beleidsbeslissingen. Daarom wordt in het huidige rapport getracht om de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie in de Nederlandse situatie te ramen.

Het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma (RVP) omvat momenteel vaccinatie tegen de volgende infecties en ziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, haemophilus-influenza type B, bof, mazelen en rode hond. Het huidige schema van inenting wordt weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Het Rijksvaccinatieprogramma per 1 januari 1999

Tijdstip	Vaccin(s)
2 maanden	DKTP-1 + Hib-1
3 maanden	DKTP-2 + Hib-2
4 maanden	DKTP-3 + Hib-3
11 maanden	DKTP-4 + Hib-4
14 maanden	BMR-1
4 jaar	DTP-5
9 jaar	DTP-6 + BMR-2

Toevoeging van vaccinatie tegen hepatitis B aan het RVP kan op verschillende tijdstippen plaatsvinden. Vanwege de voornamelijk seksuele transmissie van het virus is het in elk geval van belang om voordat adolescenten seksueel actief worden volledige immunisatie te hebben bereikt. Om dat te effectueren komen in principe alle huidige vaccinatiemomenten van het RVP in aanmerking. Echter, op sommige momenten worden nu al twee vaccins toegediend. Om een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad te bereiken lijkt het niet wenselijk om op deze momenten een derde vaccinatie te introduceren. Momenteel zijn twee oproepmomenten (14 maanden en 4 jaar) “vrij” binnen het RVP, d.w.z. op deze momenten wordt nu één vaccin gegeven. In eerste instantie lijkt het voor de hand te liggen om een eventuele hepatitis B vaccinatie in elk geval op deze “vrije” momenten te organiseren, waarbij dan nog een extra oproep voor de derde vaccinatie nodig zou zijn. Een andere mogelijkheid zou zijn om het Hepatitis B vaccin tezamen met het Hib-vaccin in één combinatievaccin toe te dienen. Een nieuw oproepschema, alleen voor hepatitis B vaccinatie, lijkt vanwege de hoge kosten voor organisatie en administratie, en vanwege mogelijke gevolgen voor de compliance met vaccinatie, niet voor de hand te liggen. Op de praktische aspecten van implementatie van hepatitis B vaccinatie in het RVP komen we in de beschouwing (hoofdstuk 4) nog terug.

2.3 Conclusies uit hoofdstuk 2

De screening van zwangeren op HBsAg heeft een bereik van circa 87 % van alle zwangeren.

Van alle zwangeren die HBsAg-positief worden bevonden is circa 88 % van niet-Nederlandse afkomst.

Naar schatting worden jaarlijks circa 200 infecties voorkomen door actieve en passieve immunisatie van pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders die via screening opgespoord worden.

Gedurende de laatste jaren is geïnvesteerd in verbetering van de uitvoering van het op risicogroepen gerichte vaccinatiebeleid, in de vorm van een haalbaarheidsstudie van vaccinatie van gezonde risicogroepen, vergoeding van vaccinaties en duidelijkere allocatie van de verantwoordelijkheden voor aanbieden en uitvoeren van vaccinatie. Nog niet alle risicogroepen worden echter bereikt.

De resultaten van de haalbaarheidsstudie zijn bemoedigend ten aanzien van prostituees en heteroseksuele personen die een soa-polikliniek consulteren, doch blijven vooralsnog achter bij homoseksuele mannen en IV-druggebruikers.

In het buitenland uitgevoerd onderzoek naar kosten en effecten van universele vaccinatie is niet goed te vertalen naar de Nederlandse beleidscontext.

3. De modellering van de transmissie van het hepatitis B virus en de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie

3.1 Inleiding

Om te beschrijven hoe de transmissie van het virus verloopt in een populatie, gebruiken wij een mathematisch model dat ontwikkeld is door Williams et al. (Williams et al., 1996). Dit model (verder “epidemiologisch model” te noemen) is aangepast en uitgebreid, zodanig dat de input zo goed mogelijk de Nederlandse situatie met betrekking tot de waarschijnlijke verspreiding van hepatitis B weerspiegelt. Bijlage D van dit rapport geeft een uitgebreide verantwoording van het gebruikte model. Daarnaast is een model ontwikkeld om de kosten-effectiviteit van verschillende scenario's voor de preventie van hepatitis B door te rekenen. Dit model (verder “kea model” te noemen) is gebaseerd op eerder Belgisch werk (Beutels et al., 1996). Ook dit Belgische model is aangepast en uitgebreid teneinde over een model te beschikken dat geschikt is voor de Nederlandse context. Een uitgebreide verantwoording van opzet en uitwerking van het kea model is opgenomen in bijlage E van dit rapport.

Het epidemiologisch model en het kea model zijn zo opgezet dat directe interactie tussen beide modellen mogelijk is. De output van het epidemiologisch model, in termen van jaarlijkse incidenties per 100.000 personen, dient als input voor de kea modellering. Het kea model bestaat onder andere uit een Markov-model waarmee de progressie van hepatitis in het chronische stadium van besmetting, de met behandeling gepaard gaande levenslange kosten en het verlies aan levensjaren als gevolg van besmetting berekend kunnen worden.

3.2 Methoden en keuze voor te modelleren scenario's

Het gebruikte epidemiologische model berekent de jaarlijkse incidentie en prevalentie van hepatitis B in een populatie tussen 0 en 60 jaar, met mannen en vrouwen die een bepaalde mate van seksuele activiteit (gedefinieerd als aantal nieuwe partners per jaar) hebben. Naast seksuele transmissie beschrijft het model verticale transmissie, van moeder op kind tijdens de geboorte. Voorts is er een jaarlijkse instroom van immigranten, met een bepaalde mate van dragerschap van hepatitis B en immuniteit tegen (nieuwe) besmettingen (zie paragraaf 1.4.). Voor heteroseksuelen en mannelijke homoseksuelen zijn aparte modellen gebruikt omdat wordt uitgegaan van gescheiden circulaties van HBV in de homo- en heteroseksuele populaties. De incidentie en prevalentie in de totale populatie komen tot stand als gewogen gemiddelde van incidentie en prevalentie in de hetero- en homoseksuele populatie.

Het gebruikte epidemiologische model is het meest gevoelig voor de veronderstelling die gemaakt wordt omtrent het HBV dragerschap onder immigranten. Immers, of jaarlijks een hoog aantal dragers of een laag aantal dragers via immigratie naar Nederland komt is sterk bepalend voor de prevalentie van dragerschap in de algemene populatie. Daarom is gekozen voor het weergeven van alle resultaten in drie varianten: een variant met een laag percentage dragers onder immigranten (1 %), een variant met een hoog percentage dragers onder immigranten (6 %) en een middenvariant, waarbij het percentage dragers onder immigranten zo gekozen is (1,7 %), dat het percentage dragers in de Nederlandse bevolking precies uitkomt op de in de PIENTER studie gemeten sero-prevalentie van 0,2 % (Veldhuijzen et al., 1999). In de lage variant treden een lage incidentie en prevalentie op, in de hoge variant een hoge incidentie en prevalentie. Voor alle varianten is gebruik gemaakt van gegevens over seksueel gedrag van (heteroseksuele) Nederlanders uit een steekproef van ongeveer 1.000 personen (van Zessen & Sandfort, 1991). Wij beschouwen de lage variant als een onderschatting en de hoge variant als een overschatting van de situatie in Nederland. De door ons beschreven middenvariant benadert de epidemiologische situatie in Nederland zo goed als mogelijk.

Met het kosten-effectiviteitsmodel ("kea model") kan per leeftijdsgroep berekend worden wat de levenslange kosten van een besmetting, inclusief alle lange-termijn gevolgen daarvan, zijn. Tevens kan berekend worden hoe groot het verlies aan levensjaren als gevolg van besmetting

is. Hierbij wordt gecorrigeerd voor sterfte aan andere doodsoorzaken dan hepatitis B. De output van het epidemiologische model, in termen van berekende incidenties naar leeftijd, dient als input voor het kea model. Met het kea model wordt vervolgens uitgerekend wat de cumulatieve verwachte kosten zijn en wat het cumulatief aantal verloren levensjaren is (over een periode van 50 jaar) als gevolg van hepatitis B besmettingen in een bepaald jaar. Door de vergelijking van cumulatieve kosten en verloren levensjaren van twee alternatieve interventies (de uitgangssituatie en de eventueel nieuw in te voeren interventie) kunnen de *kosten per gewonnen levensjaar* van de nieuw in te voeren interventie in vergelijking met de uitgangssituatie geraamd worden.

Idealiter zou het modelleren van kosten en effecten van preventie van hepatitis B in stappen plaats moeten vinden (incrementele analyse). Allereerst worden dan de kosten en effecten van gericht risicogroepen beleid (nieuwe interventie) vergeleken met de screening van zwangeren (uitgangssituatie). Vervolgens zou onderzocht kunnen worden wat de introductie van universele vaccinatie (nieuwe interventie) toevoegt, in termen van extra kosten en extra effecten, aan de combinatie van screening van zwangeren en gerichte benadering van risicogroepen (uitgangssituatie). Helaas zijn momenteel nog niet voldoende gegevens voorhanden om de effecten en kosten van benadering van risicogroepen op dezelfde manier te modelleren als de andere interventies. In dit rapport zullen we daarom de volgende alternatieven voor de preventie van hepatitis B beschouwen:

1. Voortzetting screening zwangeren (uitgangssituatie)
2. Voortzetting screening zwangeren plus introductie algemene vaccinatie, passend in het huidige vaccinatieschema van het RVP (nieuwe interventie).

De screening van zwangeren wordt voortgezet omdat het voor kinderen van HBsAg-positieve moeders van groot belang is om direct na de geboorte actief geïmmuniseerd te worden om transmissie van het virus te voorkomen. Wanneer hepatitis B vaccinatie binnen het kader van het huidige oproepschema van het RVP plaatsvindt (d.w.z. uiterlijk op de leeftijd van 9 jaar), zal de gevaccineerde in elk geval immuun zijn voor hepatitis B besmetting op het moment dat hij/zij seksueel actief wordt. Drie verschillende varianten van algemene vaccinatie zijn doorgerekend, met verschillende niveaus van bereikte immunisatie bij gevaccineerden, afhankelijk van compliance (opkomst na oproep tot eerste, tweede en derde vaccinatie) en bereikte immuniteit na het toedienen van de eerste, tweede en derde dosis van het vaccin. De vaccinatieschema's zijn:

- “80 % effectief gevaccineerd”: 80 % van alle gevaccineerden die minimaal 1 dosis hebben ontvangen zijn effectief beschermd (80 % is een product van het percentage uit de doelpopulatie die 1, 2 of 3 vaccins hebben gekregen en het percentage gevaccineerden dat voldoende antistoffen opbouwt na 1, 2 of 3 vaccinaties)
- “90 % effectief gevaccineerd”: 90 % van alle gevaccineerden die minimaal 1 dosis hebben ontvangen zijn effectief beschermd
- “95 % effectief gevaccineerd”: 95 % is effectief beschermd

Wanneer het uitgangspunt is dat eventuele introductie van algemene vaccinatie tegen hepatitis B binnen het kader van het huidige RVP zal plaatsvinden, mag aangenomen worden dat de compliance met vaccinatie tegen hepatitis B niet extreem anders zal zijn dan de compliance met andere onderdelen van het RVP. Met het huidige oproepschema wordt een volledige compliance boven 95 % bereikt. Omdat onbekend is of de bereidheid van ouders om hun kind tegen hepatitis B te laten inenten hetzelfde is als voor de huidige onderdelen van het RVP zullen we in onze berekeningen de resultaten van het vaccinatieschema waarbij 90 % effectief gevaccineerd wordt als centraal resultaat presenteren. In onze berekeningen wordt gesproken van vaccinatie van pasgeborenen. De resultaten zullen echter niet anders zijn wanneer gekozen wordt voor vaccinatie op een later moment, zolang maar voor het begin van de leeftijd waarop adolescenten seksueel actief worden volledige immunisatie is bereikt en geen nieuw oproepmoment, speciaal voor hepatitis B, geïntroduceerd hoeft te worden.

Uit een vergelijking van de resultaten van algemene vaccinatie en screening van zwangeren voor wat betreft de cumulatieve kosten over 50 jaar (bestaande uit cumulatieve kosten van vaccinatie minus cumulatieve besparingen in kosten van gezondheidszorg voor acute HBV infecties en lange-termijn gevolgen van infecties) en het cumulatief aantal verloren levensjaren, kan de kosten-effectiviteits-ratio (in termen van *kosten per gewonnen levensjaar*) worden afgeleid. Bij een vergelijking van de kosten-effectiviteit van vaccinatie ten opzichte van screening van zwangeren alleen is deze berekening sterk afhankelijk van de kosten van vaccinatie. Momenteel kost volledige vaccinatie (3 vaccins + toedieningskosten) f 219,60. De kosten van het vaccin na invoering van algemene introductie is een onbekende, aangenomen kan echter worden dat de kosten van het vaccin zullen dalen. In onze berekeningen is het uitgangspunt geweest dat de totale kosten van vaccinatie tot f 120,- zullen dalen. Het patent op het hepatitis B vaccin verloopt in 2003. Op de langere termijn zou een verdere daling van de kosten van het vaccin wellicht mogelijk zijn. Het kea model is

zodanig van opzet dat bij willekeurige vaccinatielkosten, de kosten per gewonnen levensjaar berekend kunnen worden. Zoals in een gezondheidseconomische studie gebruikelijk is, zijn zowel kosten als effecten gediscoteerd (tegen 4 %) (Drummond et al., 1997; CVZ, 1999).

3.3 Berekening van incidentie en prevalentie over een periode van 50 jaar

In de uitgangssituatie (waarin alleen screening van zwangere vrouwen wordt uitgevoerd) bevindt de populatie zich in een zogenaamde “endemisch evenwicht”. Deze situatie is stabiel zolang geen veranderingen in de maatregelen ter preventie van hepatitis B worden ingevoerd. Het epidemiologisch model berekent het endemisch evenwicht in een lage -, midden - en hoge variant. In de lage variant treden jaarlijks circa 870 besmettingen op, in de hoge variant ligt het jaarlijks aantal besmettingen op circa 2.460. Deze aantallen betreffen de totale verwachte incidentie, zowel in de hetero- als homoseksuele populatie. Na invoering van algemene vaccinatie verandert deze situatie. In tabel 7 wordt het totaal aantal infecties over een periode van 50 jaar na introductie van algemene vaccinatie weergegeven, in vergelijking met het aantal infecties bij screening van zwangeren alleen (voor beschrijving van de scenario's, zie paragraaf 3.2.).

Tabel 7: Aantal optredende infecties in de verschillende scenario's, in drie epidemiologische varianten

	Alleen screening van zwangeren	Screening zwangeren plus 90 % doelpopulatie effectief gevaccineerd
<i>LAGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>		
Aantal infecties in jaar 1	873	873
Aantal infecties in jaar 50	799 ^a	229
Totaal aantal infecties	41.523	27.532
Totaal aantal vermeden infecties		13.991
<i>MIDDEN EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>		
Aantal infecties in jaar 1	1.132	1.132
Aantal infecties in jaar 50	1.036 ^a	320
Totaal aantal infecties	53.827	36.149
Totaal aantal vermeden infecties		17.678
<i>HOGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>		
Aantal infecties in jaar 1	2.460	2.460
Aantal infecties in jaar 50	2.253 ^a	808
Totaal aantal infecties	116.993	80.589
Totaal aantal vermeden infecties		36.404

^a Hoewel de incidentie per 100.000 personen in de populatie in het endemisch evenwicht gelijk blijft over 50 jaar, nemen de door het kea model berekende absolute aantallen af als gevolg van de teruglopende omvang van de populatie (CBS, middenvariant bevolkingsprognose)

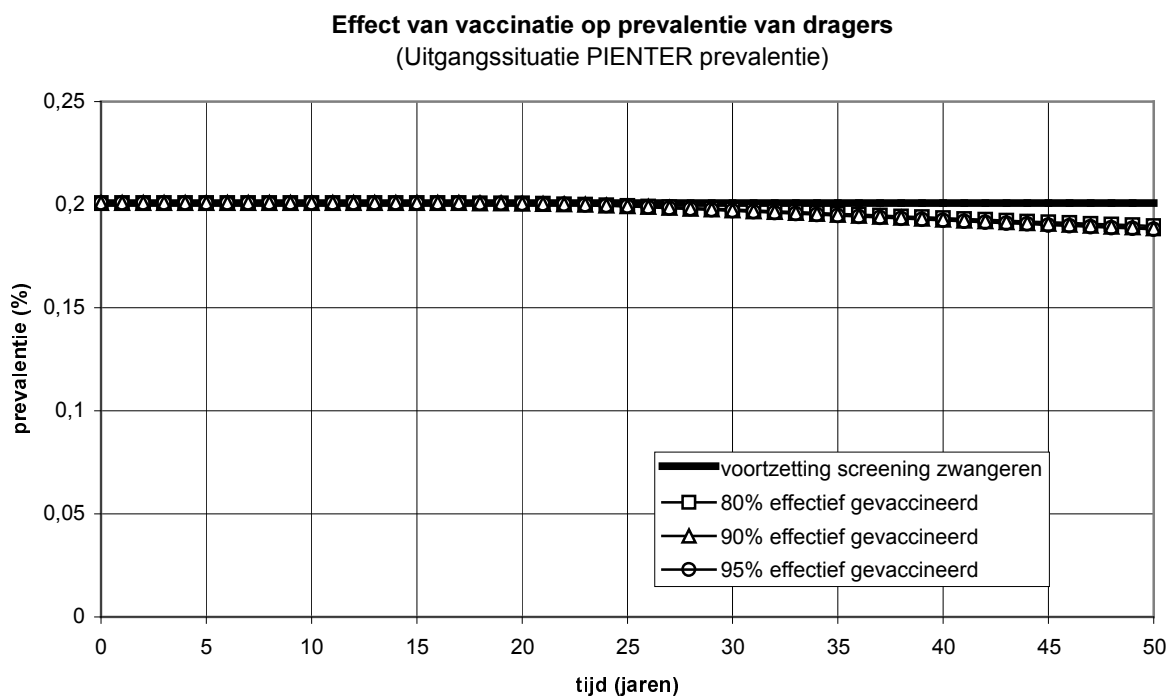
Als gevolg van introductie van universele vaccinatie zullen over een periode van 50 jaar ongeveer 14 tot 36,5 duizend minder infecties voorkomen dan in de uitgangssituatie, waarbij alleen screening van zwangeren plaatsvindt.

Jaarlijks zal maximaal 10 procent van de nieuwe infecties resulteren in een chronisch dragerschap (Edmunds et al., 1993). Volgens maximum likelihood schattingen (zie bijlage D.2.3.) betekent dit dat jaarlijks maximaal 56-169 nieuwe dragers ontstaan als gevolg van infectie binnen Nederland. Jaarlijks komen echter circa 516-3.096 dragers via immigratie het

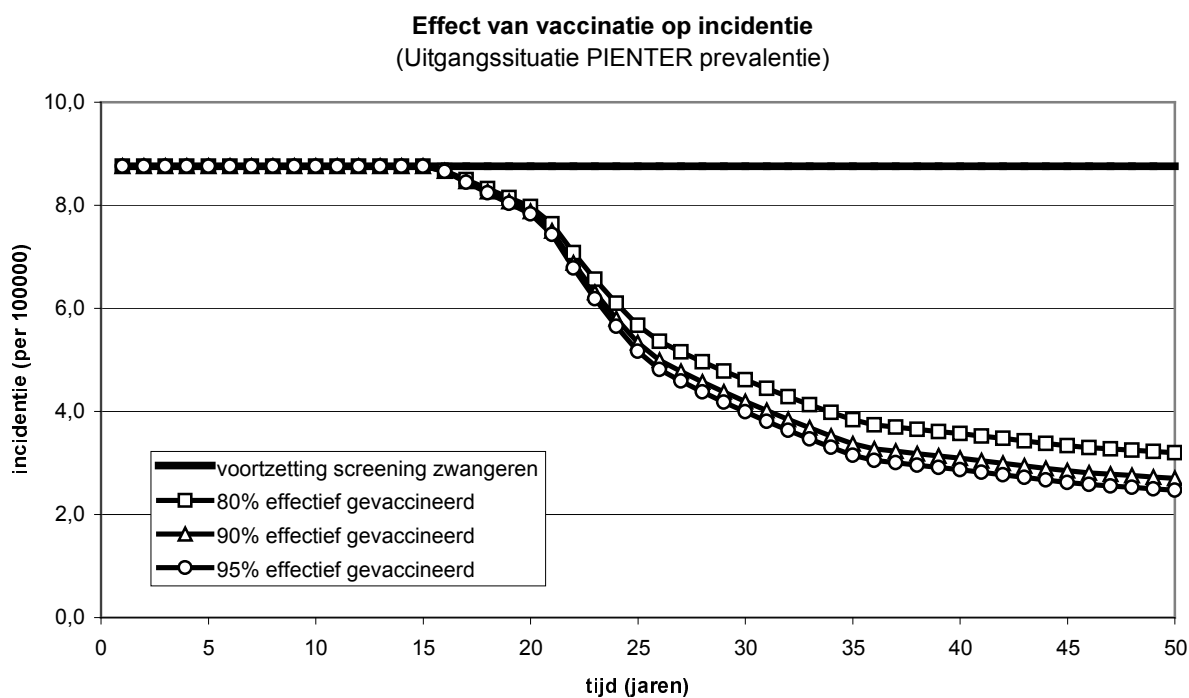
land binnen (zie bijlage D3.). Afhankelijk van de epidemiologische variant betekent dit dat jaarlijks 5 % tot 10 % van het aantal nieuwe dragers in Nederland voorkomen zou kunnen worden door algemene vaccinatie. De prevalentie van hepatitis B in de heteroseksuele populatie wordt door immigratie in stand gehouden. In de homoseksuele populatie kan het virus wel zelfstandig blijven circuleren zonder immigratie van dragers van buiten.

Wanneer algemene vaccinatie tegen hepatitis B geïntroduceerd wordt is de prevalentie van dragerschap na 50 jaar met circa 7,5 % verminderd in de lage epidemiologische variant, en met circa 4,5 % in de hoge variant. Dat de daling van de prevalentie relatief klein is hangt wederom samen met het feit dat jaarlijks veel dragers via immigratie binnenkomen. Er is wel een duidelijk effect van introductie van algemene vaccinatie op het jaarlijks aantal nieuwe besmettingen. Onder de veronderstelling dat jaarlijks 90 % van degenen die opgeroepen worden voor vaccinatie immuun wordt zal de incidentie met circa 67-74 % verminderen. In de lage variant loopt de incidentie terug van 6,8/100.000 naar 1,8/100.000, in de hoge variant van 19/100.000 naar 6,3/100.000.

De effecten van invoering van vaccinatie op de prevalentie van dragers over 50 jaar wordt geïllustreerd in figuur 3 (midden epidemiologische variant). Figuur 4 laat de effecten van vaccinatie op de incidentie over 50 jaar zien voor de middenvariant. Beide figuren laten tevens zien dat de behaalde resultaten niet sterk afhankelijk zijn van de gemaakte veronderstelling dat 90 procent van de doelpopulatie effectief gevaccineerd wordt. Ook in berekeningen waarbij 80 % en 95 % van de doelpopulatie effectief gevaccineerd wordt, treden vergelijkbare dalingen in de prevalentie op. In Bijlage D zijn dezelfde figuren voor de lage en hoge epidemiologische variant opgenomen. In alle drie epidemiologische varianten zijn de kwalitatieve uitkomsten hetzelfde, dat wil zeggen een gering effect van vaccinatie op de prevalentie van dragerschap en een sterk effect op de incidentie.



Figuur 3: Effect van vaccinatie op de prevalentie van dragers (midden epidemiologische variant)



Figuur 4: Effect van vaccinatie op de incidentie (midden epidemiologische variant)

3.4 Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie

De kosten van infectie zijn sterk afhankelijk van de leeftijd waarop besmetting plaatsvindt. De levenslange kosten per besmetting op 0-jarige leeftijd zijn circa f 28.000,-, bij besmetting op 15-19 jarige leeftijd f 3.700,-. Dit geeft een indicatie van de besparingen die te realiseren zijn met het voorkomen van besmettingen. Een hepatitis B infectie kan leiden tot voortijdige sterfte, zowel in de acute fase (fulminante hepatitis) als in de chronische fase (als gevolg van levercirrose en/of levercarcinoom). Met behulp van het kea model is berekend welk verlies aan levensjaren gemiddeld optreedt als gevolg van hepatitis B besmetting. Bij een besmetting op de leeftijd van 0 jaar is dat verlies gemiddeld 12 jaar (gedisconteerd à 4 %), bij besmetting op 15-jarige leeftijd is dat verlies gereduceerd tot gemiddeld 1 jaar.

In tabel 8 worden de resultaten van de kosten-effectiviteits-analyse weergegeven.

Tabel 8: Cumulatieve gezondheidszorgkosten en verloren levensjaren in de onderzochte scenario's, bij totale vaccinatielkosten van f 120,-, periode 2000-2050

	Alleen screening van zwangeren plus 90 % doelpopulatie effectief gevaccineerd	Screening zwangeren plus 90 % doelpopulatie effectief gevaccineerd
<i>LAGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>		
Cumulatieve gezondheidszorgkosten over 50 jaar ^a	49,9 miljoen	40 miljoen
Vaccinatielkosten	-	372,2 miljoen
Verschilkosten	-	+ 362,3 miljoen
Aantal verloren levensjaren (gedisconteerd)	11.015	8.812
Gewonnen levensjaren door vaccinatie	-	2.203
Kosten per gewonnen levensjaar (gedisconteerd)	-	164.549

	Alleen screening van zwangeren plus 90 % doelpopulatie	Screening zwangeren plus 90 % doelpopulatie effectief gevaccineerd
<i>MIDDEN EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>		
Cumulatieve gezondheidszorgkosten over 50 jaar ^a	65,5 miljoen	52,9 miljoen
Vaccinatiekosten		372,2 miljoen
Verschilkosten		+ 359,6 miljoen
Aantal verloren levensjaren (gedisconteerd)	14.679	11.843
Gewonnen levensjaren door vaccinatie	-	2.836
Kosten per gewonnen levensjaar (gedisconteerd)		126.845
<i>HOGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>		
Cumulatieve gezondheidszorgkosten over 50 jaar ^a	148,2 miljoen	121,4 miljoen
Vaccinatiekosten		372,2 miljoen
Verschilkosten		345,4 miljoen
Aantal verloren levensjaren (gedisconteerd)	34.437	28.284
Gewonnen levensjaren door vaccinatie	-	6.153
Kosten per gewonnen levensjaar (gedisconteerd)		56.155

^a De kosten van screening van zwangeren zijn buiten beschouwing gelaten omdat deze kosten in beide scenario's even hoog zijn

De jaarlijkse kosten van vaccinatie bedragen circa *f* 20,5 miljoen (bij totale kosten vaccinatie van *f* 120,-). Wanneer 90 % van de opgeroepen kinderen effectief gevaccineerd zou worden, zouden de kosten per gewonnen levensjaar in de lage epidemiologische variant *f* 165.000,- bedragen. In de hoge variant is dat bedrag vanzelfsprekend gunstiger: circa *f* 56.000,- per gewonnen levensjaar. De kosten per gewonnen levensjaar in de middenvariant worden geraamd op *f* 127.000,-. Deze kosten-effectiviteits-ratio's zijn sterk afhankelijk van de vaccinatiekosten en van het disconteren van effecten. Bij een verdere daling van de kosten

van vaccinatie en het niet of minder sterk disconteren van effecten worden de kosten-effectiviteits-ratio's gunstiger. Zo dalen de kosten-effectiviteits-ratio's bij het niet disconteren van effecten in alle epidemiologische varianten tot onder de f 20.000,-. Voor een uitgebreider verslag van uitgevoerde sensitiviteitsanalyses zie bijlage E.3.

3.5 Conclusies uit hoofdstuk 3

In Nederland circuleert HBV alleen binnen risicogroepen zoals homoseksuelen en zeer kleine groepen van seksueel zeer actieve heteroseksuelen. In het grootste deel van de algemene heteroseksuele populatie kan geen zelfstandige circulatie van het virus plaatsvinden (zonder import van nieuwe infecties zou het virus uitsterven).

Dit heeft tot gevolg dat de prevalentie van HBV dragers in de heteroseksuele populatie voornamelijk bepaald wordt door immigratie van dragers uit hoog endemische landen en/of transmissie in deze landen. In de homoseksuele populatie daarentegen speelt import van nieuwe infecties een ondergeschikte rol.

Pas 15-20 jaar na invoering van universele vaccinatie van pasgeborenen zijn de eerste effecten op de prevalentie en incidentie te verwachten.

Universele vaccinatie kan de incidentie van nieuwe infecties in Nederland substantieel verminderen. De prevalentie van dragers zal echter niet sterk verminderen zolang de prevalentie in de hoog endemische herkomstlanden van immigranten niet verandert. Een gevolg van de geringe invloed op de prevalentie van dragers is dat de infectiedruk voor vatbaren nauwelijks zal dalen. Er is nauwelijks sprake van een "herd immunity" effect. Vaccinatie moet dus decennia lang en met een hoge coverage volgehouden worden om bescherming van de hele populatie te waarborgen.

Het percentage nieuwe dragers dat door vaccinatie voorkomen kan worden is marginaal ten opzichte van het aantal dragers dat jaarlijks via immigratie binnenkomt. Dit heeft tot gevolg dat een groot deel van de kosten voor gezondheidszorg die voortvloeien uit complicaties op basis van dragerschap, ook in de toekomst gemaakt zullen worden.

De kosten per gewonnen levensjaar van algemene vaccinatie liggen, in vergelijking met het screenen van zwangeren, tussen de f 56.000,- (hoge variant) en f 165.000,- (lage epidemiologische variant). In de epidemiologische middenvariant, die zo gekozen is dat de sero-prevalentie zoals gevonden in de PIENTER studie zo goed mogelijk benaderd wordt, liggen de kosten per gewonnen levensjaar op circa f 127.000,-.

De kosten per gewonnen levensjaar zijn sterk afhankelijk van de toekomstige vaccinatiekosten, de epidemiologische uitgangssituatie (lage-midden-hoge incidentie en prevalentie) en het al dan niet disconteren van toekomstige gezondheidseffecten.

4. Conclusies en beschouwing

Samenvattend concluderen wij dat het effect van universele vaccinatie op de prevalentie van HBV dragerschap klein is, en daarmee ook het effect op preventie van lange termijn complicaties van HBV dragerschap zoals levercirrose en levercarcinoom. Het effect van vaccinatie op de incidentie is groter dan het effect op de prevalentie, omdat de transmissie van infectie binnen Nederland door vaccinatie voorkomen kan worden. Maar de indirecte effecten van vaccinatie zijn klein, omdat transmissie binnen Nederland een geringe rol speelt voor het bepalen van de infectiedruk. Die komt in belangrijke mate tot stand door immigratie van dragers van het hepatitis B virus.

De kosten per gewonnen levensjaar zijn sterk afhankelijk van de toekomstige vaccinatiekosten, de epidemiologische Ausgangssituation (lage-midden-hoge incidentie en prevalentie) en het al dan niet disconteren van toekomstige gezondheidseffecten. Wanneer de in de gezondheidseconomie gangbare richtlijn van discontering van effecten tegen 4 % wordt toegepast, liggen de kosten per gewonnen levensjaar, afhankelijk van het epidemiologische model en bij veronderstelde totale vaccinatiekosten van f 120,-, tussen de f 56.000,- en f 165.000,-. De kosten per gewonnen levensjaar in de epidemiologische variant die het meest getrouw de Nederlandse epidemiologie van hepatitis B weergeeft wordt geraamd op circa f 127.000,-. Introductie van vaccinatie kan gezondheidszorgkosten voor lange-termijn gevolgen van hepatitis B slechts zeer ten dele voorkomen. Het aantal besmettingen in Nederland loopt wel sterk terug over de beschouwde 50 jaar, maar zolang import van dragers blijft doorgaan zullen altijd kosten voor behandeling van lange-termijn gevolgen gemaakt moeten worden. Overigens wordt de kosten-effectiviteits-ratio slechts in geringe mate bepaald door de lange-termijn morbiditeit (en dus door mogelijke besparingen in zorg daarvoor). Dit is een gevolg van het toepassen van discontering.

Om in te kunnen schatten hoe betrouwbaar onze conclusies zijn, is het nodig om de epidemiologische gegevens voor Nederland zoals die beschreven zijn in hoofdstuk 1 te vergelijken met de resultaten die het model genereert voor de situatie vóór vaccinatie. De incidentie in Nederland wordt geschat op 4.7 per 100.000 per jaar, of ongeveer 750 nieuwe

infecties per jaar (zie 1.2.1). Bij de schatting van 4.7 per 100000 is geen rekening gehouden met onderdiagnose en onderrapportage, het is dus aannemelijk dat dit een onderschatting van de incidentie in Nederland is. Dit getal ligt dan ook iets lager dan de incidentie die in de lage epidemiologische variant van ons model wordt berekend voor het endemisch evenwicht. De schattingen uit de PIENTER studie voor de prevalentie van dragers (0.2%) en de prevalentie van antiHBc positieven (2.1%) in de algemene bevolking in Nederland (Veldhuijzen et al., 1999) liggen binnen de range die door onze lage en hoge epidemiologische varianten wordt afgedekt. Onze middenvariant is zo gekozen dat de prevalentie van dragers in het model overeenkomt met de in de PIENTER studie gemeten prevalentie (0.2%). De voor de middenvariant berekende jaarlijkse incidentie van 8.8 per 100000 zou kunnen wijzen op een onderrapportage van ongeveer 50%. Bij de zwangeren screening is gevonden dat 88% van alle HBV dragers van etnische afkomst is (zie paragraaf 1.2.1). Dit bevestigt de in ons model gevonden invloed van immigratie van dragers op de prevalentie van dragerschap in de populatie.

Samenvattend concluderen wij dat het gebruikte model de incidentie en prevalentie in Nederland voor zover die bekend zijn goed weergeeft en dat derhalve de kwalitatieve uitspraken op basis van het model betrouwbaar zijn. Omdat er zowel in de gemeten incidentie en prevalentie in Nederland, als in de model parameters onzekerheden zijn, hebben wij getracht om in een lage en hoge epidemiologische variant de mogelijke range van uitkomsten weer te geven. De kwalitatieve situatie bleek voor beide varianten hetzelfde te zijn, namelijk een vrij geringe daling van de prevalentie van dragerschap en een sterke daling van de incidentie.

De kosten-effectiviteits-ratio van algemene vaccinatie die in onze basisberekeningen gevonden werd (*f* 56.000,- tot *f* 165.000,- per gewonnen levensjaar) is relatief ongunstig. De verhouding tussen kosten en effecten van universele vaccinatie zoals gevonden in eerder Nederlands onderzoek (Eelkman Rooda et al., 1994) en eerder Belgisch onderzoek (Beutels et al., 1996) waren gunstiger dan in ons onderzoek. In het onderzoek van Eelkman Rooda et al. werd de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie gevoelig bepaald door de veronderstelling dat na introductie van algemene vaccinatie besparingen gerealiseerd zouden kunnen worden als gevolg van het stoppen van de screening van bloeddonoren en zwangeren. Deze veronderstellingen zijn naar alle waarschijnlijkheid te optimistisch. Slechts op de zeer lange termijn, wanneer de mondiale prevalentie van hepatitis B als gevolg van vaccinatie is

gedaald en meerdere generaties daardoor beschermd zijn tegen besmetting met HBV, zou misschien met screening gestopt kunnen worden. Op dit vlak zijn voorlopig dus zeker geen besparingen te realiseren. In het onderzoek van Eelkman Rooda et al. werden, anders dan in het huidige onderzoek, indirecte kosten (d.w.z. besparingen als gevolg van verminderd ziekteverzuim en vermeden vroegtijdige sterfte na introductie van algemene vaccinatie) meegenomen in de berekening van de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie. Ook daarom is de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie in dat onderzoek gunstiger dan in het onderhavige onderzoek.

De gunstige kosten-effectiviteits-ratio van universele vaccinatie zoals gerapporteerd in het onderzoek van Beutels et al. wordt o.a. bepaald door het feit dat hepatitis B in België veel meer voorkomt dan in Nederland. Beutels et al. veronderstelden dat 8 % van alle geïnfecteerden chronisch drager van het virus zouden worden. Volgens de meta-analyse van Edmunds et al. (1993), waarop wij onze berekeningen baseerden, ligt dat percentage in de volwassen populatie aanmerkelijk lager. In onze berekeningen speelt de import van dragers een belangrijke rol. Beutels et al. houden hier alleen indirect rekening mee, omdat ze de incidentie vanuit de seroprevalentie berekenen, die (in een representatief onderzoek) mede wordt bepaald door immigranten. Eelkman Rooda et al. houden wel rekening met immigratie van dragers, zij het dat hun berekeningswijze anders is dan de onze. Omdat Eelkman Rooda et al. uitgaan van lagere aantallen immigranten en een lagere prevalentie van dragerschap in de hoog-endemische gebieden speelt de import van dragerschap in hun berekeningen een veel kleinere rol dan in onze berekeningen.

Een andere reden voor de relatief gunstige kosten-effectiviteits-ratio die door Beutels et al. gerapporteerd wordt is dat de totale kosten van vaccinatie (circa f 75,-) lager liggen dan in de huidige analyse (f 120,-). Uit onze sensitiviteitsanalyse bleek dat de kosten per gewonnen levensjaar gevoelig bepaald worden door de veronderstellingen omtrent de toekomstige vaccinatielasten. Omdat het patent op het hepatitis B vaccin in 2003 verloopt, lijkt het op korte termijn (tot 2003) niet realistisch dat de kosten van het vaccin sterk zullen dalen. Wanneer op de langere termijn de kosten van vaccinatie verder dalen zal de kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie naar verwachting sterk verbeteren. De kosten-effectiviteits-ratio bleek zeer gevoelig voor het feit dat wij internationale richtlijnen over het disconteren van effecten hebben gevolgd. Deze richtlijnen zijn echter niet onomstreden (van Hout, 1998). De baten van de preventie van hepatitis B door middel van algemene vaccinatie

worden pas na één tot anderhalve generatie volop zichtbaar. Als gevolg van het disconteren tellen deze gezondheidseffecten dan veel minder sterk mee dan gezondheidseffecten die in de meer nabije toekomst gerealiseerd zouden worden. Bij vaccinatie tegen influenza worden de baten bijvoorbeeld meteen in hetzelfde jaar zichtbaar, waardoor de kosten-effectiviteits-ratio veel gunstiger is. Samenvattend kan gesteld worden dat het volgen van de richtlijnen voor wat betreft het disconteren van effecten een erg ongunstige uitwerking heeft op een gezondheidszorgprogramma waarvoor de investeringen in het heden gedaan moeten worden terwijl de baten pas over één tot anderhalve generatie zichtbaar worden. Wat dat betreft bevindt hepatitis B vaccinatie zich aan het meest ongunstige uiteinde van het spectrum dat zich uitstrekt over interventies die meteen effect generen (bijvoorbeeld griepvaccinatie), tot interventies met effect op de huidige tot middellange termijn (bijvoorbeeld screening op borstkanker), tot interventies die pas in de verre toekomst baten opleveren (zoals hepatitis B vaccinatie). Hepatitis B kan qua kosten-effectiviteit dan ook moeilijk “concurreren” met andere preventieve gezondheidszorgprogramma’s. Om hiervoor enigszins te corrigeren zouden ook de kosten-effectiviteits-ratio’s waarbij de effecten niet gediscoteerd zijn in de besluitvorming betrokken kunnen worden.

De impact van immigratie van dragers zou, als gevolg van vaccinatieactiviteiten elders in de wereld, kunnen verminderen in de loop van de tijd. Over de termijn waarop een dergelijk verandering verwacht mag worden is echter niets bekend. Ook wordt nu nog geen rekening gehouden met het feit dat succesvolle behandeling van patiënten met actieve virale replicatie met interferon en andere anti-virale middelen de pool van dragers van het virus zal verminderen, waardoor de infectiedruk zal verminderen. Beide ontwikkelingen kunnen er aan bijdragen dat de HBV prevalentie sterker afneemt dan op basis van ons model voorspeld wordt.

In onze berekeningen is het uitgangspunt geweest dat de resultaten onafhankelijk zijn van de leeftijd waarop algemene vaccinatie wordt uitgevoerd, zolang vaccinatie maar binnen het huidige oproepschema van het RVP wordt georganiseerd. Hierbij moet de volgende kanttekening worden gemaakt. Het recombinante hepatitis B vaccin is beschikbaar sinds 1986. Hoewel alom wordt aangenomen dat het vaccin gedurende lange tijd bescherming tegen besmetting biedt, is onbekend of bescherming ook levenslang zal aanhouden. Vanwege deze onzekerheid zou het aanbeveling verdienen om het vaccinatiemoment pas bij het bereiken van de adolescentie, dus kort voordat jongeren seksueel actief worden, te leggen.

Introductie op korte termijn van vaccinatie tegen hepatitis B in het Rijksvaccinatieprogramma kan niet los gezien worden van eventuele resultaten op de overige onderdelen van het RVP. Onbekend is bijvoorbeeld hoe groot de bereidheid van ouders is om hun kinderen te laten vaccineren tegen een voornamelijk seksueel overgedragen aandoening, die niet algemeen als een groot en/of bedreigend gezondheidsprobleem wordt ervaren. In Duitsland wordt bijvoorbeeld maar 60-80 % van de doelgroep van vaccinatie bereikt, omdat sommige ouders moeite hebben met extra vaccinaties (Grob, 1998). Goede voorlichting zal de introductie van hepatitis B vaccinatie in het RVP daarom moeten begeleiden. Voorkomen moet worden dat de introductie van een extra vaccinatie een negatief gevolg zal hebben voor de opkomst voor de huidige onderdelen van het RVP. De introductie van hepatitis B vaccinatie in het RVP moet ook gezien worden in het licht van andere potentiële introducties, zoals vaccinatie tegen meningokokken en pneumokokken. Een spoedige introductie van hepatitis B vaccinatie zal onvermijdelijk leiden tot uitstel van introductie van andere vaccinaties. Een laatste kanttekening die gemaakt moet worden betreft het feit dat momenteel maar twee “prikmomenten” binnen het RVP “vrij” zijn, dat wil zeggen dat er maar twee oproepmomenten zijn waarop maar één vaccinatie wordt gegeven. Een volledige cyclus vaccinaties voor hepatitis B omvat echter drie vaccinaties. In deze analyse was het uitgangspunt dat hepatitis B vaccinatie geheel binnen het huidige oproepschema van het RVP zou passen (verondersteld is dus dat geen extra organisatorische kosten voor hepatitis B vaccinaties gemaakt hoeven te worden). Om dat te bereiken zal dus ook verder onderzoek naar combinatievaccins gedaan moeten worden.

Uit onze resultaten blijkt dat universele vaccinatie relatief weinig invloed heeft op prevalentie van dragerschap. De vraag dringt zich op of verdere verbetering van de in gang gezette risicogroepenbenadering meer effect op de reductie van het aantal dragers heeft. Dit is in de huidige studie niet gemodelleerd, omdat nog niet over voldoende gegevens over kosten en effecten van risicogroepenbenadering beschikt kon worden. In dit rapport is geprobeerd om zoveel mogelijk informatie over de bekende risicogroepen te verzamelen om toch enkele kwalitatieve uitspraken over risicogroepenbenadering te kunnen doen.

Sinds het beschikbaar komen van een vaccin tegen hepatitis B in 1982 (de recombinante versie in 1986) is het jaarlijks aantal bij IGZ gemelde gevallen van hepatitis B gedaald met 67%: van 5,5/100.000 in 1981 tot 1,8/100.000 in 1998 (Rijlaarsdam et al., 1999). In dezelfde

periode vond, onder invloed van de aids-epidemie, echter ook een verandering plaats in seksueel gedrag waardoor de incidenties van verschillende soa scherp daalden⁵. Het is dus mogelijk dat vaccinatie van risicogroepen slechts een ondergeschikte rol heeft gespeeld in de verlaging van de incidentie van hepatitis B sinds 1982.

Niettemin kan op basis van epidemiologische gegevens worden geschat dat, in theorie, circa 60% van de huidige nieuwe HBV infecties kan worden voorkomen door volledige vaccinatie van risicogroepen (paragraaf 1.3.3). De groepen met een verhoogd risico op *seksuele* transmissie (homoseksuelen en heteroseksuelen met wisselende contacten, en personen met HBsAg-positieve partners) vormen nog steeds de belangrijkste risicogroepen, de helft van alle nieuwe infecties vindt plaats in deze groepen. Verdere versterking van de risicogroepenbenadering is daarom zinvol, onafhankelijk van de beslissing om wel of niet tot algemene vaccinatie tegen hepatitis B over te gaan: de effecten hiervan zullen immers pas over enkele tientallen jaren zichtbaar worden onder volwassenen uit risicogroepen. Hierbij moet niet alleen worden gedacht aan het (verder) verhogen van de vaccinatiegraad in de bestaande risicogroepen, maar ook aan: 1) het bijstellen van definities van risicogroepen zodanig dat hiermee grotere of beter bereikbare groepen worden omschreven 2) het definiëren van nieuwe risicogroepen. Beide strategieën werden eerder al aanbevolen door de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad, 1996). De resultaten van het BRON-onderzoek (zie bijlage B.3. en paragraaf 1.2.3.) kunnen de basis bieden voor het verder bijstellen en definiëren van risicogroepen. Op basis van voorlopige resultaten kan reeds worden gesteld dat een uitbreiding van de definitie van de risicogroep ‘mannelijke homoseksuelen met sterk wisselende contacten’ (Gezondheidsraad 1983, Gezondheidsraad 1996) zinvol is. Ook mannelijke homoseksuelen met 1 of 2 verschillende partners in het afgelopen half jaar dragen significant bij aan de incidentie van hepatitis B. In het proefproject ‘hepatitis B vaccinatie risicogroepen’ is het aantal homoseksuele partners daarom terecht geen criterium voor (gratis) vaccinatie.

Uit dit rapport blijkt dat kennis over de percentages (ex-)geïnfecteerden en gevaccineerden in risicogroepen veelal afwezig of onzeker is. Om de effecten van het op risicogroepen gerichte beleid te kunnen evalueren is het nodig dat deze parameters regelmatig en op consistente wijze in de verschillende risicogroepen worden gemeten. Daarnaast kan het nuttig zijn om

⁵ De incidenties van gonorrhoe en syfilis daalden in deze periode beide met ongeveer 90% (Wijgergangs, 1999).

nieuwe inspanningen voornamelijk te richten op risicogroepen die de grootste fracties van de nieuwe infecties ‘voor hun rekening nemen’, en gelijktijdig het beleid gericht op overige risicogroepen te handhaven. Momenteel lijken de meeste nieuwe infecties op te treden bij personen uit de ‘gezonde’ risicogroepen.

Wanneer in de toekomst nieuwe gegevens over kosten en effecten van risicogroepenbenadering beschikbaar komen hopen de auteurs ook hierover in kwantitatieve zin te rapporteren.

Dankbetuiging

De auteurs willen graag de navolgende personen bedanken voor hun bijdrage aan dit rapport.

Theo Sandfort en Ernest Vroome van het NISSO hebben data ter beschikking gesteld uit de Nederlandse seks survey. John Williams (University of Oxford) heeft geadviseerd over het epidemiologische model. Ronald Geskus, Udi Davidovich, John de Wit en Nicole Dukers (GG&GD Amsterdam) hebben data over seksueel gedrag van homoseksuele mannen ter beschikking gesteld. Ben van Hout (iMTA Rotterdam) heeft geadviseerd over het kosten-effectiviteits-model. Andre de Roos (UvA) stelde software ter beschikking voor het numeriek oplossen van de modelvergelijkingen. A. Bastiaans (AMC Amsterdam), E. de Graaf (Stichting Down's syndroom Wanneperveen), I. Keur (Dianet Amsterdam), P. Kramer (Centraal Orgaan opvang Asielzoekers Rijswijk), J. van Steenberg (LCI Rijswijk) en E. de Witte-van der Schoot (Vizier Gennep) hebben informatie verschaft over de epidemiologie van hepatitis B in specifieke risicogroepen.

Aan de dataverzameling van het BRON-onderzoek werken (of werkten) mee: contactpersonen en medewerkers deelnemende GGD-en, contactpersonen en medewerkers deelnemende klinisch-chemische en medisch-microbiologische laboratoria, A. van Kessel, M. Minck, J. Rijlaarsdam, K. van Rozendaal, Y. Schuit, B. Snijders, A. Watzeels en medewerkers Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (RIVM). Adviezen t.a.v. het design van het BRON-onderzoek werden gegeven door A. van den Hoek (GG&GD Amsterdam), A. Leentvaar (destijds GG&GD Amsterdam), W. Beaumont (GGD Den Haag), J. van Kuyvenhoven (GGD Den Haag), A. Bosman (destijds GGD Rotterdam), L. Petersen (GGD Rotterdam) en R. van Kessel (GGD Utrecht).

Peter Teunis (IMA) gaf statistische ondersteuning. Gijs Elzinga, Ben van der Zeijst, Jacob Kool en Trudi van den Bos hebben eerdere concepten van dit rapport becommentarieerd. Robert Welte was co-auteur van de in bijlage C beschreven literatuurstudie.

Literatuur

- Ameijden EJC van. Evaluation of AIDS-prevention measures among drug users: the Amsterdam experience. Proefschrift, Amsterdam, 1994
- Anderson RM, Medley GF, Nokes DJ (1991a). Preliminary analyses of the predicted impacts of various vaccination strategies on the transmission of the hepatitis B virus. In: *The Control of Hepatitis B: The Role of Prevention in Adolescence*, D.L. Bennett (ed.), London, 1991; pp. 95-130.
- Anderson RM, May RM (1991b). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- Anoniem. Sensitivity of the test for antibodies to Hepatitis B surface Antigen – United States. *MMWR Weekly* 1993; 42: 707-710.
- Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, et al. Cost-effectiveness analysis of hepatitis B strategies in Catalonia, Spain. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 428-443.
- Beasley R, Hwang L, Lin C, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981; 2: 388-393
- Berger C.M., Leentvaar-Kuijpers A., Doornum G.J.J. van, Coutinho R.A.: Accidentele blootstelling aan bloed en risico op transmissie van virusinfecties bij verschillende beroepsgroepen in Amsterdam, 1986-1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2312-2314.
- Beutels P, Tormans G, van Doorslaer E, van Damme P. Een economische evaluatie van routine-vaccinatie tegen hepatitis B in Vlaanderen. Antwerpen: Universiteit Antwerpen, vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, 1995.
- Beutels Ph, Tormans G, van Damme P, van Doorslaer E. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B in Vlaanderen: kosten-effectief? *T Soc Gezondheidsz* 1996; 74: 272-281.
- Bloom BS, Hillman AL, Fendrick M, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 298-306.
- Bradley CA, Iskudjian M, Lanctot KL, et al. Quality assessment of economic evaluations in selected pharmacy, medical and health economics journals. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 681-689.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Viral hepatitis B, fact sheet (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/fact.htm>), 1999
- Centraal Bureau voor de Statistiek, Overledenen naar doodsoorzaak, 1991-1994.
- Centraal Bureau voor de Statistiek: *Vademecum Gezondheidsstatistiek*, 1999
- College voor de bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. *Overzicht van de bloedtransfusie in Nederland* 1993
- College voor Zorgverzekeringen (CVZ). *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek*. Amstelveen: CVZ, 1999.
- Coutinho RA, Schut BJT, Albrecht-van Lent N, Reerink-Brongers A, Stoutjesdijk L. Hepatitis B among homosexual men in The Netherlands. *Sex Transm Dis* 1981; 8: 333-335.
- Damme P van, Kane M, Meheus A, on behalf of the Viral Hepatitis Prevention Board. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *Br Med J* 1997; 314: 1033-1036.
- Damme P van, Groote K de, Deprettere A, Michielsens P. Hepatitis B in België: epidemiologie en vaccinatiebeleid. *Tijdschr Geneesk* 1997; 53: 1135-1145.

- Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Public Health Med* 1992; 14: 367-375.
- Doornum GJJ van, Haastrecht HJA van, Hooykaas C, Hoek JAR van den, Linden MMD van der, Coutinho RA. Hepatitis B virus infection in a group of heterosexuals with multiple partners in Amsterdam. Implications for vaccination? *J Med Virol* 1994; 43: 20-27.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
- Duynhoven YTPH van, Laar MJW van de, Schop WA, Mouton JW, Meijden WI van der, Sprenger MJW. Different demographical and sexual correlates for chlamydial infection and gonorrhoea. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1373-85.
- Duynhoven YTHP, Laar MJW van de, Schop WA, Rothbarth PhH, Meijden WI van der, Loon AM, Sprenger MJW. Prevalence and risk factors for hepatitis B virus infections among visitors of an STD clinic. *Genitourin Med* 1997; 73: 488-492.
- 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 London B* 1993; 253: 197-201.
- Eelkman Rooda HM, Barendregt JJM, van Hattum J, van Hout BA. Vaccinatie tegen hepatitis B. Kosten en effecten van eradicatiestrategieën. Erasmus Universiteit: iMTA rapport nr. 94.32, 1994.
- Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *J Infect* 1996; 32: 197-204.
- Garssen MJ, Sprangers AH. Buitenechtelijke vruchtbaarheid naar geboorteland van de moeder. *Maandstatistiek van de Bevolking* 1997 (6): 5-11.
- Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 1997; 15: 1652-1660.
- Gezondheidsraad. Advies inzake hepatitis B. Den Haag: Staatsuitgeverij, 1983. Rapport nr 1983/22.
- Gezondheidsraad. Commissie hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr. 1996/15.
- Ginsberg GM, Shouval D (1992a). Cost-benefit analysis of a nationwide neonatal inoculation programme against hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 587-594.
- Ginsberg GM, Berger S, Shouval D (1992b). Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *Bull World Health Org* 1992; 70: 757-767.
- Goetsch W, Graaf R de, Dorigo-Zetsma JW, Zessen G van, Houweling H. Broader vaccination of expatriates against HBV infection: do we reach those at highest risk? *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1161-1166.
- Gold ME, Russel LB, Siegel JE, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1996.
- Gras MJ, Weide JF, Langendam MW, Coutinho RA, Hoek A van den. HIV prevalence, sexual risk behaviour and sexual mixing patterns among migrants in Amsterdam, the Netherlands. *AIDS* 1999; 13: 1953-1962.
- Griensven GJP van, Bergh HSP van, Janssen M, Wit JBF de, Keet IPM. HIV-infectie en riskant seksueel gedrag in een nieuwe cohort jonge homoseksuele mannen te Amsterdam, 1995-1996. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997; 141: 2293-2296.
- Grob PJ. Report on working group 2: Austria, Belgium, Bulgaria, Germany, Greece, Hungary, Malta, Russia, Switzerland, Turkey and Uzbekistan. *Vaccine* 1998; 16: S61-S62.

- Grosheide PM, Bosman A, van Hattem J, Lumey LH, van Loon AM. Hepatitis B virus infecties in Nederland: een inventariserend onderzoek. Bilthoven, RIVM: rapportnummer 119003001, 1991.
- Grosheide PM. Prevention of perinatal hepatitis B virus infection; Implications for mother and child; Policy for the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit, Rotterdam: 1993a.
- Grosheide PM, den Ouden AL, Verrips GH. Procesevaluatie van het prenatale screeningsonderzoek en de interventies ter voorkoming van hepatitis B, syfilis and rhesus-antagonisme bij pasgeborenen in Nederland. Leiden: Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, 1993b. NIPG-publikatie 93.042.
- Grosheide PM, Wladimiroff JW, Heijntink RA, Mazel A, Christiaens GCML, Nuijten ASM, Schalm SW. Proposal for routine antenatal screening at 14 weeks for hepatitis B surface antigen. *Br Med J* 1995; 311: 1197-1199.
- Heesterbeek, JAP. R₀. Thesis, University of Leiden, 1992.
- Hoop D de, Anker WJJ, Strik R van, Masurel N, Stolz E. Hepatitis B antogen and antibody in the blood of prostitutes visiting an outpatiënt venereology department in Rotterdam. *Br J Vener Dis* 1984; 60: 319-320.
- Hout BA van. Discounting costs and effects: a reconsideration. *Health Econ* 1998; 7: 581-594.
- Hubert M, Bajos N, Sandfort TGM (eds.). *Sexual Behaviour and HIV/AIDS in Europe*. London: UCL Press; 1998.
- Johnson AM, Wadsworth J, Wellings K, Field J. *Sexual Attitudes and Lifestyles*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994.
- Johnston S, Wit JBF de, Janssen M, Coutinho RA, Griensven GJP van. Do today's young homosexual men practice safer sex than today's older homosexual men when they were young? *AIDS and Behavior* 1999; 3: 75-81.
- Kane MA. Status of Hepatitis B immunization programmes in 1998. *Vaccine* 1998; 16: S104-108.
- Kerleau M, Flori YA, Nalpas B, Lanoe JL, Berthelot P, Fardeau-Gautier M. Analyse coût-avantage d'une politique de prévention vaccinale de l'hépatite virale B. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995; 43: 48-60.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst (KNMG): Standpunt KNMG inzake vaccinatie van artsen tegen hepatitis B. *Medisch Contact* 2000; 55 (bijlage) pp. 1-4.
- Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1993; 13: 4-20.
- Krahn M, Guasparini R, Sherman M, Detsky AS. Costs and cost-effectiveness of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *Am J Public Health* 1998; 88: 1638-1644.
- Laar MJW van de, Rijlaarsdam J, Coenen T. Registratie van SOA en HIV consulten bij GGD's en SOA-poliklinieken: Jaarverslag 1997 en 1998. Bilthoven: RIVM rapport nummer 441500 008, januari 2000.
- LCI (Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding). Voorlopige resultaten proefproject vaccinatie risicogroepen hepatitis B. Utrecht: ongepubliceerde communicatie, 2000 (gegevens onder voorbehoud)
- Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Sem Liv Dis* 1991; 11: 84-92.
- Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995; 274: 1201-1208.

- Marrewijk CJ van, 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 serosurveillance study (Pienter project). Bilthoven, RIVM: rapportnummer 243680 001, 1999.
- Martens LL. De kosten-effectiviteit van screening van zwangeren op hepatitis B. *T Soc Gezondheidsz* 1989; 67: 379-382.
- Meheus A. Control of hepatitis B in central and eastern Europe (CEE) and the newly independent states (NIS): recommendations of the October 1996 meeting in Siofok, Hungary. *Vaccine* 1998; 16: S99-103.
- Mens L van, Helm T van der. Mobiliteit in de Nederlandse prostitutie; een inventarisatie uitgevoerd in het kader van Europap 1998-1999. Utrecht: St. SOA bestrijding ism GG&GD Amsterdam, 1999
- Ministry of Finance. Handboek Financiële Informatie en Administratie Rijksoverheid (HAFIR). Den Haag: Ministerie van Financien; 1996.
- Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1982; 307: 644-52.
- Nationale drugmonitor, Jaarbericht 1999. Utrecht: Bureau NDM, 1999.
- Nederlandse Hepatitis Stichting (NHS): Doelgroepen-analyse hepatitis B vaccinatie. Ongepubliceerde communicatie, 1999
- Nederlandse Hepatitis Stichting (NHS), Werkgroep Hepatitis B vaccinatie in de Gezondheidszorg: Quickscan Ziekenhuizen / Psychiatrie. Ongepubliceerde communicatie, 1999
- Nederlandse Hepatitis Stichting (NHS) / GGD Midden-Brabant: De vaccinatiegraad tegen hepatitis B bij verloskundigen / huisartsen. Ongepubliceerde communicatie, 1999
- Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (NMT): Hygiënische maatregelen binnen de tandheelkunde praktijken.
- Oddone EZ, Cowper PA, Hamilton JD, Feussner JR. A cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccine in predialysis patients. *Health Serv Res* 1993; 28: 97-121.
- Rijlaarsdam J, Smits LJM, Laar MJW van de. De aangifte van hepatitis B in Nederland in de periode 1976-1998. *Infect Bull* 1999; 10: 185-186.
- Sacristan JA, Soto J, Galende I. Evaluation of pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist. *PharmacoEconomics* 1993; 27: 1126-1133.
- Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12: 443-447.
- SIG Zorginformatie. Ontslagdiagnoses naar ICD-code, over 1993-1997. Utrecht: SIG Zorginformatie, 1988.
- Smits LJM, Laar MJW van de. Hepatitis B en C: verplichte aangifte en vrijwillige meldingen in de eerste helft van 1999. *Infect Bull* 1999; 10: 178-181.
- U.S. Census Bureau: USA Statistics in Brief, Population, <http://www.census.gov/statab/www/part1.html>, 1999
- Veldhuijzen IK, Conyn-Van Spaendonck MAE, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infect Bull* 1999; 10: 182-184
- Wassens H. Vaccinatie tegen hepatitis B; beleid in 34 verpleeghuizen. *Tijdschr Hyg Infectieprev* 1998; 17: 167-169.
- World Health Organisation (WHO). Expanded Programme on Immunisation Global Advisory Group. *Weekly Epidemiol Record* 1992; 3: 11-16.
- World Health Organisation (WHO) <Http://www.who.int/gpv-surv/graphics/htmls/hepbprev.htm>, 1998

- Wiebe T, Fergusson P, Horne D, Shanahan M, Macdonald A, Heise L, Roos LL. Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada: comparing alternative strategies. *Med Decis Making* 1997; 17: 472-82.
- Wiessing LG, Houweling H, Spruit IP, et al. HIV among drug users in regional towns near the initial focus of the Dutch epidemic. *AIDS* 1996; 10: 1448-1449.
- Wiessing LG, Toet J, Houweling H, Koedijk PM, Akker R van den, Sprenger MJW. Prevalentie en risicofactoren van HIV-infectie onder druggebruikers in Rotterdam. RIVM-rapport nr. 213220001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 1995
- Wijgergangs LM, Rijlaarsdam J, Laar MJW van de. De aangifte van gonorrhoe en syfilis in Nederland in de periode 1976-1998. *Inf Bull* 1999; 10: 123-124.
- Williams JR, Nokes DJ, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunization programs. *Epidemiol Infect* 1996; 116: 71-89.
- Wit GA de, Postma MP, Kretzschmar MEE, Laar MJW van de. Voortgangsrapportage kosten-effectiviteits-analyse preventie van hepatitis B. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, interne notitie, 1998.
- Wit GA de, Welte R. Economic evaluation of hepatitis B vaccination strategies. A systematic review of the literature. RIVM rapport nr. 403505 003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1999.
- Wit JBF de, Hoek JAR van den, Sandfort TGM, Griensven GJP van. Increase in unsafe sexual behavior among homosexual men. *American Journal of Public Health* 1993; 83: 1451-1453.
- Witte-van der Schoot E. Hepatitis B and mental handicap. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 1999
- Zaaijer HL. Besmettingen met hepatitis-B-virus door een chirurg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2348-2350.
- Zessen G van, Sandfort TGM. Seksualiteit in Nederland: seksueel gedrag, risico en preventie van AIDS. Amsterdam: Swets & Zeitlinger, 1991.
- Zessen G van, Sandfort TGM. Sexual behaviour in the Dutch population. In: TGM Sandfort (ed.) *The Dutch response to HIV: pragmatism and consensus*. London: UCL Press, 1998 (in press).

Afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum
BMR	Bof-Mazelen-Rode Hond (vaccin)
BRON	Onderzoek naar Bronnen, Risicofactoren en Overdrachtsroutes van hepatitis B in Nederland
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
COA	Centraal Orgaan Opvang Asielzoekers
DKTP	Difterie-Kinkhoest-Tetanus-Polio (vaccin)
DTP	Difterie-Tetanus-Polio (vaccin)
GGD	Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst
HBIG	Hepatitis B immuunglobuline
HBsAg	Hepatitis B surface antigeen
HBV	Hepatitis B virus
Hib	Haemophilus influenzae type B (vaccin)
ICD	International Classification of Diseases
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IV	Intraveneus (druggebruik)
KEA	Kosten-effectiviteitsanalyse
KNMG	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Geneeskunst
LCI	Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding
NHS-HBIG	Nederlandse Hepatitis Stichting, Werkgroep Hepatitis B vaccinatie in de Gezondheidszorg
NMT	Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
NVAZ	Nederlandse Vereniging voor Artsen in de Verstandelijk gehandicapten Zorg
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVP	Rijks Vaccinatie Programma
soa	seksueel overdraagbare aandoening

Bijlagen

Bijlage A Verzendlijst

- 1 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, prof. dr. H.J. Schneider
- 2 Directeur Gezondheidsbeleid, A.A.W. Kalis, arts
- 3 Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg (plaatsvervanger), drs. P.H. Vree
- 4-5 Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, J.K. van
Wijngaarden, arts
- 6 Voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr. J.J. Sixma
- 7 Secretaris Werkgroep RVP, Gezondheidsraad, J. Sekhuis, arts
- 8 Ministerie van VWS, mw. drs. M. Esveld
- 9 Ministerie van VWS, mw. drs. G. van 't Bosch
- 10 Ministerie van VWS, drs. R. Schaafsma
- 11 Ministerie van VWS, mw. drs. W. Reimerink
- 12-161 Leden van de Tweede Kamer der Staten Generaal
- 162 Landelijke Vereniging van GGD's
- 163 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, drs. J.E. van
Steenbergen
- 164 Nederlandse Hepatitis Stichting
- 165 Landelijk Infocentrum Hepatitis
- 166 Stichting AIDS Fonds
- 167 Stichting soa-bestrijding, T. Coenen
- 168 Stichting soa-bestrijding, C. van Ginkel
- 169 Stichting soa-bestrijding, J.E.A.M. van Bergen
- 170 Bestuur Nederlandse Vereniging voor Studie van soa
- 171 Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit
Rotterdam, prof. dr. F.F.H. Rutten
- 172 Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit
Rotterdam, dr. B.A. van Hout
- 173 Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit
Rotterdam, dr. M.P.M.H. Rutten-van Mólken
- 174 Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit
Rotterdam, prof. dr. E. van Doorslaer

- 175 Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit
Rotterdam, dr. L. Hakkaart- van Rooijen
- 176 Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit
Rotterdam, drs. P. Verboom
- 177 European monitoring centre on drugs and drug addiction (EMCDDA) te
Lissabon, drs. L. Wiessing
- 178 Stichting Sanquin, prof. dr. E.J. Ruitenber
- 179 NISSO, dr. T.G.M. Sandfort
- 180 NISSO, dr. E.M.M. Vroome
- 181 Universitaire Instellingen Antwerpen, dr. P. van Damme
- 182 Universitaire Instellingen Antwerpen, dr. P. Beutels
- 183 Vrije Universiteit Brussel, dr. L. Annemans
- 184 Academisch Ziekenhuis Rotterdam, prof. dr. S.W. Schalm
- 185 University of Oxford, John Williams
- 186 University of Ulm, prof. dr. R. Leidl
- 187 Universitair Medisch Centrum, dr. J. van Hattum
- 188 Nederlandse Hepatitis Stichting, dr. K.H. Brandt
- 189 Academisch Ziekenhuis Rotterdam, dr. W.I. van der Meijden
- 190 Academisch Ziekenhuis Rotterdam, dr. R.A. de Man
- 191 Academisch Medisch Centrum Amsterdam, A. Bastiaans
- 192 prof. dr. J. Huisman
- 193 GG & GD Amsterdam, prof. dr. R.A. Coutinho
- 194 GG & GD Amsterdam, mw. dr. J.A.R. van den Hoek
- 195 GGD Den Haag, W. Beaumont
- 196 GGD Den Haag, J. van Kuyvenhoven
- 197 GGD Rotterdam, L. Petersen
- 198 GGD Utrecht, R. van Kessel
- 199 GGD West-Brabant, G. van Dijk
- 200 Dianet Amsterdam, I. Keur
- 201 Centraal Opvangorgaan Asielzoekers, P. Kramer
- 202 University of la Rioja, prof. dr. F. Antonanzas
- 203 Erasmus Universiteit, instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, dr. L.
Bonneux
- 204 Academisch Medisch Centrum Amsterdam, prof. dr. O.P. Bleker
- 205 Stichting Downsyndroom, E. de Graaf

206	Vizier, E. Witte - van der Schoot
207	GG & GD Amsterdam, R.Geskus
208	GG & GD Amsterdam, U. Davidovich
209	GG & GD Amsterdam, N. Dukers
210	Universiteit van Utrecht, dr. J. de Wit
211	Universiteit van Amsterdam, dr. A.N. de Roos
212	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
213	Directie RIVM
214	Directeur Sector Volksgezondheid RIVM, prof. dr. D. Kromhout
215	Directeur Sector Vaccins, prof. dr. B. van der Zeijst
216	Hoofd Centrum voor Zorgonderzoek, prof. dr. G.A.M. van den Bos
217	Hoofd Centrum voor Volksgezondheid Toekomstverkenningen, dr. D. Ruwaard
218	Hoofd Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, drs. J. Kool
219	Hoofd Centrum voor Chronische Ziekten Epidemiologie, prof. dr. J. Seidell
220	Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Screening, dr. J.G. Loeber
221	Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Onderzoek, dr. T.G. Kimman
222	Hoofd Laboratorium voor Microbiologische Gezondheidsbescherming, dr. A.H. Henken
223	dr. M. van den Hoop, SBD
224	dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, CIE
225	dr. H.C. Rümke, sector I
226	L.H. Elvers, LIS
227	drs. M.I. Dijkman, sectorbureau sector I
228	drs. L. Wijgergangs, CIE
229	drs. I. Veldhuijzen, CIE
230	K. van Rozendaal, CIE
231	B. Snijders, CIE
232	A. Watzeels, CIE
233	R. Beukers, CIE
234	J. Rijlaarsdam, CIE
235	P. Teunis, IMA
236	W. Dorigo-Zetsma, LIS
237	J. Hendriks, BIS
238-251	medewerkers CZO

252-258	Auteurs
259	SBD/Voorlichting & Public Relations
260	Bureau Rapportenregistratie
261	Bibliotheek RIVM
262-328	Bureau Rapportenbeheer
329-350	Reserve exemplaren

Bijlage B Het RIVM project “Hepatitis B 2001”

B.1. Inleiding

In september 1997 is in overleg met de opdrachtgever (de Inspectie voor de Gezondheidszorg) het project “Hepatitis B 2001” geformuleerd. Aan het RIVM is gevraagd de surveillance van hepatitis B te intensiveren zodat inzicht ontstaat in het aandeel van verschillende (seksuele, parenterale, enz.) transmissieroutes van HBV; de seroprevalentie van hepatitis B virus infecties in de algemene bevolking te bestuderen zodat inzicht ontstaat in het voorkomen van HBV infecties bij verschillende bevolkingsgroepen in ons land; en, tot slot, gebruikmakend van verkregen kennis, de verspreiding van HBV in Nederland te modelleren zodat de kosten en effecten van verschillende vaccinatiestrategieën kunnen worden bestudeerd. Het doel van het onderzoek is het ondersteunen van het staatstoezicht en het beleid inzake de bestrijding van hepatitis B in ons land. Op basis van de onderzoeksresultaten kan een beter onderbouwde beslissing ten aanzien van het vaccinatiebeleid genomen worden.

Het project valt in vier deelprojecten uiteen die elk een afzonderlijke vraagstelling beantwoorden (zie onder B.2. tot en met B.5.). De deelprojecten sluiten op elkaar aan en zullen de resultaten van elkaar gaan gebruiken. De seroprevalentie gegevens m.b.t. hepatitis B worden gebruikt in het mathematische model; de resultaten van mathematische modellering (incidentie- en prevalentiecijfers onder verschillende scenario's) vormen de basis voor het KEA model. De gegevens uit het onderzoek naar transmissieroutes worden in de modellering gebruikt maar dienen ook ter validering van de modelleringactiviteiten. In de volgende paragrafen van deze bijlage worden de deelprojecten beschreven.

B.2. Sero-epidemiologie van hepatitis B

In het kader van het zogenaamde “Pienterproject” zijn door middel van een willekeurige steekproef sera en vragenlijstgegevens verkregen van ruim 7.000 personen uit de algemene bevolking. De sera worden gebruikt om te bepalen in hoeverre in de Nederlandse bevolking antistoffen tegen de veroorzakers van diverse infectieziekten aanwezig zijn. In het kader van het Pienterproject is ook naar specifieke antistoffen tegen het hepatitis B virus gezocht. De

invloed van een aantal determinanten is met behulp informatie uit de vragenlijsten bestudeerd. Veldhuijzen et al. hebben naar leeftijd, geslacht, nationaliteit en land van herkomst gerapporteerd hoe vaak anti-HBc (als maat voor het doorgemaakt hebben van een infectie) en HBsAg (als maat voor huidige infectieusiteit) in het bloed aangetoond kunnen worden (Veldhuijzen et al., 1999). De seroprevalentie van anti-HBc in de steekproef was 2,1 %, de seroprevalentie van HBsAg onder de anti-HBc positieve personen was 6,9 %. Wanneer dit werd geëxtrapolerd naar de algemene bevolking is de seroprevalentie van HBsAg 0,2 %.

B.3. Onderzoek naar transmissieroutes van het hepatitis B virus

Het doel van dit deelonderzoek is het vaststellen van het aandeel van de verschillende transmissieroutes van acute hepatitis B virus infecties in Nederland. Allereerst is een retrospectief dossieronderzoek bij de vier grote GGD-en uitgevoerd om inzicht te krijgen in de routinematig beschikbare informatie uit patiëntendossiers op GGD-en. Het bleek dat in de GGD-dossiers weliswaar meestal uitgebreidere informatie aanwezig is dan in de aangiftecijfers, maar nog steeds onvoldoende om te dienen voor onderzoeksdoeleinden. Met name informatie over mogelijke transmissieroutes was beter gedocumenteerd dan in de uiteindelijke aangifte het geval was. De kwaliteit van de registraties varieerde echter sterk tussen GGD-en, en informatie met betrekking tot risicofactoren was veelal gebrekkig. Deze resultaten wijzen erop dat voor goede HBV surveillance niet kan worden uitgegaan van bestaande dossiers maar dat uniforme en consequente gegevensverzameling noodzakelijk is. Het dossieronderzoek heeft verder inzicht gegeven in de logistiek van HBV management door (huis-)artsen, laboratoria en GGD-en, van belang voor case-finding en dataverzameling in het prospectieve deel van het deelproject.

Op 1 mei 1999 is het prospectieve hepatitis B “BRON” onderzoek van start gegaan (zie bijlage B.3.). Gedurende één jaar worden gegevens verzameld over nieuwe (symptomatische) infecties met HBV met betrekking tot transmissie route, infectiebron en risicofactoren. Daarnaast worden gegevens over risicofactoren verzameld bij een groot aantal controlepersonen in Nederland. Vrijwel alle GGD-en en een groot aantal klinisch-chemische en medisch-microbiologische laboratoria werken mee aan het BRON-onderzoek. Wanneer een positieve HBsAg test wordt gemeld en de patiënt voldoet aan de casusdefinitie wordt deze door de GGD benaderd voor bron- en contactopsporing. Gedurende het onderzoeksjaar

worden circa 7200 controlepersonen uit de Nederlandse populatie benaderd voor het invullen van een vragenlijst, waarin wordt ingegaan op (mogelijke) risicofactoren voor infectie met het hepatitis B virus.

Met de gegevens uit dit prospectieve patiënt-controle onderzoek kunnen de inputparameters van het mathematisch verspreidingsmodel en de resultaten ervan worden gevalideerd. Door het gebruik van een controlegroep kunnen bovendien schattingen worden gedaan over het belang van (al dan niet bekende) risicofactoren en nieuwe risicogroepen worden geïdentificeerd. De resultaten kunnen hiermee de basis vormen voor evaluatie en verbetering van het risicogroepenbeleid.

B.4. Modelling van de transmissie van het virus

De verspreiding van hepatitis B en mogelijke effecten van vaccinatie worden met een dynamisch model geanalyseerd. Hiertoe is een Engels model, dat ontwikkeld is door Williams et al. geïmplementeerd (Williams et al., 1996). Dit is een model voor de transmissie van hepatitis B in een populatie met een leeftijdsstructuur, met 6 seksuele activiteitsklassen, en beschrijft zowel verticale transmissie als transmissie via seksueel contact. Een aparte module voor homoseksuele transmissie is ontwikkeld. Meer bijzonderheden over dit deelproject worden weergegeven in bijlage D.

B.5. Modelling van kosten-effectiviteit van preventie van hepatitis B

In dit deelproject wordt onderzocht welke interventies het meest kosten-effectief zijn ter voorkoming van korte en lange termijn complicaties van hepatitis B infecties. In het kader van dit project werd eerst een literatuurstudie uitgevoerd naar economische evaluaties van verschillende vaccinatie scenario's, om inzicht te krijgen in de methoden en uitkomsten van eerder uitgevoerd KEA onderzoek (de Wit & Welte, 1999). Opzet en conclusies van deze literatuur review worden besproken in bijlage C van dit rapport. Verder is een kosten-effectiviteits-model ontwikkeld, gebaseerd op eerder werk van Beutels et al. (1996). Details over opzet en resultaten van het kosten-effectiviteitsmodel worden besproken in bijlage E van dit rapport.

Bijlage C Een overzicht van de literatuur over kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie

De Wereld Gezondheids Organisatie WHO beveelt sinds 1992 aan dat alle landen pasgeborenen vaccineren met het Hepatitis B vaccin. Dit is weliswaar kostbaar, maar vaak wordt geclaimd dat op korte en lange termijn daarmee ook kosten bespaard zouden kunnen worden omdat minder mensen geïnfecteerd worden en ziekteverschijnselen ontwikkelen. Bovendien kan de ziektelast van Hepatitis B, in termen van voortijdige sterfte en verloren levensjaren, aanmerkelijk gereduceerd worden. In veel landen werden reeds economische evaluatiestudies uitgevoerd, ter ondersteuning van de besluitvorming rondom de invoer van dergelijke algemene vaccinatiecampagnes. Deze economische studies zijn gericht op het in kaart brengen van de kosten en effecten van vaccinatie op korte en (middel-)lange termijn.

Door onderzoekers van het RIVM is een systematische literatuurstudie verricht naar opzet en uitkomsten van eerder uitgevoerd onderzoek naar de economische aspecten van een of meerdere algemene vaccinatiestrategieën (de Wit & Welte, 1999). Zeven verschillende databases werden geraadpleegd om relevante studies te identificeren: COCHRANE LIBRARY, CURRENT CONTENTS, DARE, HEED, INAHTA DATABASE, MEDLINE, NEED. Verder werd het systeem van “reference tracking” (sneeuwbalmethode) toegepast om nog niet eerder gevonden publicaties op te sporen. In drie tijdschriften die niet in bovenstaande databases zijn opgenomen en waarvan verwacht werd dat ze relevante bijdragen zouden kunnen bevatten werd handmatig gezocht. De volgende criteria werden gehanteerd voor de selectie van studies:

- oorspronkelijk werk over economische aspecten van hepatitis B preventie, waarin minimaal een algemene vaccinatiestrategie wordt geëvalueerd. De vaccinatiestrategie moet gericht zijn op een specifieke doelgroep, een regio of een land;

- Taal: Duits / Engels / Frans / Nederlands;

- Beschikbaar via Nederlandse bibliotheken;

- De studie moet uitgevoerd zijn in een land waar de epidemiologie van hepatitis B niet al te zeer afwijkt van de Nederlandse epidemiologische situatie. Een sero-prevalentie van 8 procent werd als bovengrens gehanteerd;

De studie moet voldoen aan algemeen geaccepteerde methodologische richtlijnen voor economische evaluaties (Drummond et al., 1997). De methodologische kwaliteit werd gekwantificeerd door middel van een lijst van 13 criteria, waarvoor 0 tot 4 punten verdiend konden worden (Bradley et al., 1995; Sacristan et al., 1993). Studies waarvan het gemiddelde puntenaantal per van toepassing zijnde item 3 of hoger was werden geselecteerd voor deze literatuurreview.

De diverse zoekstrategieën leverden 1060 referenties op. Daarvan kon een groot deel op grond van de opgestelde in- en uitsluitingscriteria onmiddellijk als niet relevant voor deze literatuurstudie worden aangemerkt. Een aantal van 84 artikelen en rapporten is wel gedegen bestudeerd. Een groot deel daarvan kon op basis van de kwaliteitscriteria terzijde worden gelegd. Uiteindelijk werden 16 studies geselecteerd voor dit literatuuroverzicht. Deze studies werden gepubliceerd tussen 1982 en 1998. Vijftien van de zestien studies werden echter in de jaren '90 gepubliceerd. Van deze studies werden de volgende elementen systematisch beschreven:

- de onderzochte vaccinatiestrategie
- de doelgroep van het vaccinatieprogramma
- het land en regio waarin vaccinatieprogramma wordt uitgevoerd
- de incidentie van HBV in dat land / regio
- de sero-prevalentie van hepatitis markers in dat land / regio
- diverse veronderstellingen omtrent de effectiviteit van het vaccinatieprogramma:
- de duur van de immuniteit na vaccinatie
- de werkzaamheid van het vaccin
- “compliance” met het vaccinatieprogramma
- het percentage van de doelgroep dat succesvol wordt gevaccineerd
- eventuele bijwerkingen van het vaccin
- het type economische evaluatie
- het perspectief van de studie
- de gebruikte modelleringstechniek(en)
- de duur van het vaccinatieprogramma
- de tijdshorizon voor het meten van effecten van het vaccinatieprogramma
- de tijdshorizon voor het meten van kosten en baten van het vaccinatieprogramma
- de veronderstelde kosten van het vaccin

de bron die gebruikt wordt voor de kosten van het vaccin
het basisjaar voor de kostencalculatie
de munteenheid die gehanteerd wordt
de kostencategorieën die worden meegenomen in de analyse
de gehanteerde discontovoet
het al dan niet disconteren van effecten
de variabelen die worden onderzocht in een sensitiviteitsanalyse
de variabelen die in de sensitiviteitsanalyse een belangrijke invloed op de resultaten van de studie blijken te hebben
de gerapporteerde kosten-effectiviteits-ratio's
de gerapporteerde baten-kosten-ratio's
de conclusies die worden getrokken

Ondanks de toepassing van strikte selectiecriteria blijken de 16 geselecteerde studies sterk te verschillen qua onderzoeksmethodologie en ook qua rapportage. Sommige studies geven in uitvoerige bijlagen een zorgvuldige onderbouwing voor de keus van de parameterwaarden, andere studies refereren simpelweg aan gemaakte veronderstellingen in eerder gepubliceerde studies. De grootste verschillen tussen studies werden gevonden op de volgende terreinen:

de veronderstelde duur van de immuniteit (tussen 3 jaar en levenslang)
het percentage van de doelgroep dat bereikt wordt (tussen 26 % en 100 %)
de gebruikte modelleringstechniek (eenvoudige berekeningen van vermeden infecties versus combinaties van Markov-keten-analyse en Monte Carlo simulatie met meenemen van “herd immunity” effecten)
de duur van de interventie (van 1 tot 100 jaar)
de tijdshorizon voor de berekening van effecten (van 1 tot 100 jaar)
de tijdshorizon voor de berekening van kosten (van 1 tot 129 jaar)
de veronderstelde kosten van het vaccin (US \$ 6 tot US \$ 225)
het al dan niet includeren van indirecte kosten (productiviteitskosten)
het al dan niet disconteren van effecten van vaccinatie
de gebruikte discontovoet (van 0 tot 8 %)

Vanwege deze enorme verschillen is het moeilijk om de in de diverse studies getrokken conclusies rechtstreeks met elkaar te vergelijken. De voornaamste conclusies worden in onderstaande tabel (C.1.) weergegeven.

Tabel C.1. Kosten-effectiviteits-ratio's en Baten-kosten-ratio's zoals gerapporteerd in 16 geselecteerde studies (per interventieprogramma)

Auteur/ jaar	Kosten-effectiviteits- ratio	Baten-kosten-ratio	Ranges	Opmerkingen en conclusies
Mulley, 1982	Cost per case prevented: US\$ 10.000 (attack rate 0.3 %) US\$ 2.000 (attack rate 1 %) US\$ 0 (attack rate 5 %)	Benefit-cost ratio > 1 in populations with annual attack rates above 5 %	-	Imprecise data because abstracted from figure Annual attack rate in general population = 0.1 % General vaccination is probably cost saving in I.V. drug users and homosexual men
Ginsberg, 1992a	-	Benefit-cost ratios of neonatal vaccination program: 1.56 (direct cost only) 2.80 (direct and indirect cost)	In sensitivity analyses: 0.68-21.31 (direct costs only) 1.23-27.01 (direct + indirect costs)	Benefit to cost ratio only < 1 if discount rate of 10 % used Neonatal vaccination strategy is cost saving for both health care system and society
Ginsberg, 1992b	-	Benefit-cost ratios of under-16-year-olds vaccination program: 1.88 (direct cost only) 3.57 (direct and indirect cost)	In sensitivity analyses: 0.80-42.10 (direct costs only) 1.48-122.97 (direct + indirect costs)	Benefit to cost ratio only < 1 if discount rate of 10 % used Under-16-year-olds vaccination strategy is cost saving for both health care system and society
Demicheli, 1992	-	Benefit-cost ratio of neonatal vaccination program always < 1 in basecase	Benefit-cost ratio >1 if high future costs of HBV infection were assumed (US\$ 17 million! per case)	With epidemiological pattern of declining incidence of HBV infections, general vaccination will most likely never be an efficient strategy
Bloom, 1993	Cost per life-year saved: US\$ 375-3.695 (mixed childhood strategy) US\$ 3.066-38.632 (newborns) US\$ 13.938-97.256 (adolescents) US\$ 54.524-257.418 (adults)			Lower limit referring to undiscounted benefits, higher limit referring to discounted benefits Universal vaccination of newborns is cost-saving at vaccine price below US\$ 34 Mixed childhood vaccination strategy is most cost-effective
Krahn, 1993	Cost per life-year saved: (newborn strategy in comparison with selective strategy): US\$ 30.347 (societal perspective) US\$ 57.197 (third party payer perspective)		From a societal perspective: dominant (both lower cost and longer life- expectancy) to US\$ 214.000 From 3 rd party-payer perspective: US\$ 11.000-US\$ 253.000	Cost-effectiveness ratios all refer to discounted benefits Vaccination of newborns is cost- saving at vaccine price below US\$ 7

Auteur/ jaar	Kosten-effectiviteits- ratio	Baten-kosten-ratio	Ranges	Opmerkingen en conclusies
Oddone, 1993	Cost per life-year saved: US\$ 583.333 (predialysis) US\$ 493.902 (dialysis patients)		Cost per life-year saved < US\$ 50.000 at annual attack rates > 2 %	Cost-effectiveness ratios all refer to undiscounted benefits Local incidence rates important to choose strategy
Eelkman Rooda, 1994	<i>Study results not reported in standard way</i>			Vaccination of newborns + catch-up strategy is cost-saving at vaccination price of NLG 68 (5 % discounted costs)
Margolis, 1995	Cost per life-year saved: US\$ 1.522-20.619 (infant immunization) US\$ 3.730-27.919 (adolescent immunization)		Cost per life-year saved in worst-case scenario: US\$ 6.097-68.528 (infants) US\$ 15.019-90.503 (adolescents)	Lower limit referring to undiscounted benefits, higher limit referring to discounted benefits
Antoñanzas, 1995	Cost per case prevented after 10 years: PTA 158.000-254.000 (infants) PTA 49.000-82.000 (adolescents) PTA 79.000-129.000 (combined)		Cost per case prevented after 10 years: PTA 114.000-183.000 (infants) PTA 39.000-61.000 (adolescents) PTA 61.000-97.000 (combined)	Lower limit referring to undiscounted benefits, higher limit referring to discounted benefits Results more favorable with 20 year time horizon Mass adolescent vaccination is most cost-effective
Kerleau, 1995	Cost per case prevented: FF 160.000 (general population) FF 36.513 (young males) FF 3.613 (homosexuals) FF -5.935 (I.V. drug users)		FF 65.000-159.000 (general population) FF 3.429-35.329 (young males) FF -13.021-2.429 (homosexuals) FF -17.795-7.119 (I.V. drug users)	Vaccination programs directed at I.V. drug users are cost-saving Programs directed at homosexuals could be cost-saving depending on assumptions made Cost-effectiveness ratios all refer to undiscounted benefits
Fenn, 1996	Cost per life year gained: £ 5.234-227.130 (infants) £ 9.646-301.365 (children) £ 8.470-233.379 (adolescents) £ 6.827-231.115 (combined)		Cost per life year gained of infant program: £ 954-12.944 (undiscounted benefits) – £ 72.474-502.569 (discounted benefits)	Lower limit referring to undiscounted benefits, higher limit referring to discounted benefits Programs of longer duration are less cost-effective than shorter programs Vaccination of infants is most cost- effective strategy

Auteur/ jaar	Kosten-effectiviteits- ratio	Baten-kosten-ratio	Ranges	Opmerkingen en conclusies
Beutels, 1996	Cost per life year gained: BEF 2.947-21.260 (infants) BEF 3.299-17.628 (adolescents) BEF 3.077-19.633 (catch- up)	Benefit-cost ratios: Infant program: 0.89 (direct cost only) 8.66 (direct and indirect cost) Adolescents program: 0.93 (direct cost only) 7.30 (direct and indirect cost) Catch-up strategy: 0.91 (direct cost only) 7.99 (direct and indirect cost)		Lower limit referring to undiscounted benefits, higher limit referring to discounted benefits Vaccination is cost-saving (for health services system) at vaccine price below BEF 401 (newborns) and BEF 463 (adolescents)
Garuz, 1997	Cost per case prevented: US\$ 1.875 – 2.564 (infants) US\$ 603 – 850 (adolescents) US\$ 834 – 1.170 (combined) US\$ 590 – 820 (adolescents + screening pregnant women)		Cost per case prevented (undiscounted): US\$ 1.467 – 1.921 (infants) US\$ 428 – 646 (adolescents) US\$ 617 – 878 (combined)	Lower limit referring to undiscounted benefits, higher limit referring to discounted benefits Results more favorable with 20 and 30 year time horizon Adolescents program + screening pregnant women most cost-effective
Wiebe, 1997	Cost per life-year saved: CAN\$ 15.900 (infant immunization) CAN\$ 97.600 (10-year- olds) CAN\$ 184.800 (12-year- olds)		Cost per life-year saved: Dominant - CAN\$ 60.400 (infant immunization) Dominant - CAN\$ 309.800 (10-year-olds) CAN\$ 6.300 – 722.600 (12-year-olds)	Cost-effectiveness ratios all refer to discounted benefits Infant program consistently most cost-effective program
Krahn, 1998	Cost per life-year saved for Canadian program: US\$ 2.145 (school-based program – direct cost only) Dominant strategy (school-based program – direct and indirect cost) Cost per life-year saved for US program: US\$ 26.000 (school-based program – direct cost only)		Cost per life-year saved: dominant strategy – US\$ 90.000	Cost-effectiveness ratios all refer to discounted benefits

De tabel laat zien dat de in de 16 studies getrokken conclusies heel verschillend zijn: sommige studies concluderen dat algemene vaccinatiecampagnes kostenbesparend zouden kunnen worden georganiseerd, andere studies rapporteren juist extreem hoge kosten-effectiviteits-ratio's. Studies waarin meerdere vaccinatiestrategieën met elkaar worden vergeleken trekken verschillende conclusies omtrent de meest kosten-effectieve strategie: soms is dat de algehele vaccinatie van pasgeborenen, soms een op adolescenten gerichte strategie en soms combinaties van beide strategieën. De twee studies waarin vaccinatiecampagnes gericht op mannelijke homoseksuelen en intraveneuze druggebruikers worden geëvalueerd concluderen dat het waarschijnlijk mogelijk is om dit kosten-neutraal of zelfs kostenbesparend te doen.

Omdat de studies zo sterk verschillen is het belangrijk dat de invloed van de keuze van parameterwaarden op het eindresultaat van de studie zichtbaar gemaakt wordt. Alle studies besteden hieraan aandacht in min of meer uitgebreide sensitiviteitsanalyses. De volgende parameters worden het meest genoemd als belangrijke beïnvloeders van de uitkomsten van de studies:

1. De kosten van het vaccin
2. De gehanteerde discontovoet
3. De incidentie van hepatitis B
4. Het al dan niet meenemen van indirecte kosten en effecten
5. Het percentage infecties dat resulteert in een chronische besmetting met HBV
6. Het al dan niet disconteren van effecten
7. De veronderstelde levenslange kosten van hepatitis B besmetting, inclusief lange termijn gevolgen zoals levercirrose en leverkanker

Vanwege de enorme verschillen tussen studies is het in ieder geval niet mogelijk om conclusies die getrokken worden in een bepaalde setting rechtstreeks naar een andere setting te vertalen. Elke beleidsbeslissing die genomen moet worden omtrent het al dan niet invoeren van algemene vaccinatie tegen hepatitis B vereist een zorgvuldige studie waarin de lokale omstandigheden zo gedetailleerd mogelijk worden meegenomen. De geselecteerde studies hebben in het algemeen dan ook weinig praktische relevantie voor in Nederland te nemen beleidsbeslissingen.

Bijlage D De modellering van transmissie van het hepatitis B virus en effecten van vaccinatie

Een model voor de verspreiding van hepatitis B virus in een populatie met leeftijdsstructuur, sekse, en seksuele activiteitsklassen, zoals beschreven in Williams et al. is gebruikt om de mogelijke effecten van vaccinatie op de prevalentie en incidentie van HBV te onderzoeken (Williams et al., 1996).

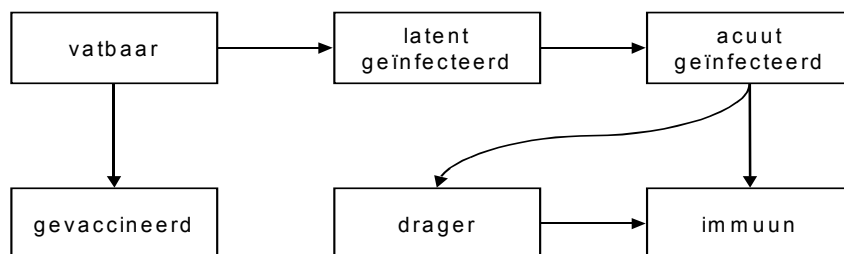
D.1. Model structuur

Hierbij geven wij een korte samenvatting van structuur en aannames van het gebruikte model. Voor verdere details verwijzen wij naar Williams et al. De modelpopulatie is gestructureerd naar sekse (man, vrouw), naar leeftijd (0 a 60), en seksuele activiteit (6 activiteitsklassen). De man:vrouw ratio is 1:1. De leeftijdsverdeling is uniform over het interval [0,60], d.w.z. er is aangenomen dat de mortaliteit 0 is tot de leeftijd van 60 jaar en daarna oneindig. Verder is aangenomen dat het aantal geboortes gelijk is aan de sterfte zodat de populatiegrootte constant is. Geboortes worden toegerekend aan de leeftijd van de moeders volgens een fertiliteitsverdeling. Individuen worden in een bepaalde klasse van seksuele activiteit geboren en blijven daar gedurende hun hele leven. De verdeling van de populatie over de seksuele activiteitsklassen is constant in de tijd. Er wordt aangenomen dat de seksuele mixing tussen activiteitsklassen proportioneel is (“proportionate mixing”), d.w.z. mixing op basis van toeval waarbij individuen volgens hun seksuele activiteit worden gewogen. Seksuele activiteit begint bij een leeftijd van 15 jaar, en voor elke activiteitsklasse is er een bepaald niveau van seksuele activiteit (= “rate of partner change”) per leeftijdsklasse. De seksuele activiteit in alle activiteitsklassen neemt toe tot de leeftijd van 25 jaar, en daarna weer af, alleen de absolute niveaus van seksuele activiteit verschillen per activiteitsklasse. In eerste instantie is het model ontworpen om een heteroseksuele populatie te beschrijven. Om het model ook voor de populatie van homoseksuele mannen toe te passen zijn een aantal modificaties nodig zoals beneden aangegeven.

De infectie kan worden overgedragen door seksueel contact of verticaal (van moeder naar pasgeboren kind). Dit betekent dat incidentie in het model beperkt blijft tot 0-jarigen en tot de

leeftijd vanaf 15 jaar. Tussen 0 en 15 jaar is de incidentie 0. Een geïnficeerd individu bevindt zich eerst in een latente toestand, waarin hij/zij nog niet infectieus is. Daarna ontwikkelt hij/zij een acute infectie, waarna hij of drager wordt of immuun (Figuur D.1). Als er vaccinatie is, kan een individu naar de gevaccineerde klasse overgaan.

De verspreiding van HBV onder homoseksuele mannen wordt in een onafhankelijk model beschreven, d.w.z. wij nemen aan dat er geen seksueel contact plaatsvindt tussen de hetero- en de homoseksuele populatie. Voor de homoseksuele populatie wordt aangenomen dat de populatie alleen uit mannen bestaat. Het voornaamste verschil met het model voor de heteroseksuele populatie betreft de parameterwaarden die de seksuele activiteit beschrijven. Omdat ook homoseksuele mannen al bij de geboorte drager van HBV kunnen worden beschrijft het model ook de instroom van geïnficeerden bij geboorte. De rate waarmee bij geboorte geïnficeerden binnenstromen in de homoseksuele populatie is gekoppeld aan de prevalentie in endemisch evenwicht voor de heteroseksuele populatie. Dit betekent, dat vaccinatie geen invloed heeft op de instroom van geïnficeerden bij geboorte.



Figuur D.1: Transmissieschema hepatitis B

Het oorspronkelijke model van Williams et al. is door ons op sommige punten aangepast om op bepaalde vraagstellingen in te kunnen gaan. De meest belangrijke aanpassing is de invoering van een beschrijving van immigratie in het model. Het oorspronkelijke model beschrijft een gesloten populatie. In de aangepaste versie vindt netto immigratie in de populatie plaats met een vaste per capita rate per jaar, een vaste leeftijdsverdeling, en met een gegeven prevalentie van dragers en immunen. Verder nemen wij aan dat immigranten

homogeen mengen met de residente populatie. De populatiegrootte wordt constant gehouden door een rescaling, waardoor de fracties in de verschillende subgroepen niet veranderen.

Een tweede aanpassing van het model is het gebruik van een leeftijdsafhankelijke kans op dragerschap na infectie met HBV. Hiervoor hebben wij gebruik gemaakt van een functie en parameterwaarden zoals beschreven in de literatuur (Edmunds et al., 1993).

Ook hebben wij de mogelijkheid dat het vaccin geen levenslange immuniteit biedt in het model meegenomen. Op basis van de aanname dat immuniteit na vaccinatie gemiddeld 50 jaar aanhoudt, hebben wij de rate van verlies van immuniteit (ψ) gezet op 0.02/jaar.

D.2. Gebruikte parameterwaarden

Wij geven nu aan welke parameterwaarden gebruikt zijn voor de simulaties beschreven in hoofdstuk D.3.

D.2.1. Leeftijdsafhankelijke fertiliteit

Het model gebruikt de jaarlijkse geboorte rate per vrouw voor 5-jaars leeftijdsklassen. Voor Nederland in 1996 (CBS, 1998) zijn deze rates weergegeven in Tabel D.1.

Tabel D.1: Leeftijdsafhankelijke fertiliteit.

Leeftijd	Levendgeborene / vrouw / jaar
15-19	0.0041
20-24	0.0332
25-29	0.0969
30-34	0.1197
35-39	0.0465
40-44	0.0066
45-49	0.0003

D.2.2. Seksueel gedrag heteroseksuele populatie

D.2.2.1 Aantallen partners in het laatste jaar en de laatste 5 jaar naar 5-jaars leeftijdsklassen

Voor de heteroseksuele populatie hebben wij de gegevens mogen gebruiken van de NISSO survey uit 1989 (van Zessen & Sandfort, 1991). Dit is een survey van 1001 personen in de leeftijd tussen 15 en 49 jaar, waarvan 979 voornamelijk heteroseksueel gedrag rapporteerden.

Op basis van de gegevens over aantallen partners in de laatste 5 jaar en aantallen partners in het laatste jaar schatten wij een snelheid van partner wisseling (“rate of partner change”) voor elk individu. Dan is voor elke 5-jaars leeftijdsklasse een gamma verdeling gefit door deze data (Anderson et al. 1991a; Williams et al. 1996).

D.2.2.2 Fracties van de populatie in activiteitsklassen 1-6

De indeling van de populatie in fracties die in de 6 seksuele activiteitsklassen vallen is arbitrair. Wij hebben de indeling die in Williams et al. is gebruikt overgenomen, teneinde onze resultaten met die van Williams et al. te kunnen vergelijken. De waarden die zij gebruikten zijn 0.273, 0.286, 0.303, 0.132, 0.005, en 0.001, voor de fracties in activiteitsklassen respectievelijk 1 tot 6. Op basis van deze indeling in klassen worden dan gemiddelde snelheden van partner wisseling per activiteits- en leeftijdsklasse berekend uit de gamma verdelingen die geschat zijn uit de data (zie D.2.2.1). In Tabel D.2a geven wij de rates die voor de Engelse populatie zijn geschat door Williams et al. Onze schattingen voor de heteroseksuele populatie in Nederland zijn weergegeven in Tabel D.2b.

Tabel D.2a: Schattingen voor de leeftijdsspecifieke “rates of partner change” voor de heteroseksuele populatie in UK (Williams et al., 1996).

leeftijd	seksuele activiteitsklasse						gemiddeld
	1	2	3	4	5	6	
15-19	0.035	0.295	1.155	3.514	8.589	12.549	0.963
20-24	0.036	0.305	1.193	3.631	8.875	12.967	0.995
25-29	0.026	0.221	0.865	2.631	6.431	9.397	0.721
30-34	0.026	0.221	0.865	2.631	6.431	9.397	0.721
35-39	0.026	0.221	0.865	2.631	6.431	9.397	0.721
40-44	0.026	0.221	0.865	2.631	6.431	9.397	0.721
45-49	0.019	0.157	0.616	1.874	4.581	6.693	0.514
50-54	0.014	0.116	0.456	1.388	3.391	4.955	0.380
55-59	0.014	0.116	0.456	1.388	3.391	4.955	0.380

Tabel D.2b: Schattingen voor de leeftijdsspecifieke “rates of partner change” voor de heteroseksuele populatie in Nederland (N=979) op basis van survey data uit 1989 in Nederland (van Zessen & Sandfort, 1991).

leeftijd	seksuele activiteitsklasse						gemiddeld
	1	2	3	4	5	6	
15-19	0.004	0.059	0.334	1.250	3.382	5.096	0.306
20-24	0.001	0.032	0.417	2.357	7.604	12.029	0.497
25-29	0.0	0.008	0.170	1.234	4.385	7.113	0.245
30-34	0.0	0.002	0.119	1.276	5.204	8.731	0.240
35-39	0.0	0.0	0.016	0.438	2.391	4.291	0.079
40-44	0.0	0.0	0.013	0.516	3.140	5.773	0.094
45-59	0.0	0.0	0.009	0.253	1.223	2.272	0.035

D.2.3 Seksueel gedrag homoseksuele mannen

Voor de homoseksuele populatie in Nederland waren geen gegevens beschikbaar uit een representatieve steekproef van homoseksuele mannen. Wel zijn er gegevens uit twee cohortstudies bij homoseksuele mannen in Amsterdam (o.a. De Wit et al., 1993; Griensven et al., 1997; Johnston et al., 1999). Na een voorlopige analyse van de data uit de Amsterdamse cohort studies besloten wij om voor dit rapport te werken met de schattingen die in het artikel van Williams et al. voor Engeland zijn gemaakt (zie Tabel D.2c). De redenen waren dat het niet mogelijk bleek om met de methodes die door Williams et al. gebruikt waren tot een goede schatting te komen op basis van de cohort data, ten eerste omdat de data structuur daarvoor niet geschikt is, en ten tweede omdat de methode van Williams et al. voor zeer hoge snelheden van partner wisseling niet zo geschikt is. Ook is te vermoeden dat de mannen die deelnemen aan de cohortstudies gemiddeld uit de hoog actieve klassen komen en dat gebruik van deze gegevens dus tot een overschatting van de gezochte parameters zal leiden.

Wij besloten om de rates van partner wisseling voor de homoseksuele populatie als volgt te bepalen: Voor elke leeftijds- en activiteitsklasse berekenden wij de ratio van de rates van Nederland en van Engeland voor de heteroseksuele populatie (uit Tabel D.2a en D.2b). Vervolgens multipliceerden wij de parameters voor de Engelse homoseksuele populatie (Tabel D.2c) met deze ratio's. Het resultaat is aangegeven in Tabel D.2d. Deze rates zijn dus niet gebaseerd op data voor homoseksuele mannen in Nederland en zijn in die zin dan ook hypothetisch. Ons argument voor deze procedure is dat zij gebaseerd is op data die gedragspatronen van homoseksuele mannen beschrijft voor een representatieve survey uit een populatie in West Europa en dat de gebruikte parameter waarden in dezelfde relatie staan tot de Engelse data als voor de heteroseksuele populatie.

Tabel D.2c: Schattingen voor de leeftijdsspecifieke “rates of partner change” voor de homoseksuele populatie in UK (Williams et al., 1996).

leeftijd	seksuele activiteitsklasse						gemiddeld
	1	2	3	4	5	6	
15-19	0.045	0.434	1.285	2.547	4.725	7.819	0.542
20-24	0.21	2.034	6.029	11.951	22.168	36.686	2.542
25-29	0.21	2.034	6.029	11.951	22.168	36.686	2.542
30-34	0.234	2.263	6.708	13.297	24.663	40.815	2.828
35-39	0.234	2.263	6.708	13.297	24.663	40.815	2.828
40-44	0.212	2.058	6.1	12.091	22.427	37.115	2.571
45-49	0.212	2.058	6.1	12.091	22.427	37.115	2.571
50-54	0.046	0.443	1.313	2.603	4.828	7.991	0.554
55-59	0.046	0.443	1.313	2.603	4.828	7.991	0.554

Tabel D.2d: Parameterwaarden voor de leeftijdsspecifieke “rates of partner change” voor homoseksuele mannen in Nederland berekend zoals beschreven in de tekst.

leeftijd	seksuele activiteitsklasse						gemiddeld
	1	2	3	4	5	6	
15-19	0.005	0.086	0.371	0.906	1.861	3.175	0.155
20-24	0.003	0.214	2.109	7.757	18.993	34.032	1.030
25-29	0.000	0.069	1.183	5.604	15.116	27.768	0.688
30-34	0.000	0.022	0.923	6.448	19.957	37.922	0.747
35-39	0.000	0.000	0.125	2.216	9.171	18.638	0.259
40-44	0.000	0.000	0.091	2.373	10.949	22.800	0.286
45-49	0.000	0.000	0.094	1.635	5.990	12.597	0.182
50-54	0.000	0.000	0.027	0.475	1.742	3.663	0.053
55-59	0.000	0.000	0.027	0.475	1.742	3.663	0.053

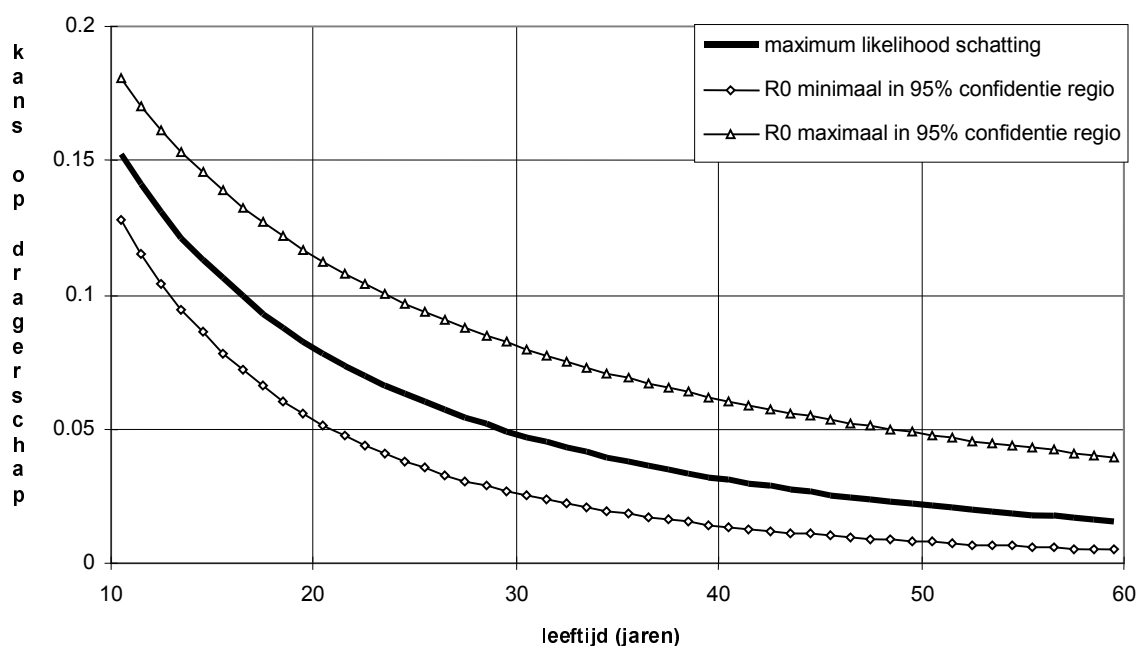
Voor alle simulaties in D.3. behalve de sensitiviteitsanalyse in D.3.2.1. is gebruik gemaakt voor de schattingen uit Tabellen D.2b en D.2d. De schattingen op basis van de Engelse gegevens (Tabellen D.2a en D.2c) zijn gebruikt voor een sensitiviteitsanalyse in D.3.2.1.

D.2.3. Transmissie en kans op dragerschap

Voor de transmissie kansen per contact en de parameters die het verdere verloop van de infectie bepalen hebben wij de parameters gebruikt zoals die zijn aangegeven in Williams et al. met een uitzondering, namelijk de kans om na infectie drager van HBV te worden. In tegenstelling tot Williams et al., die een vaste kans van 10% op dragerschap na infectie via seksueel contact hanteren, hebben wij gekozen om deze kans leeftijdsafhankelijk aan te nemen. In Edmunds et al. wordt voorgesteld om deze kans te beschrijven met een functie

$$p(x) = \exp(-a_1 x^{a_2})$$

met constanten $a_1 > 0$ en $a_2 > 0$ (Edmunds et al., 1993). De waarden van deze parameters zijn door Edmunds et al. met de maximum likelihood methode geschat op $a_1 = 0.645$ en $a_2 = 0.455$ op basis van 21 verschillende studies waarin de ratio van het aantal dragers en het aantal geïnfecteerden bekend was (zie Figuur D.2). De kans op dragerschap is ongeveer 0.1 op de leeftijd waarop de seksuele activiteit begint en neemt dan met toenemende leeftijd af. Als onder- en bovenschattingen zijn in Figuur D.2 ook aangegeven voor welke parametercombinaties binnen de 95% confidentieregio het basisreproductie getal R_0 voor de heteroseksuele populatie minimaal respectievelijk maximaal is (zie ook D.3.2.2). De kans op dragerschap na verticale infectie wordt door Edmunds et al. geschat op 88.5%.



Figuur D.2: De leeftijdsafhankelijke kans op dragerschap na infectie

D.2.4. Immigratie

Wij nemen een per capita netto immigratie rate aan van 0.004/jaar. Dit betekent een immigratie van 51600 personen per jaar in een populatie van 12.9 miljoen (Nederlandse bevolking van <60 jaar). Hierbij is geen rekening gehouden met de instroom van asielzoekers. De redenen zijn dat asielzoekers weinig met de algemene populatie mengen, en

dat zij als zij zijn toegelaten, alsnog als immigranten geregistreerd worden. De prevalentie van hepatitis B dragerschap en immunen is op verschillende manieren geschat (zie 1.4). De schattingen voor prevalentie van dragers bij immigranten liggen in een range van 1%-6%.

De bovenschatting is gemaakt als volgt: Wij schatten de fractie immigranten die uit landen met lage, midden, of hoge endemische prevalentie van HBV komen als respectievelijk 0.127, 0.677, en 0.196 (zie hoofdstuk 1.4). Verder gaan we ervan uit dat 1% van immigranten uit een laag endemisch land drager is van HBV, 5% van immigranten uit midden endemische landen en 14% van immigranten uit hoog endemische landen drager zijn. Dit zijn gemiddeldes uit de prevalentie range die volgens definitie hoort bij lage, midden, een hoge endemiciteit. Wij nemen ook aan dat 4% immigranten uit laag endemische landen immuun zijn en geen dragers, dit geldt ook voor 35% van immigranten uit midden endemische landen en 66% immigranten uit hoog endemische landen (Tabel D.3) (van Damme et al., 1997; CBS, 1999). In totaal betekent dit een immigratie van tussen 4 en 25 HBV dragers per 100.000 van de bevolking. De leeftijdsverdeling van immigranten in de door het model gebruikte leeftijdsrange is aangegeven in Tabel D.4 (CBS, 1999).

Tabel D.3: Voor de hoge epidemiologische variant van het model gebruikte schattingen voor de HBV prevalentie bij immigranten.

Prevalentie van HBV	Fractie immigranten	Dragers (%)	Immuun (%)
Laag	0.127	1	4
Midden	0.677	5	35
Hoog	0.196	14	66

Tabel D.4: In het model gebruikte leeftijdsverdeling van immigranten in de leeftijdsklasse 0-60 jaar.

leeftijd	fractie
0-4	0.074
5-9	0.069
10-14	0.058
15-19	0.090
20-24	0.152
25-29	0.177
30-34	0.142
35-39	0.096
40-44	0.060
45-49	0.037
50-54	0.028
55-59	0.018

D.2.5 Populatiegrootte

Als het nodig was om met absolute populatie aantallen te rekenen gebruikten gingen wij uit van een populatie grootte van 12.9 miljoen personen tussen 0 en 60 jaar in Nederland. Verder namen wij aan dat 2% van de totale bevolking homoseksuele mannen zijn (Hubert et al., 1998).

D.3. Simulatieresultaten

Op basis van de in hoofdstuk D.2 beschreven parameterwaarden berekent het model prevalentie en jaarlijkse incidentie van HBV. Ook wordt het basis reproductie getal R_0 berekend, zowel voor de heteroseksuele als voor de homoseksuele populatie. Deze grootheid geeft aan hoeveel secundaire infecties een geïnfecteerd individu gedurende zijn hele infectieuze periode in een geheel vatbare populatie produceert. Als $R_0 > 1$ is kan de infectieziekte zich in de populatie handhaven zonder import van nieuwe gevallen, met andere woorden er bestaat dan een doorgaande circulatie van het virus in deze populatie. Als $R_0 < 1$ is, zou de infectieziekte op den duur uitsterven als er geen import van buiten de populatie plaatsvindt. De wetenschap of R_0 groter of kleiner 1 is in een populatie is dus van groot belang voor het beoordelen van het effect van preventie maatregelen (Anderson & May, 1991b). Omdat de formule voor R_0 in het artikel van Williams et al. niet correct was, hebben wij deze opnieuw afgeleid volgens methoden van Heesterbeek (Heesterbeek, 1992).

D.3.1 De situatie voor vaccinatie: endemisch evenwicht in een lage en een hoge variant

Als uitgangspunt kozen wij voor een situatie waarin alleen screening van zwangere vrouwen is geïmplementeerd. Wij namen aan dat 87% van alle geïnfecteerde zwangere vrouwen door de screening wordt opgespoord ($M=0.87$) en dat vervolgens 90% van hun baby's effectief geïmmuniseerd wordt ($N=0.9$). Op basis van deze parameterwaarden kan dan het endemisch evenwicht worden berekend, en daarmee de fracties van de populatie in de verschillende toestanden van infectie. Wij hebben dit in eerste instantie gedaan voor twee prevalenties van dragerschap onder immigranten: in de lage variant namen wij aan dat 1% van alle immigranten hepatitis B drager is en 5% immuun, in de hoge variant dat 6% drager is en 37% immuun (zie 1.4). Wij beschouwen de lage variant als een onderschatting en de hoge variant

als een overschatting van de situatie in Nederland. Als middenvariant kozen wij verder een simulatie op basis van een prevalentie van 1.7% dragers en 11.9% immunen bij immigranten, omdat de prevalentie van dragers in de algemene bevolking voor deze middenvariant dan uitkomt op de puntschatting voor de prevalentie in de algemene bevolking in Nederland (0.2%) zoals gemeten in het PIENTER project (Veldhuijzen et al., 1999).

Resultaten lage epidemiologische variant:

Voor de heteroseksuele populatie berekenen wij R_0 als 0.53, en voor de homoseksuele populatie als 2.66. Dit betekent dat in de heteroseksuele populatie de endemische prevalentie van HBV door immigratie in stand wordt gehouden. Zonder immigratie zou de prevalentie naar 0 gaan. In de homoseksuele populatie kan het virus circuleren zonder immigratie van buiten. In Tabel D.5a zijn de resultaten over prevalentie en incidentie weergegeven.

Tabel D.5a: Prevalentie en incidentie in endemisch evenwicht voor de lage variant.

	Heteroseksuele populatie	Homoseksuele mannen	Totale populatie
Dragers (%)	0.116	0.405	0.12
Immuun (%)	0.906	6.4	1.02
Jaarlijkse incidentie (per 100.000)	3.25	178.3	6.75
R_0	0.53	2.66	- ^a
# nieuwe infecties	411	460	871

^a Omdat in het model de heteroseksuele en de homoseksuele populatie elkaar niet beïnvloeden heeft het geen zin om een R_0 voor de populatie als geheel te berekenen.

In absolute aantallen betekent dit voor een populatie van 12.9 miljoen: jaarlijks komen netto 516 nieuwe dragers door immigratie binnen; er zijn 411 nieuwe infecties in de heteroseksuele populatie en 460 nieuwe infecties bij homoseksuele mannen. De 871 nieuwe infecties in Nederland zullen 56 nieuwe dragers tot gevolg hebben (uitgaand van een kans op dragerschap volgens de maximum likelihood schatting in D.2.3). Dit is 9.8% van alle nieuwe dragers (door immigratie en infectie) in de populatie. Deze fractie kan door algemene vaccinatie voorkomen worden.

Resultaten hoge epidemiologische variant:

R_0 verandert niet ten opzichte van de lage epidemiologische variant. Dit betekent weer dat in de heteroseksuele populatie de endemische prevalentie van HBV door immigratie in stand wordt gehouden. In de homoseksuele populatie kan het virus circuleren zonder immigratie van buiten. In Tabel D.5b zijn de resultaten over prevalentie en incidentie weergegeven.

Tabel D.5b: Prevalentie en incidentie in endemisch evenwicht voor de hoge variant.

	Heteroseksuele populatie	Homoseksuele mannen	Totale populatie
Dragers (%)	0.66	0.91	0.67
Immuun (%)	5.97	10.67	6.06
Jaarlijkse incidentie (per 100.000)	15.73	180.6	19.03
R_0	0.53	2.66	- ^a
# nieuwe infecties	1989	466	2455

^a Omdat in het model de heteroseksuele en de homoseksuele populatie elkaar niet beïnvloeden heeft het geen zin om een R_0 voor de populatie als geheel te berekenen.

In absolute aantallen betekent dit voor een populatie van 12.9 miljoen: jaarlijks komen netto 3096 nieuwe dragers door immigratie binnen; er zijn 1989 nieuwe infecties in de heteroseksuele populatie en 466 nieuwe infecties bij homoseksuele mannen. De 2455 nieuwe infecties in Nederland zullen 169 nieuwe dragers tot gevolg hebben (uitgaand van een kans op dragerschap volgens de maximum likelihood schatting in D.2.3). Dit is 5.2% van alle nieuwe dragers (door immigratie of infectie) in de populatie. Deze fractie kan door algemene vaccinatie voorkomen worden.

Resultaten midden epidemiologische variant:

R_0 verandert niet ten opzichte van de andere twee varianten. Dit betekent weer dat in de heteroseksuele populatie de endemische prevalentie van HBV door immigratie in stand wordt gehouden en in de homoseksuele populatie het virus kan circuleren zonder immigratie van buiten. In Tabel D.5c zijn de resultaten over prevalentie en incidentie weergegeven.

Tabel D.5c: Prevalentie en incidentie in endemisch evenwicht voor de midden variant.

	Heteroseksuele populatie	Homoseksuele mannen	Totale populatie
Dragers (%)	0.195	0.48	0.2
Immuun (%)	1.98	7.3	2.08
Jaarlijkse incidentie (per 100.000)	5.3	177.8	8.76
R_0	0.53	2.66	- ^a
# nieuwe infecties	671	459	1129

^a Omdat in het model de heteroseksuele en de homoseksuele populatie elkaar niet beïnvloeden heeft het geen zin om een R_0 voor de populatie als geheel te berekenen.

In absolute aantallen betekent dit voor een populatie van 12.9 miljoen: jaarlijks komen netto 877 nieuwe dragers door immigratie binnen; er zijn 671 nieuwe infecties in de heteroseksuele populatie en 459 nieuwe infecties bij homoseksuele mannen. De 1129 nieuwe infecties in

Nederland zullen 69 nieuwe dragers tot gevolg hebben (uitgaand van een kans op dragerschap volgens de maximum likelihood schatting in D.2.3). Dit is 7.3% van alle nieuwe dragers (door immigratie of infectie) in de populatie. Deze fractie kan door algemene vaccinatie voorkomen worden.

D.3.2 Sensitiviteitsanalyse

Er is een tweetal sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, één met betrekking tot de parameters voor seksueel gedrag en één met betrekking tot de leeftijdsafhankelijke kans op dragerschap. Deze input parameters bleken in eerdere simulaties de grootste invloed te hebben op de uitkomsten.

D.3.2.1 Seksueel gedragsparameters

De grootste onzekerheid ligt in de schattingen voor de snelheid van partner wisseling. Niet alleen in de gegevens zelf ligt een onzekerheid op grond van de onbetrouwbaarheid van seks survey data in het algemeen, de omvang van de steekproef in de Nederlandse survey was relatief klein (979 heteroseksuele respondenten). Dit betekent dat het aantal respondenten per leeftijdsklasse klein is, met als gevolg een onzekere schatting van de parameters. Ook kan een steekproef van deze omvang wel het seksueel gedrag van de meerderheid van de bevolking goed weergeven, kleine groepen zoals hoog actieve “core groepen” zullen nauwelijks vertegenwoordigd zijn. Dit heeft tot gevolg dat de schattingen die gemaakt worden op basis van deze survey waarschijnlijk een onderschatting zijn van de werkelijke rate of partner change in de heteroseksuele Nederlandse bevolking. Voor homoseksuele mannen was geen representatieve steekproef beschikbaar (in de seks survey voor de algemene Nederlandse bevolking werden maar 17 homoseksuele mannen ondervraagd). Omdat de schattingen uit Engeland gebaseerd zijn op een steekproef van 18876 respondenten verwachten wij dat deze schattingen veel betrouwbaarder zijn (Johnson et al. 1994).

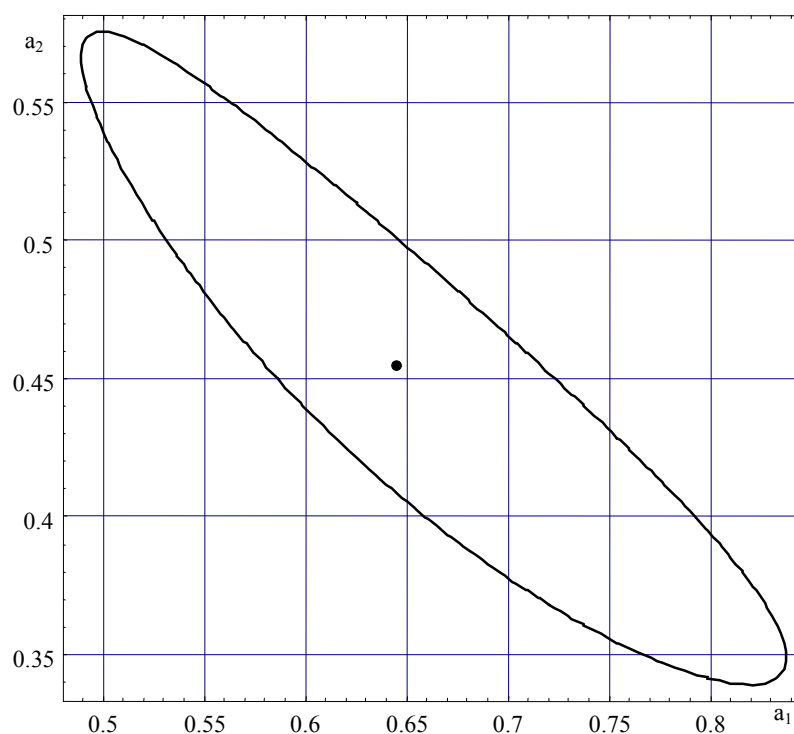
Uitgaand van de midden epidemiologische variant (op basis van een prevalentie van dragers bij immigranten van 1.7%) berekenden wij het endemisch evenwicht op basis van de Engelse parameters voor seksueel gedrag (Tabellen D.2a en D.2c). De resultaten zijn samengevat in Tabel D.6a. Het aantal nieuwe dragers per jaar na een incidentie infectie komt in dit scenario op 334.

Tabel D.6a: Sensitiviteitsanalyse voor de seksueel gedragsparameters.

	Heteroseksuele populatie	Homoseksuele mannen	Totale populatie
Dragers (%)	0.27	1.1	0.29
Immuun (%)	3.5	21.1	3.85
Jaarlijkse incidentie (per 100.000)	36.4	711.9	49.9
R_0	0.79	2.92	-
# nieuwe infecties	4598	1837	6435

D.3.2.2 Leeftijdsafhankelijke kans op dragerschap

De reden om de sensitiviteitsanalyse voor de parameters a_1 en a_2 uit te voeren was een eerdere constatering dat de R_0 in het model sterk beïnvloed wordt door de kans op dragerschap na infectie.



Figuur D.3: De 95% confidentie regio voor de schatting van de parameters a_1 en a_2 en de puntschatting van Edmunds et al.

Voor de puntschatting voor de parameters a_1 en a_2 in de formule aangegeven in D.2.3 berekenden wij de 95% confidentie regio (Figuur D.3). Verder berekenden wij waar op de rand van deze regio R_0 voor de heteroseksuele populatie zijn maximale waarde aanneemt (a_1

= 0.724 en $a_2 = 0.366$). Met deze waarden voor a_1 en a_2 is de R_0 voor de heteroseksuele populatie 0.70 en voor de homoseksuele populatie $R_0 = 3.59$. In Tabel D.6b zijn de resultaten samengevat, die berekend zijn op basis de immigratie parameters uit de midden epidemiologische variant (1.7% van alle immigranten is drager van hepatitis B). De immigratie heeft trouwens geen invloed op de waarde van R_0 .

Tabel D.6b: Sensitiviteitsanalyse voor de kans op dragerschap na infectie.

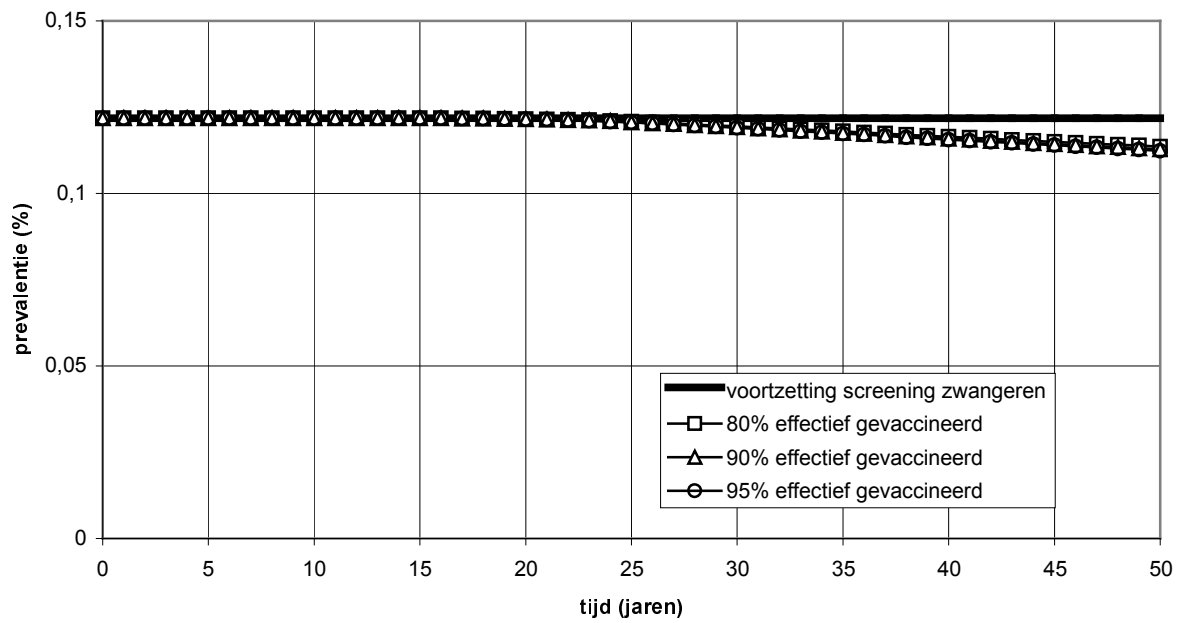
	Heteroseksuele populatie	Homoseksuele mannen	Totale populatie
Dragers (%)	0.21	0.77	0.23
Immuun (%)	2.09	8.67	2.22
Jaarlijkse incidentie (per 100.000)	7.3	221	11.6
R_0	0.70	3.59	-
# nieuwe infecties	927	570	1497

D.3.3. Vaccinatie

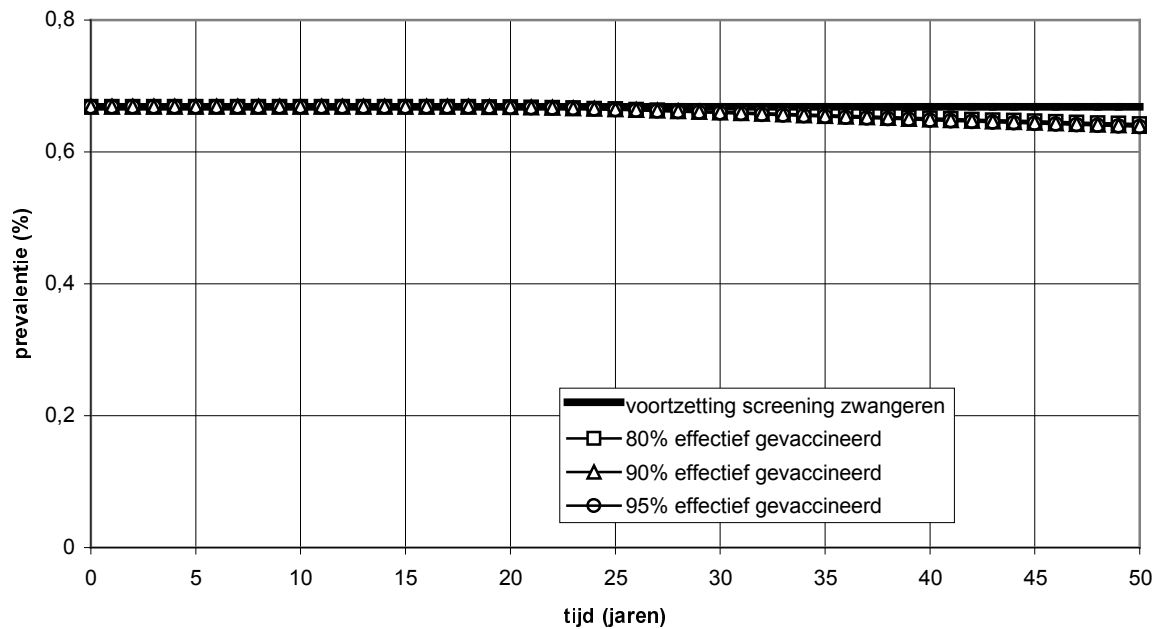
Wij voeren nu in de modelpopulatie algemene vaccinatie van pasgeborenen in. In het model beschrijft de parameter Q de fractie van alle pasgeborenen die effectief geïmmuniseerd wordt door algemene vaccinatie. Deze parameter is dus een product van de vaccinatie coverage en de vaccin efficacy (na 3 doses vaccin). Voor verschillende waarden van Q (0.8, 0.9, 0.95) onderzochten wij het effect van vaccinatie op de prevalentie van dragers en de incidentie van nieuwe infecties in de 50 jaar na invoering van het vaccinatie programma.

D.3.3.1 Effect op prevalentie van dragers

Zoals te zien in Figuur D.4 duurt het ongeveer 20 jaar na invoering van vaccinatie voordat er een effect op de prevalentie van dragers te zien is. Na 50 jaar vaccinatie is de prevalentie van dragers verminderd met ongeveer 7.5% in de lage variant en met ongeveer 4.5% in de hoge variant. De reden voor dit relatief kleine effect is dat de prevalentie van dragers voornamelijk bepaald wordt door de immigratie van nieuwe dragers in de populatie, en deze wordt door vaccinatie niet beïnvloed.



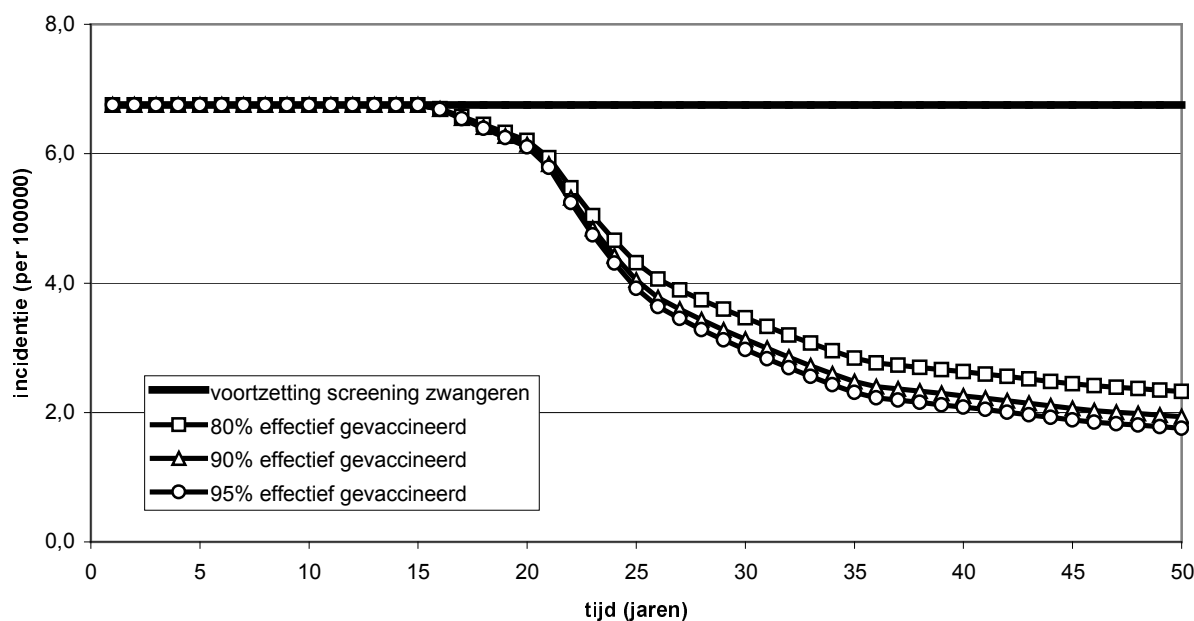
*Figuur D.4a: Effect van vaccinatie op prevalentie van dragers
(uitgangssituatie lage epidemiologische variant)*



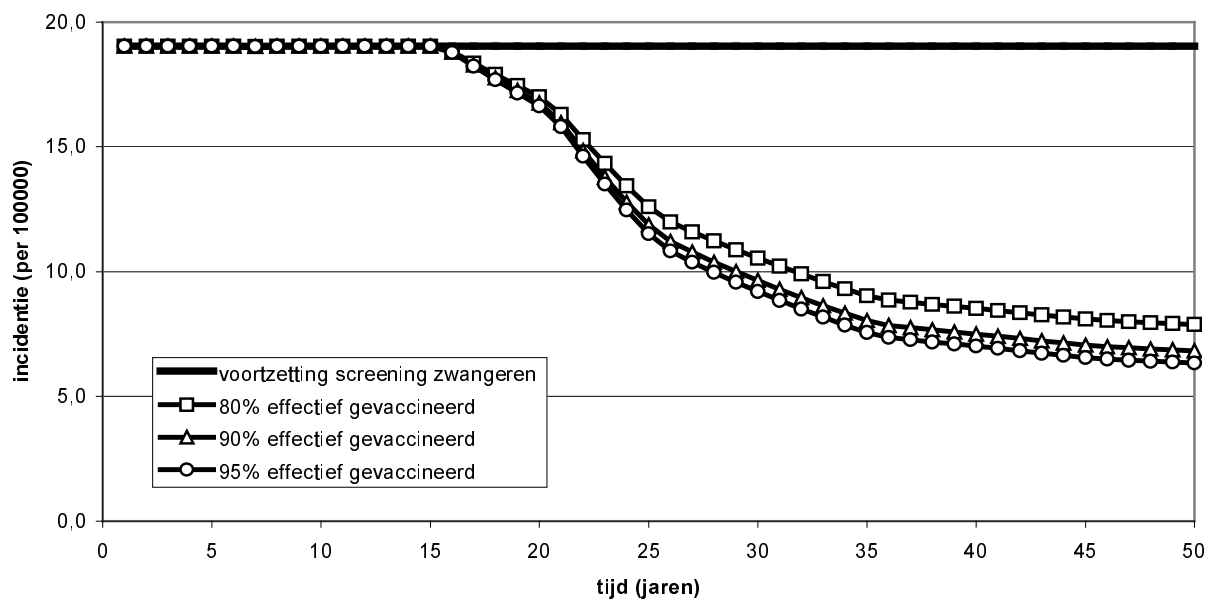
*Figuur D.4b: Effect van vaccinatie op prevalentie van dragers
(uitgangssituatie hoge epidemiologische variant)*

D.3.3.2 Effect op jaarlijkse incidentie van nieuwe infecties

In Figuur D.5 ziet men het effect van vaccinatie op de jaarlijkse incidentie van nieuwe infecties. Voor de lage variant vermindert de incidentie na 50 jaar algemene vaccinatie van 6.8 naar 1.8 per 100.000 als 95% van alle pasgeborenen geïmmuniseerd wordt. In de hoge variant treedt een reductie op van 19.0 naar ongeveer 6.3 per 100.000 als 95% van alle pasgeborenen geïmmuniseerd wordt. Dit is een vermindering met ongeveer 74% in de lage variant en met 67% in de hoge variant. In de leeftijdsverdeling van nieuwe infecties ziet men met vaccinatie een verschuiving van de incidentie naar oudere leeftijdsklassen, en er is een lichte toename van het percentage infecties door verticale transmissie. Dat laatste is in alle gevallen echter beneden 3%. De verschuiving naar oudere leeftijdsklassen heeft te maken met de aanname dat de immuniteit na vaccinatie niet levenslang is, en gevaccineerden met toenemende leeftijd weer vatbaar worden voor een nieuwe infectie.



Figuur D.5.a: Effect van vaccinatie op incidentie (uitgangssituatie lage epidemiologische variant)



Figuur D.5b: Effect van vaccinatie op incidentie (uitgangssituatie hoge epidemiologische variant)

Samenvattend concluderen wij dat het effect van vaccinatie op de prevalentie van HBV dragerschap klein is, en daarmee ook het effect op preventie van lange termijn complicaties van HBV dragerschap zoals levercirrose en lever carcinoom. Dit betekent ook dat de infectiedruk niet sterk zal verminderen, d.w.z. dat alhoewel het aantal vatbare individuen daalt, de blootstelling van een vatbaar individu aan het virus niet sterk zal verminderen door invoering van vaccinatie (onder de aanname dat de prevalentie onder immigranten op het huidige niveau blijft). Het effect van vaccinatie op incidentie is groter, omdat de transmissie van infectie binnen Nederland door vaccinatie voorkomen kan worden. Maar de indirecte effecten van vaccinatie zijn klein, omdat transmissie binnen Nederland een kleine rol speelt voor het bepalen van de infectiedruk.

D.4. Discussie

Samenvattend lijkt het aannemelijk dat de situatie in Nederland als volgt is: in de heteroseksuele populatie is R_0 kleiner dan 1, in de homoseksuele populatie groter dan 1. Er is een jaarlijkse incidentie van tussen de 6 en 19 per 100.000 door seksuele of verticale

transmissie. Dit betekent dat er tussen de 56 en 169 nieuwe dragers van hepatitis B per jaar door infectie binnen Nederland ontstaan. Tegelijkertijd vindt er immigratie van HBV dragers plaats met een rate van tussen de 4 en 25 per 100.000 per jaar. Dit betekent dat een fractie van minder dan 10% van alle dragers kan worden voorkomen door vaccinatie in Nederland.

Om in te kunnen schatten hoe betrouwbaar onze conclusies zijn, is het nodig om de epidemiologische gegevens voor Nederland zoals die beschreven zijn in hoofdstuk 1 te vergelijken met de resultaten die het model genereert voor de situatie vóór vaccinatie. De incidentie in Nederland wordt geschat op 4.7 per 100.000 per jaar, of ongeveer 750 nieuwe infecties per jaar (zie 1.2.1). Bij de schatting van 4.7 per 100.000 is geen rekening gehouden met onderdiagnose en onderrapportage, en het is dus aannemelijk dat dit een onderschatting van de incidentie in Nederland is. Dit getal ligt dan ook iets lager dan de incidentie die in de lage epidemiologische variant van ons model wordt berekend voor het endemisch evenwicht. De schattingen uit de PIENTER studie voor de prevalentie van dragers (0.2%) en de prevalentie van antiHBc positieven (2.1%) in de algemene bevolking in Nederland (Marrewijk et al., 1999; Veldhuijzen et al. 1999) liggen binnen range die door onze lage en hoge epidemiologische varianten wordt afgedekt. Onze middenvariant is zo gekozen dat de prevalentie van dragers in het model overeenkomt met die in de PIENTER studie gemeten prevalentie (0.2%). De voor de middenvariant berekende jaarlijkse incidentie van 8.8 per 100.000 zou kunnen wijzen op een onderrapportage van ongeveer 50% .

Bij de zwangeren screening is gevonden dat 88% van alle HBV dragers van etnische afkomst is (zie 1.2.1). Dit bevestigt de in ons model gevonden invloed van immigratie van dragers op de prevalentie van dragerschap in de populatie. Wij signaleren hierna een aantal redenen, waarom er voorzichtig moet worden omgegaan met kwantitatieve uitspraken op basis van ons model.

D.4.1 Risicogroepen en transmissieroutes

Het model beschrijft alleen transmissie via seksueel contact en verticale transmissie van moeder naar pasgeboren kind. Het beschrijft geen horizontale transmissie (b.v. als gevolg van contact binnen gezinnen), of infectie van reizigers naar hoog endemische gebieden. Ook worden andere risicogroepen zoals injecterende drugs gebruikers niet expliciet in het model beschreven. Daardoor zouden de prevalenties en incidenties die het model genereert een onderschatting kunnen zijn. In voorlopige resultaten uit het BRON onderzoek (zie 1.2.3) is

gevonden, dat ongeveer de helft van alle nieuwe infecties wordt overgebracht door seksueel contact.

D.4.2 R_0 en kleine core groepen

De model structuur wat betreft seksueel gedrag is in vele aspecten een abstractie van de werkelijkheid met een aantal willekeurige keuzes die de resultaten beïnvloeden. Een van deze keuzes is de indeling van de populatie in 6 activiteitsklassen. De fracties van de populatie in elk van deze klassen kunnen vrij gekozen worden, en de parameter waarden worden dan geschat op basis van deze keuze. Een indeling in 6 klassen is relatief grof en leidt tot een waarde van R_0 die kleiner is dan 1 voor de heteroseksuele populatie. Dit sluit niet uit dat er kleine groepen zijn in de heteroseksuele bevolking waarin R_0 groter dan 1 is en waar circulatie van het virus door kan gaan. Maar de structuur van het model is niet fijn genoeg om groepen van deze omvang mee te nemen. De groep met het hoogste niveau van seksuele activiteit in het model omvat 0.1% van de populatie. Hierbij gaat het om ongeveer 10.000 seksueel actieve personen tussen 15 en 60 jaar in Nederland. Door een indeling in meer dan 6 verschillende klassen te kiezen zouden nauwkeurigere modelresultaten verwacht kunnen worden, maar er zouden dan ook grotere data sets nodig zijn om de bijbehorende parameters te schatten.

D.4.3 Onzekerheid in seksueel gedragsparameters

Naast de in een model altijd aanwezige abstractie zijn er ook problemen met de data waarop de parameterschattingen gebaseerd zijn. Een probleem is dat in Nederland nauwelijks representatieve gegevens over seksueel gedrag aanwezig zijn. De enige grotere survey is uitgevoerd door het NISSO in 1989 met 1001 respondenten. Dat aantal is duidelijk veel te klein om (a) een voldoende grote steekproef van homoseksuele mannen te omvatten, en (b) voldoende respondenten uit groepen met een hoge seksuele activiteit te omvatten. Er zijn wel data verzameld over seksueel gedrag bij homoseksuele mannen in Amsterdam in twee cohortstudies (o.a. De Wit et al., 1993; Griensven et al., 1997; Johnston et al., 1999). Het is aannemelijk, dat in deze cohorten hoogactieve mannen oververtegenwoordigd zijn. Een ander probleem is dat de methode om snelheid van partnerwisseling te schatten vrij simplistisch is en uitgaat van de aanname dat deze rates constant zijn in de tijd over tijdsintervallen van minstens 5 jaar. Verder is ervoor gekozen om een gamma verdeling te fitten op de data per leeftijdsklasse, een in sommige aspecten arbitraire keuze.

D.4.4 Seksueel gedrag van immigranten

In het model zoals het nu geïmplementeerd is, wordt aangenomen dat het seksuele gedrag van immigranten niet verschilt van het gedrag van de residentie populatie. Er zijn echter aanwijzingen dat immigranten hogere partnerwisselings-rates hebben dan de gemiddelde residentie populatie (Gras et al., 1999). Als dit geldt in het algemeen (tot nu toe zijn alleen bepaalde etnische groepen in Amsterdam Zuidoost onderzocht), zou de incidentie van nieuwe infecties in Nederland hoger kunnen zijn dan nu berekend door het model. Ook zou binnen bepaalde groepen van immigranten R_0 boven 1 kunnen liggen. Aan de andere kant wordt in het model aangenomen dat immigranten homogeen mengen met de residentie populatie. Dit is vrijwel zeker niet het geval; waarschijnlijk hebben immigranten meer contact onderling dan met de autochtone bevolking. De aanname van homogene menging kan daarom oorzaak zijn van een overschatting van de prevalentie en incidentie door het model.

D.4.5 Sensitiviteitsanalyses

Wij presenteren hier sensitiviteitsanalyses m.b.t. de parameters voor seksueel gedrag en m.b.t. de leeftijdsafhankelijke kans op dragerschap na infectie. Deze twee sets van input parameters bleken in eerdere simulaties de grootste invloed te hebben op R_0 en de dynamica van infectieverspreiding. In de eerste sensitiviteitsanalyse is te zien dat de parameters voor seksueel gedrag een grote invloed hebben op de resultaten (Tabel D.6a). Door een toename van R_0 voor zowel de heteroseksuele als de homoseksuele populatie komt de incidentie veel hoger te liggen. De prevalentie van dragers ligt nog steeds binnen het confidentieinterval van de in PIENTER gemeten prevalentie, maar de incidentie zou nu wijzen op een onderrapportage van ongeveer 90%. In de tweede sensitiviteitsanalyse kozen wij de leeftijdsafhankelijke kans op dragerschap zo dat R_0 binnen de confidentie regio maximaal was. Het effect op prevalentie en incidentie is kleiner dan in de eerste sensitiviteitsanalyse (Tabel D.6b). Voor beide sensitiviteitsanalyses geldt dat de R_0 voor de heteroseksuele populatie beneden 1 blijft, wat bepalend is voor de grote invloed van immigratie op de prevalentie van dragers in de populatie. De resultaten uit de sensitiviteitsanalyses ondersteunen ons vertrouwen dat de realiteit in Nederland ergens tussen onze lage en onze hoge epidemiologische variant ligt en dat het model de dynamica van hepatitis B transmissie in Nederland kwalitatief goed kan beschrijven.

D.5. Eindconclusies

De belangrijkste conclusies uit dit hoofdstuk zijn:

In Nederland circuleert HBV alleen binnen risicogroepen zoals homoseksuele mannen en zeer kleine groepen van seksueel zeer actieve heteroseksuelen. In het grootste deel van de algemene heteroseksuele populatie kan geen zelfstandige circulatie van het virus plaatsvinden (zonder import van nieuwe infecties zou het virus uitsterven).

Dit heeft tot gevolg dat de prevalentie van HBV dragers in de heteroseksuele populatie voornamelijk bepaald wordt door immigratie van dragers uit hoog endemische landen en/of transmissie in deze landen. In de homoseksuele populatie daarentegen speelt import van nieuwe infecties een ondergeschikte rol.

Pas 15-20 jaar na invoering van universele vaccinatie van pasgeborenen zijn de eerste effecten op de prevalentie en incidentie te verwachten.

Universele vaccinatie kan de incidentie van nieuwe infecties in Nederland substantieel verminderen, maar de prevalentie van HBV dragerschap zal niet sterk verminderen zolang de prevalentie in de hoog endemische herkomstlanden van immigranten niet verandert. Een gevolg van de geringe invloed op prevalentie van dragers is dat de infectiedruk voor vatbaren nauwelijks zal dalen. Er is nauwelijks sprake van een “herd immunity” effect. Vaccinatie moet dus decennia lang volgehouden worden, met een hoge coverage, om bescherming van de hele populatie te waarborgen.

Het percentage nieuwe dragers dat door vaccinatie voorkomen kan worden is marginaal.

Dit heeft tot gevolg dat een groot deel van de kosten voor gezondheidszorg, die voortvloeien uit complicaties op basis van dragerschap ook in de toekomst gemaakt zullen worden.

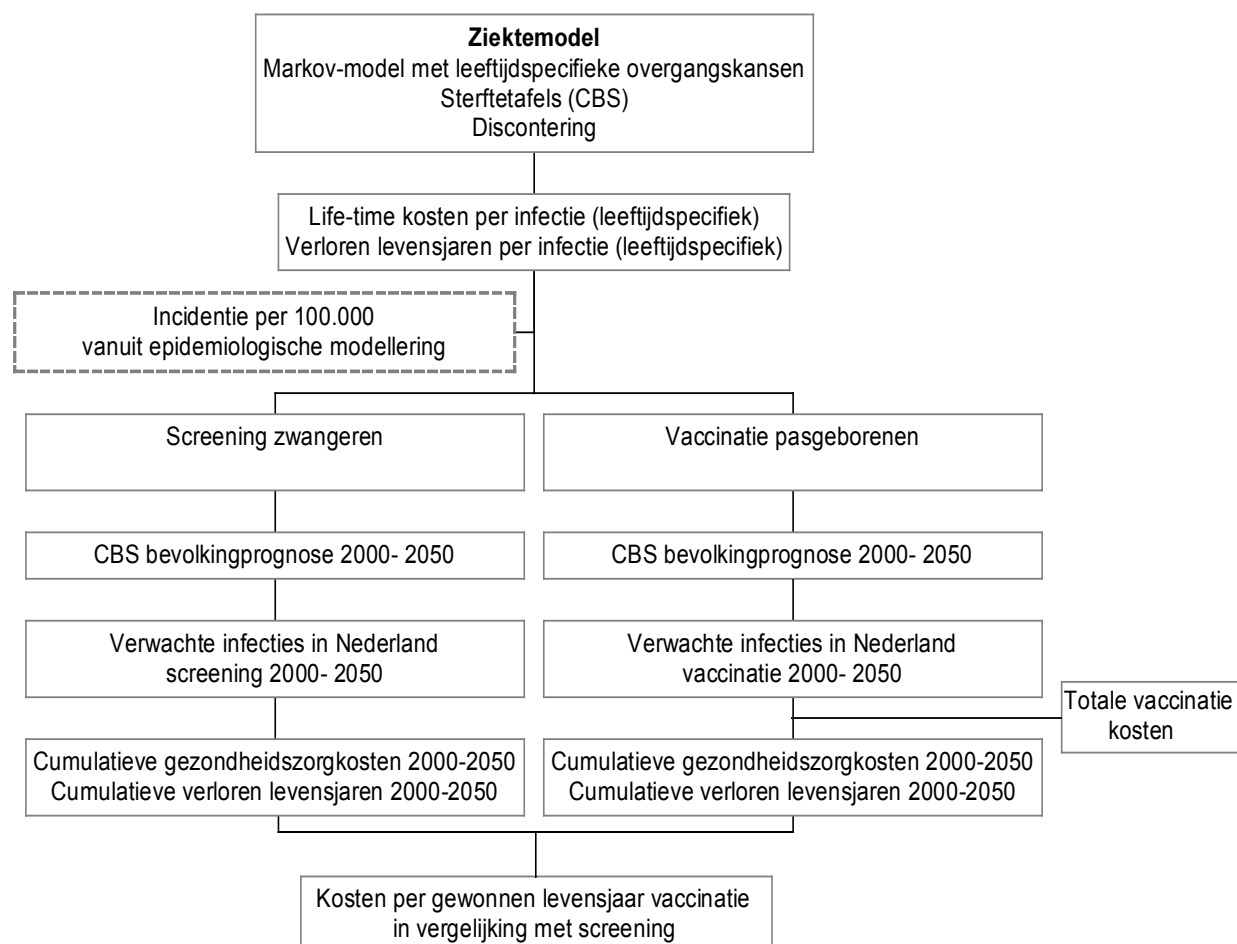
Bijlage E De modellering van kosten-effectiviteit van preventie van hepatitis B

E.1. Beschrijving van het model

E.1.1. Inleiding

Om de kosten-effectiviteit van preventie van hepatitis B te kunnen bepalen is een kosten-effectiviteitsanalyse model (KEA model) ontwikkeld. Op grond van dit KEA model kunnen berekeningen van kosten en effecten worden gemaakt. In het KEA model worden twee strategieën met elkaar vergeleken, namelijk voortzetting van de screening van zwangeren en algemene vaccinatie van pasgeborenen. Per scenario worden de totale cumulatieve directe medische kosten van gezondheidszorg voor acute en chronische hepatitis B alsmede het cumulatieve aantal verloren levensjaren berekend. De totale vaccinatiekosten worden in het KEA model als een variabele parameter beschouwd. Op deze manier kunnen per scenario de kosten per gewonnen levensjaren worden berekend, bij willekeurige kosten van vaccinatie. Het KEA model wordt weergegeven in figuur E.1.

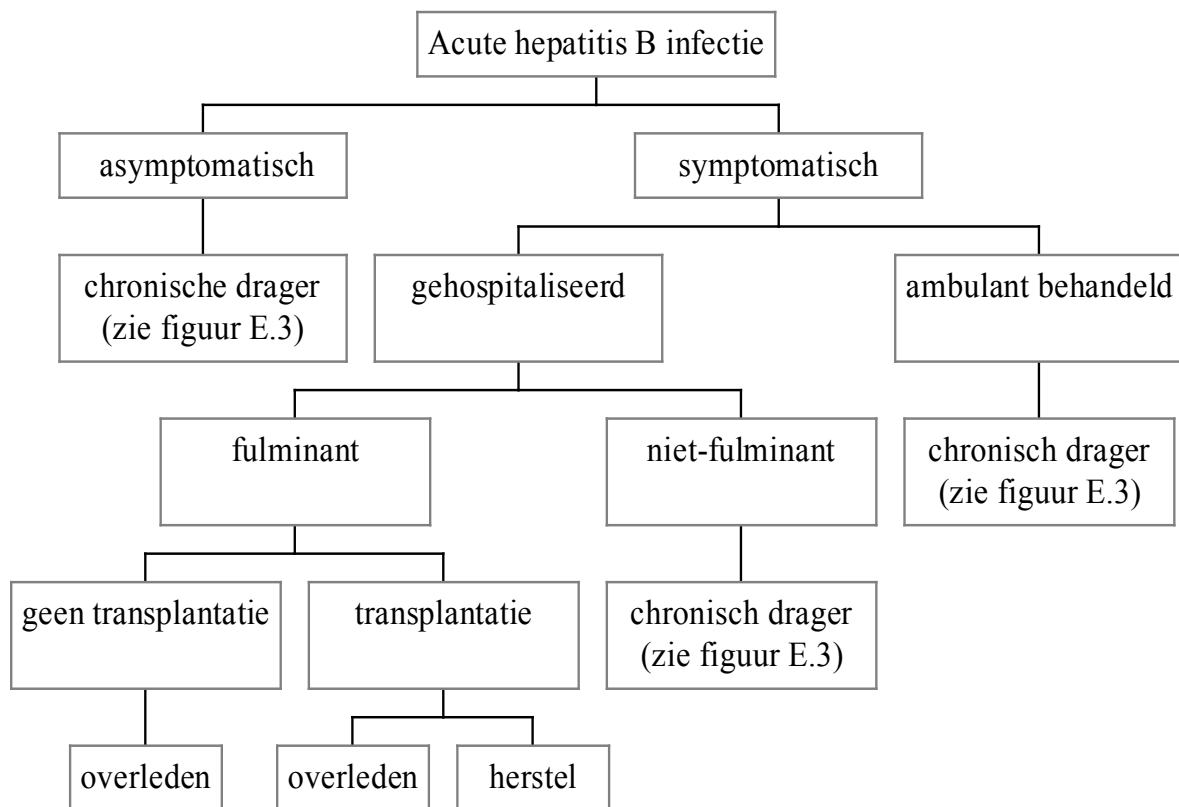
Het KEA model bestaat uit een cluster van met elkaar corresponderende Excel spreadsheets. Elke verandering in één van de spreadsheets leidt automatisch tot aanpassingen in de andere spreadsheets, zodat als het ware met “één druk op de knop” de nieuwe resultaten, in termen van kosten per gewonnen levensjaar en procentuele afwijking ten opzichte van resultaten van de basisraming, kunnen worden vastgesteld. Elke output uit de epidemiologische modellering kan eenvoudig ingelezen worden in deze serie van spreadsheets. Hieronder zullen de diverse onderdelen van het KEA model meer gedetailleerd worden besproken.



Figuur E.1: Het kosten-effectiviteitsmodel

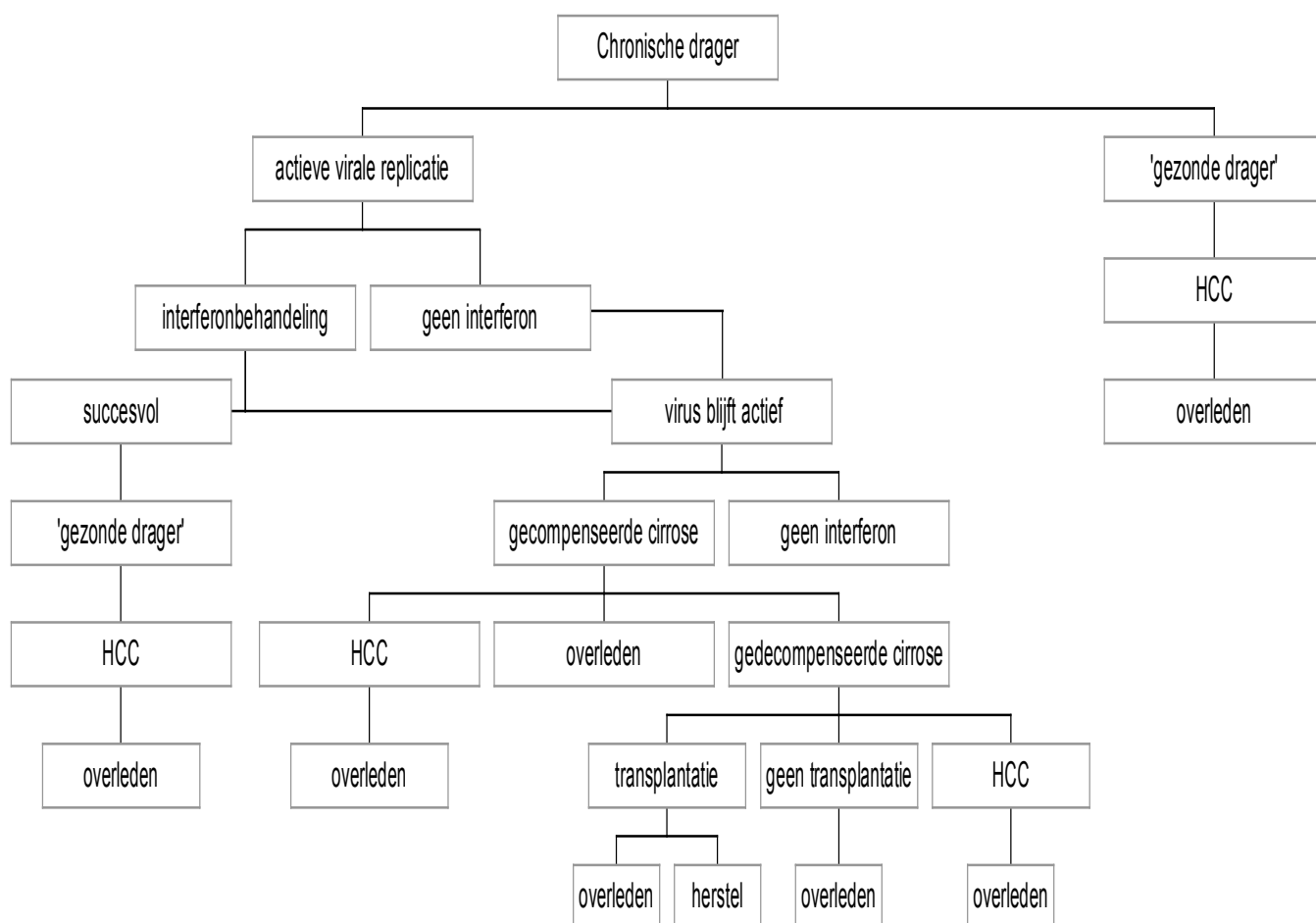
E.1.2. De progressie van ziekte na infectie

Het ziektemodel is opgezet als Markov-model, dat op basis van jaarlijkse overgangskansen aantallen patiënten in de diverse stadia van de infectie berekent. Het ziektemodel maakt onderscheid tussen de acute fase (eerste jaar na besmetting) en de chronische fase (tweede tot en met het 50e jaar na besmetting). In figuur E.2 (beloop van acute infectie met HBV) en E.3 (beloop van chronische infectie met HBV) wordt het ziektemodel weergegeven door middel van een stroomschema.



Figuur E.2: Beloop van acute infectie met HBV

In de chronische fase van hepatitis wordt allereerst een onderscheid gemaakt tussen patiënten waarbij actieve replicatie van het virus plaatsvindt en “gezonde dragers”. Ook in de chronische fase worden klinische evenementen zoals behandeling met interferon-alpha en levertransplantatie gedefinieerd. In figuur E.3 wordt het stroomdiagram van de chronische fase weergegeven. Vanuit alle fases in het stroomdiagram is het ten alle tijde mogelijk om te overlijden aan andere doodsoorzaken dan de gemodelleerde aandoening.



Figuur E.3: Beloop van chronische infectie met HBV

Voor wat betreft de overgangskansen van eerdere naar latere stadia van infectie en ziekte worden in de literatuur uiteenlopende schattingen gevonden. Dit heeft vooral te maken met verschillen in behandelmogelijkheden tussen landen met verschillende gezondheidszorgsystemen en verschillen in welvaart. De kans om een fulminante hepatitis te overleven is groter in een land waar de mogelijkheid van hospitalisatie en eventueel levertransplantatie bestaat, dan in een land waar deze mogelijkheden niet geboden kunnen worden. Voor een Nederlandse kosten-effectiviteits-analyse is het daarom belangrijk om overgangskansen die in de literatuur gevonden worden zoveel mogelijk toe te spitsen op de Nederlandse situatie. Voor die 15 parameters uit het ziektemodel waarvoor in de literatuur een range van mogelijke waarden gevonden werd is aan een panel van Nederlandse hepatitis B experts een vragenlijst gestuurd, met het verzoek om een zo precies mogelijke raming van de juiste parameterwaarde te geven. De vragenlijst werd verstuurd aan 25 genodigden van een HBV expert-meeting op 21 april 1998. Van 11 deelnemers werd een respons ontvangen. De enquête resulteerde voor sommige parameters duidelijk in een verkleining van de range

van mogelijke waarden. Voor andere parameters bleken de meningen van Nederlandse deskundigen echter sterk uiteen te lopen, waardoor de onzekerheid over de juiste parameterwaarden dus blijft voortbestaan. In de sensitiviteitsanalyse (zie paragraaf E.3) wordt hier aandacht aan besteed. Tabel E.1 geeft een overzicht van overgangskansen die in de basisraming zijn meegenomen.

Tabel E.1: (Geschatte) overgangskansen naar de verschillende ziektefasen

	waarde in basisraming	Range
% acute infectie met asymptomatisch verloop (volwassenen)	65 %	^a
% acute infectie met asymptomatisch verloop (0-jarigen)	95 %	^a
% symptomatische acute infectie met hospitalisatie	10 %	5 – 15 %
% acute symptomatische infecties dat fulminant verloopt	2 %	^a
% fulminante acute infectie met levertransplantatie	25 %	10 – 50 %
% sterfte na fulminante acute infectie, zonder transplantatie	100 %	^a
% herstel na levertransplantatie voor fulminante infectie	80 %	^a
% acute infectie dat chronisch drager wordt	Leeftijdafh.	1,7 – 88,5%
% chronische dragers met actieve virale replicatie	65 %	55 – 75 %
% actieve virale replicatie dat interferonbehandeling krijgt	30 %	20 – 50 %
Jaarlijkse kans op transmissie naar “gezond” na interferon	35 %	25 – 40 %
Jaarlijkse kans op transmissie naar “gezond” bij actieve virale replicatie	9 %	1 – 15 %
Jaarlijkse kans op HCC bij gezonde dragers	2,5 %	^a
Jaarlijkse kans op gecompenseerde cirrose bij dragers met actieve virale replicatie	5,5 %	1 – 8,5 %
Jaarlijkse kans op gedecompenseerde cirrose bij gecompenseerde cirrose	3,75 %	1,5 – 5 %
Jaarlijkse kans op HCC bij gecompenseerde cirrose	1,75 %	1 – 2,5 %
Jaarlijkse kans op HCC bij gedecompenseerde cirrose	7,75 %	5 – 10 %
Jaarlijkse kans op sterfte bij HCC	65 %	40 – 80 %
Jaarlijkse kans op transplantatie bij gedecompenseerde cirrose	12,5 %	5 – 40 %
Kans op herstel na transplantatie bij gedecompenseerde cirrose	60 %	^a
Jaarlijkse kans op sterfte bij gecompenseerde cirrose	5,5 %	3 – 7,5 %
Jaarlijkse kans op sterfte bij gedecompenseerde cirrose	22 %	17 – 60 %

^a Geen range rondom waarde in basisraming onderzocht

De proportie van geïnfekteerden die chronisch drager wordt is leeftijdsafhankelijk en te beschrijven met een functie zoals die voorgesteld is door Edmunds et al. (Edmunds et al., 1993). In onderstaande tabel wordt de proportie geïnfekteerden die chronisch drager wordt per leeftijdscategorie weergegeven.

Tabel E.2: Het percentage geïnfekteerden dat chronisch drager wordt

Leeftijd	Percentage chronisch drager
0-jarigen	0,8850
5-9	0,2134
10-14	0,1369
15-19	0,0968
20-24	0,0722
25-29	0,0558
30-34	0,0442
35-39	0,0357
40-44	0,0293
45-49	0,0243
50-54	0,0204
55-59	0,0173

Bron: Edmunds et al., 1993

Het ziektemodel bestaat uit tien leeftijdsspecifieke modules (één voor elke leeftijdsgroep uit het epidemiologische model). Daarmee kan tegemoet gekomen worden aan het leeftijds-specifieke verschil in het acute beloop van de ziekte, de leeftijdsafhankelijke kans op chronisch dragerschap en de leeftijdsafhankelijke kans om te sterven aan andere doodsoorzaken dan hepatitis B. Het ziektemodel is opgezet als een Markov-keten, waarmee voor een variabele periode na acute infectie het aantal patiënten in de diverse stadia van acute en chronische hepatitis voorspeld kan worden. In totaal kunnen 31 verschillende ziektestadia worden onderscheiden, waarmee de gebeurtenissen in één jaar worden beschreven. Zo kan een patiënt met actieve virale replicatie in één jaar zowel deze status behouden, een spontane remissie naar "gezond dragerschap" doormaken, succesvol met interferon-alpha behandeld worden, zonder succes met interferon-alpha behandeld worden, en een cirrose ontwikkelen. Voor een cohort van 100 geïnfekteerden in jaar 1 kan zo per jaar voorspeld worden hoeveel

patiënten zich in elk van de onderscheiden stadia bevinden. De looptijd van het model is 50 jaar, dat wil zeggen dat een geïnfecteerde gedurende vijftig jaar na besmetting gevolgd wordt. Het model veronderstelt dat de geïnfecteerde sterft aan andere doodsoorzaken, indien binnen deze 50 jaar de 85-jarige leeftijd bereikt wordt. Na het bereiken van de 85-jarige leeftijd wordt de geïnfecteerde dus niet meer gevolgd.

E.1.3. Correctie voor overige sterfte

Om te kunnen corrigeren voor de kans dat een geïnfecteerd persoon overlijdt aan andere dan aan Hepatitis B gerelateerde doodsoorzaken wordt in elk van de tien leeftijdsspecifieke modulen van het ziektemodel een jaarlijkse (leeftijdsspecifieke) kans op overige sterfte opgenomen (CBS, z.j.). De maximale levensduur wordt op 85 jaar gesteld. Dit betekent dat een geïnfecteerd persoon die op het moment van infectie tussen 55 en 59 jaar oud was, nog gedurende een periode van maximaal 27,5 jaar gevolgd wordt. Per jaar worden alle door het ziektemodel berekende aantallen patiënten gecorrigeerd voor de kans dat een persoon van zekere leeftijd reeds aan een andere doodsoorzaak overleden is.

E.1.4. Berekening van aan hepatitis B gerelateerde sterfte

Een met HBV geïnfecteerd persoon kan binnen het ziektemodel in 6 van de 31 onderscheiden ziektefasen sterven als gevolg van de besmetting. Omdat het ziektemodel leeftijdsspecifiek van opzet is, kan het aantal verloren levensjaren op het moment van voortijdige sterfte eenvoudig afgeleid worden uit standaard levenstafels zoals die door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) worden opgesteld (CBS, z.j.). Voor elke leeftijdscategorie kan dus voor een cohort van bijvoorbeeld 100 geïnfecteerden per jaar worden berekend hoeveel personen sterven aan een aan hepatitis B gerelateerde diagnose, wat op dat moment de resterende levensverwachting zou zijn, en dus hoeveel levensjaren als gevolg van besmetting met HBV verloren gaan. Cumulatie van deze jaarlijkse sterfte en bijbehorende aantallen verloren levensjaren over 50 jaar (of minder indien het om oudere leeftijdsgroepen gaat) leidt tot een raming van het gemiddeld aantal verloren levensjaren als gevolg van besmetting met HBV op x-jarige leeftijd.

De berekeningswijze is zodanig van opzet dat elk willekeurig discountpercentage ingevoerd kan worden in het model. In de gezondheidseconomische literatuur blijft controversie bestaan over het al dan niet disconteren van levensjaren. In de basisraming worden de verloren levensjaren wel gedisconteerd (met een discountvoet van 4% conform huidige richtlijnen,

Drummond et al., 1997; CVZ, 1999). In de sensitiviteitsanalyses wordt aandacht besteed aan de invloed van het al dan niet disconteren van de verloren levensjaren.

E.1.5. Berekening van de life-time kosten per HBV besmetting

Om de directe (gezondheidszorg)kosten van hepatitis B besmetting in kaart te brengen zijn ramingen van de kosten per onderscheiden ziektefase noodzakelijk. Omdat nog niet over actuele Nederlandse kostengegevens beschikt kan worden is gebruik gemaakt van actuele Belgische kostengegevens (Beutels, 1996). De volume- en prijsgegevens uit de studie van Beutels zijn gebaseerd op patiëntendossiers uit 1994. Met behulp van de OECD Health Data CD (1998) zijn de kosten gecorrigeerd voor de inflatie naar het niveau van 1998 (laatst bekende gegevens) en vervolgens is de trend van 1990 tot en met 1998 geëxtrapoléerd om het niveau van het jaar 2000 te bepalen.

Per jaar zijn de (voor overige sterfte gecorrigeerde) aantallen patiënten per fase van de ziekte vermenigvuldigd met de ziektefase-specifieke Belgische kostengegevens. Zo kunnen per jaar volgend op infectie de totale kosten van behandeling van een cohort van x geïnfecteerden worden berekend. Cumulatie van kosten over maximaal 50 jaar (afhankelijk van leeftijd bij infectie) gedeeld door de omvang van het cohort leidt dan tot een raming van de life-time kosten per infectie. Alle kosten in het jaar 2 tot en met 50 zijn gedisconteerd. In tabel E.3 worden de kosten van de zorg per ziektefase weergegeven.

Tabel E.3: Kosten van de zorg (per ziektefase) van een Hepatitis B besmetting

Ziektefase	Kosten in NLG
Subklinische infectie; hersteld en immuun.	0
Subklinische infectie; wordt drager met actieve virale replicatie.	0
Subklinische infectie; wordt "gezonde" drager.	0
Klinische infectie; ambulant behandeld; hersteld; immuun.	782,-
Klinische infectie; ambulant behandeld; wordt drager actieve virale replicatie.	4.431,-
Klinische infectie; ambulant behandeld; wordt "gezonde" drager.	1.473,-
Klinische infectie; niet fulminant; hospitalisatie; hersteld; immuun.	5.612,-
Klinische infectie; niet fulminant; hospitalisatie; drager actieve virale replicatie.	9.262,-
Klinische infectie; niet fulminant; hospitalisatie, wordt "gezonde" drager	6.304,-

Ziektefase	Kosten in NLG
Klinische infectie; fulminant; hospitalisatie; levertransplantatie; overleden.	165.628,-
Klinische infectie; fulminant; hospitalisatie; levertransplantatie ondergaan en hersteld (inclusief 10 jaar opvolgingskosten van levertransplantatie).	484.338,-
Klinische infectie; fulminant; hospitalisatie; geen levertransplantatie overleden.	7.916,-
Actieve virale replicatie met spontane remissie naar “gezond” dragerschap.	1.345,-
Actieve virale replicatie; blijft in zelfde stadium.	2.691,-
Actieve virale replicatie; interferon succesvol nu “gezond” drager.	13.668,-
Actieve virale replicatie; interferon faalt blijft in zelfde stadium.	14.894,-
Gezonde dragers blijven in zelfde stadium.	237,-
Actieve virale replicatie; ontwikkelt gecompenseerde cirrose.	3.214,-
Gecompenseerde cirrose blijft in zelfde stadium.	3.737,-
Gezonde dragers; ontwikkelen HCC.	14.487,-
Gecompenseerde cirrose ontwikkelt gedecompenseerde cirrose.	12.264,-
Gecompenseerde cirrose ontwikkelt HCC.	16.237,-
Patiënt met HCC blijft in zelfde stadium.	28.737,-
Patiënt met HCC sterft.	14.368,-
Gedecompenseerde cirrose; blijft in zelfde stadium.	20.792,-
Gedecompenseerde cirrose; sterft.	10.396,-
Gedecompenseerde cirrose; ontwikkelt HCC.	24.764,-
Gedecompenseerde cirrose; levertransplantatie ondergaan en hersteld (inclusief 10 jaar opvolgingskosten van levertransplantatie).	467.752,-
Gedecompenseerde cirrose; transplantatie, mislukt, sterft.	166.876,-
Gecompenseerde cirrose; sterft.	1.869,-

Bron: Bewerkte gegevens uit Beutels et al., 1995

E.1.6. Koppeling met epidemiologische modellering

Uit de epidemiologische modellering wordt de incidentie per 100.000 personen in de leeftijd van 0-59 jaar weergegeven. De uitkomsten uit de epidemiologische modellering worden voor elk van de 50 jaren na het begin van de interventie gepresenteerd in een lage, een midden en een hoge epidemiologische variant voor de 10 verschillende leeftijdscategorieën, om zo de werkelijke bandbreedte van de mogelijke toekomstige incidenties van hepatitis B goed weer te geven.

In de epidemiologische modellering wordt ervan uitgegaan dat infecties niet plaatsvinden bij personen tussen de 0 en 15 jaar (behalve tijdens de geboorte) en bij personen van 60 jaar en ouder. Uitgangspunt van de kosten-effectiviteitsanalyse is dat de interventies ingevoerd zullen worden in 2000 en gedurende 50 jaar zullen worden voortgezet. Koppeling van de voorspelde incidentie per 100.000 inwoners aan bevolkingsprognoses (middenvariant van de CBS prognose) resulteert in een verwacht aantal infecties voor Nederland in de periode 2000-2050. Het in de paragrafen E.3.2. tot en met E.3.5. beschreven ziektemodel heeft als output voor de 0-jarigen en elk van de 9 onderscheiden volwassen 5-jaars leeftijdsgroepen:

- raming van aantal patiënten per ziektefase,
- raming van life-time verlies aan levensjaren als gevolg van HBV besmetting
- raming van life-time kosten per HBV besmetting.

Koppeling van het aantal verwachte infecties per leeftijdsgroep aan de kosten en verloren levensjaren voor die leeftijdsgroep levert op populatieniveau een jaarlijkse raming van de totale life-time kosten voor behandeling van hepatitis B bij personen die in dat jaar geïnfecteerd worden, plus een raming van het bijbehorend aantal verloren levensjaren.

In de kosten-effectiviteitsanalyse wordt de screening van zwangeren op dragerschap van HBV vergeleken met één van de volgende vaccinatieschema's:

- "80% effectief gevaccineerd"; 80 % van alle gevaccineerden die minimaal 1 dosis hebben ontvangen zijn effectief beschermd (80 % is een product van het percentage uit de doelpopulatie die 1, 2 of 3 vaccins hebben gekregen en het percentage gevaccineerden dat voldoende antistoffen opbouwt na 1, 2 of 3 vaccinaties)
- "90% effectief gevaccineerd"; 90 % van alle gevaccineerden die minimaal 1 dosis hebben ontvangen zijn effectief beschermd
- "95 % effectief gevaccineerd"; 95 % is effectief beschermd.

In de basisraming wordt uitgegaan van 90% effectieve vaccinatie.

E.1.7. Berekening van kosten per gewonnen levensjaar

Uit een vergelijking van beide strategieën voor wat betreft de cumulatieve kosten over 50 jaar en het cumulatief aantal verloren levensjaren (gedisconteerd) kunnen de kosten per gewonnen levensjaar worden afgeleid. Naast de cumulatieve gezondheidszorgkosten is bij ieder vaccinatiescenario tevens rekening gehouden met de kosten van een voorlichtingscampagne (gesteld op f 1.000.000,-). Bij een vergelijking van de kosten-effectiviteit van vaccinatie ten

opzichte van screening is de uitkomst sterk afhankelijk van de veronderstelling die gemaakt worden omtrent de kosten van vaccinatie. De huidige totale kosten van vaccinatie (per persoon) bedragen f 219,60. Deze kosten bestaan uit de kosten van drie doses vaccin (f 62,78 per dosis vaccin) en per dosis één maal administratiekosten (= f 31,26 totale administratiekosten). Verwacht wordt dat bij invoering van algemene vaccinatie de vaccinatiekosten zullen dalen tot ongeveer f 30 per dosis vaccin. De totale vaccinatiekosten komen in dat geval op circa f 120,-. In de basisraming wordt uitgegaan van totale vaccinatiekosten van f 120,-. Het kea model is zo ontworpen dat bij willekeurige vaccinatiekosten de kosten per gewonnen levensjaar berekend kunnen worden. In een sensitiviteitsanalyse (zie paragraaf E.3.2.4.) worden de kosten per gewonnen levensjaar zowel bij zeer hoge (f 219,60) als bij zeer lage vaccinatiekosten (f 50,- en minder) doorgerekend.

De voornaamste uitgangspunten van de basisraming worden in onderstaande tabel E.4. nogmaals weergegeven.

Tabel E.4: Voornaamste uitgangspunten van de basisraming

	Waarde
Percentage effectief gevaccineerd	90%
Totale vaccinatiekosten	f 120,-
Discontovoet kosten	4%
Discontovoet effecten	4%

E.2. Resultaten

E.2.1. Life-time kosten en verloren levensjaren, naar leeftijd

Uit het ziektemodel zoals beschreven in de paragrafen E.1.5 en E.1.6 werden de life-time kosten en verloren levensjaren per besmetting berekend. In tabel E.5. worden de resultaten van de berekeningen weergegeven.

Tabel E.5.: Life-time kosten (gedisconteerd) en verloren levensjaren (wel- en niet gedisconteerd) per besmetting, naar leeftijd bij HBV besmetting

Leeftijd	Kosten (in f)	Verloren levensjaren	
		4%	0%
0-jarigen	28.551	11,75	28,87
15-19	3.688	0,98	2,30
20-24	2.870	0,65	1,50
25-29	2.320	0,44	0,99
30-34	1.926	0,30	0,65
35-39	1.631	0,21	0,43
40-44	1.402	0,14	0,28
45-49	1.078	0,07	0,17
50-54	966	0,05	0,11
55-59	874	0,03	0,06

Het grote verschil tussen life-time kosten en verloren levensjaren na besmetting op jonge leeftijd in vergelijking met besmetting op oudere leeftijd wordt veroorzaakt door de hogere kans op chronisch dragerschap en als gevolg hiervan een sterk verhoogde kans op het krijgen van de kostbare lange termijn gevolgen van HBV besmetting. De sterke invloed van discontering wordt zichtbaar in het verschil tussen gedisconteerde (middelste kolom) en niet-gedisconteerde levensjaren (rechtse kolom). Het spreekt vanzelf dat de keuze om levensjaren al dan niet te disconteren een grote invloed heeft op de berekening van kosten per gewonnen levensjaar. In de sensitiviteitsanalyse wordt hier verder aandacht aan besteed.

E.2.2. Aantal infecties in de verschillende scenario's

De koppeling van door het epidemiologische model berekende aantallen infecties per 100.000 inwoners van 0-59 jaar aan bevolkingsprognoses levert de aantallen infecties op zoals weergegeven in tabel E.6.

Tabel E.6: Aantal optredende infecties in de verschillende scenario's

	Alleen screening zwangeren	Screening zwangeren + effectief gevaccineerd		
		80%	90%	95%
<i>LAGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>				
Aantal infecties in 2000	873 ^a	873	873	873
Aantal infecties in 2050	799	275	229	208
Totaal aantal infecties 2000-2050	41.523	28.741	27.532	26.959
<i>MIDDEN EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>				
Aantal infecties in 2000	1.132 ^a	1.132	1.132	1.132
Aantal infecties in 2050	1.036	378	320	293
Totaal aantal infecties 2000-2050	53.827	37.701	36.149	35.409
<i>HOGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>				
Aantal infecties in 2000	2.460 ^a	2.460	2.460	2.460
Aantal infecties in 2050	2.253	933	808	749
Totaal aantal infecties 2000-2050	116.993	83.935	80.589	78.974

^a Deze aantallen wijken iets af van de aantallen in tabellen D.5.a., D.5.c. en D.5.c., omdat hier niet met een populatiegrootte van (afgerond) 12,9 miljoen werd gerekend maar met de bevolkingsprognose voor het jaar 2000

In de lage epidemiologische variant leidt introductie van algemene vaccinatie (onder de veronderstelling dat 90% van de doelpopulatie effectief gevaccineerd wordt) tot een reductie van 13.991 infecties ten opzichte van het voorzetten van screening van zwangeren over de onderzochte periode van 50 jaar. In de midden epidemiologische variant wordt de reductie geraamd op circa 17.679 infecties. In vergelijking met het voortzetten van de screening van zwangeren leidt algemene vaccinatie in de hoge epidemiologische variant tot een reductie van circa 36.404 infecties. Met algemene vaccinatie kunnen over een periode van 50 jaar dus minimaal 14.000 en maximaal 36.000 besmettingen worden voorkomen.

E.2.3. Kosten per gewonnen levensjaar

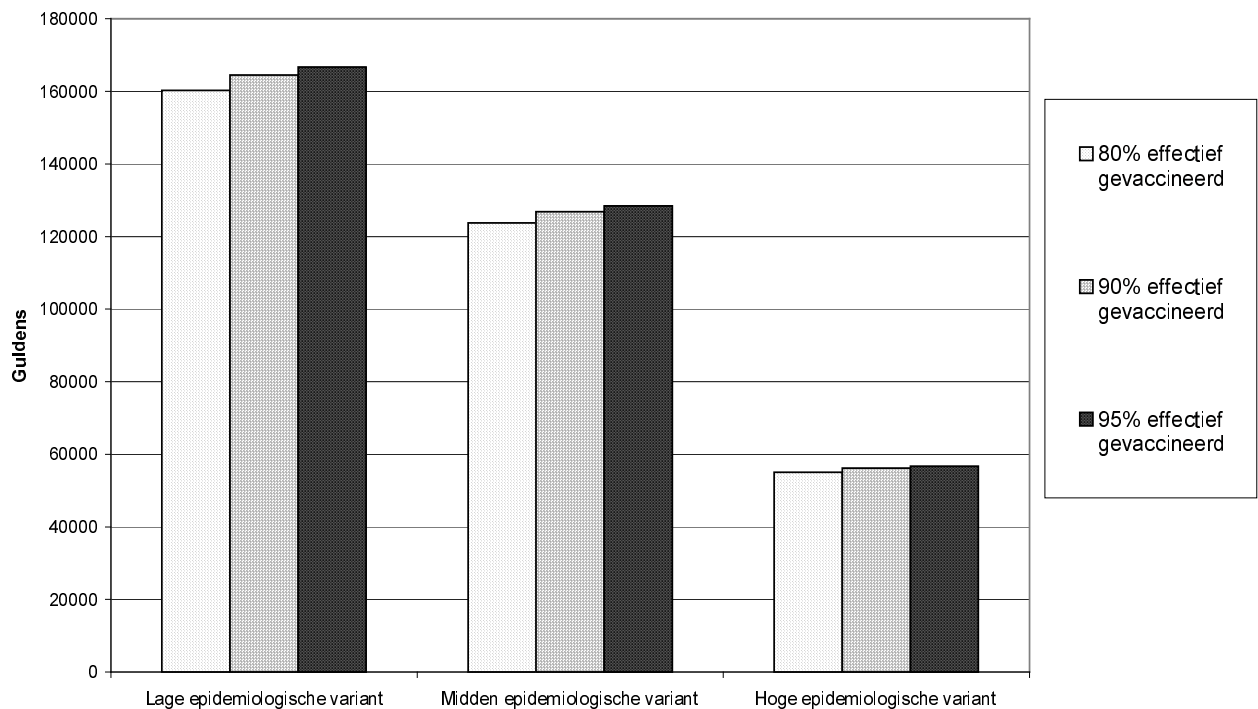
In tabel E.7. worden de verschillende scenario's vergeleken voor wat betreft het aantal verloren levensjaren en de verwachte cumulatieve gezondheidszorgkosten. Bij de berekening

van de cumulatieve gezondheidszorgkosten in de verschillende vaccinatiescenario's was het uitgangspunt dat de totale vaccinatiekosten f 120,- per gevaccineerd persoon bedragen.

Tabel E.7: Cumulatieve gezondheidszorgkosten en verloren levensjaren in de onderzochte scenario's bij totale vaccinatiekosten van f 120,-, periode 2000-2050

	Screening zwangeren	Effectief gevaccineerd		
		80%	90%	95%
<i>LAGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>				
Cumulatieve gezondheidszorgkosten (incl. vaccinatiekosten)	49,9 miljoen	371,9 miljoen	412,3 miljoen	432,5 miljoen
Aantal verloren levensjaren	11.015	9.006	8.812	8.720
Kosten per gewonnen levensjaar	-	160.293	164.549	166.740
<i>MIDDEN EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>				
Cumulatieve gezondheidszorgkosten (incl. vaccinatiekosten)	65,5 miljoen	385,1 miljoen	425,1 miljoen	445,3 miljoen
Aantal verloren levensjaren	14.679	12.098	11.843	11.721
Kosten per gewonnen levensjaar	-	123.787	126.845	128.410
<i>HOGЕ EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT</i>				
Cumulatieve gezondheidszorgkosten (incl. vaccinatiekosten)	148,2 miljoen	454,9 miljoen	493,6 miljoen	513,1 miljoen
Aantal verloren levensjaren	34.437	28.863	28.824	28.004
Kosten per gewonnen levensjaar	-	55.037	56.155	56.721

Ten opzichte van de resultaten behaald bij continuering van de screening van zwangeren zijn de kosten per gewonnen levensjaar van algemene vaccinatie in de lage epidemiologische variant f 164.549,-. In de midden epidemiologische variant zijn de kosten per gewonnen levensjaar f 126.845,-. In de hoge epidemiologische variant zijn de kosten per gewonnen levensjaar van vaccinatie ten opzichte van screening f 56.155,-. In Figuur E.4. worden de resultaten van de basisraming, in drie epidemiologische varianten, weergegeven.



Figuur E.4.: Kosten per gewonnen levensjaar, naar epidemiologische variant en vaccinatiegraad

Zowel uit tabel E.7. als uit figuur E.4. blijkt dat de veronderstellingen omtrent het percentage van de doelpopulatie dat effectief gevaccineerd wordt niet van grote invloed zijn op de kosten-effectiviteits-ratio's. De kosten-effectiviteits-ratio's in de varianten waarbij 95 procent van de doelpopulatie gevaccineerd wordt zijn telkens iets ongunstiger dan in de varianten waarbij 80 en 90 procent gevaccineerd wordt.

E.3. Sensitiviteitsanalyse

E.3.1. Inleiding

In de in deze paragraaf beschreven sensitiviteitsanalyse zal aandacht worden geschonken aan de invloed van de gemaakte veronderstellingen op de kosten-effectiviteits-ratio's. De sensitiviteitsanalyses zijn alleen uitgevoerd op de lage en de hoge epidemiologische variant.

De invloed van de verschillende parameters zal op de midden epidemiologische variant niet wezenlijk verschillen. Achtereenvolgens zal aandacht worden geschonken aan:

- de effectiviteit van vaccinatie,
- de overgangskansen van het ziektemodel,
- de kosten per ziektefase
- de kosten van vaccinatie,
- discontering van effecten.

Uit tabel E.7 en figuur E.4. viel reeds op te maken dat de veronderstelde vaccinatie-effectiviteit geen grote invloed heeft op de kosten-effectiviteitsratio's. Daarom wordt hieraan verder geen aandacht besteed in de sensitiviteitsanalyses.

E.3.2. Enkelvoudige sensitiviteitsanalyses

In deze paragraaf worden per scenario de parameters individueel op hun gevoeligheid onderzocht. Vervolgens worden in paragraaf E.3.3. de parameters tegelijkertijd in één richting bijgesteld (samengestelde sensitiviteitsanalyse), zodanig dat een zo positief en negatief mogelijk scenario ontstaat.

E.3.2.1 De overgangskansen van het ziektemodel

In het voortgangsverslag kosten-effectiviteitsanalyse hepatitis B (de Wit et al., 1998) is reeds een sensitiviteitsanalyse voor de overgangskansen in het ziektemodel uitgevoerd.

Uitgangspunt voor de sensitiviteitsanalyse waren de resultaten van de enquête onder Nederlandse hepatitis B experts. De uitersten van de bandbreedte rondom de puntschattingen zijn toen doorgerekend. Uit deze sensitiviteitsanalyse bleek dat de meeste parameters een relatief kleine invloed op de schatting van de kosten per gewonnen levensjaren hebben. Van de 14 onderzochte parameters bleken slechts 2 parameters in staat om de raming van de kosten per gewonnen levensjaar met meer dan 5 % te laten veranderen. Het gaat om de jaarlijkse kans dat een patiënt met actieve virale replicatie gecompenseerde cirrose ontwikkelt en de jaarlijkse kans dat een patiënt met actieve virale replicatie een spontane remissie naar “gezond” dragerschap doormaakt. Deze twee parameters beschrijven elk een gebeurtenis die plaatsvinden vanuit het stadium van actieve virale replicatie, één van de eerste stadia in de chronische fase van hepatitis B. De relatief geringe invloed van veel parameterwaarden op de raming van kosten per gewonnen levensjaren laat zich verklaren vanuit het fenomeen van

discontering: omdat veel van de evenementen waarbij onzekerheid bestaat over de exacte kans dat dat evenement op zal treden pas vele jaren na besmetting met HBV zullen optreden, is de relatieve invloed daarvan gering. Zelfs een ogenschijnlijk grote range van mogelijke parameterwaarden blijkt door discontering relatief weinig invloed uit te oefenen op de raming van kosten per gewonnen levensjaar. Om bovenstaande redenen wordt in deze sensitiviteitsanalyse met betrekking tot het ziektemodel alleen de jaarlijkse kans dat een patiënt met actieve virale replicatie gecompenseerde cirrose ontwikkelt en de jaarlijkse kans dat een patiënt met actieve virale replicatie een spontane remissie naar “gezond” dragerschap doormaakt onderzocht.

Het percentage gecompenseerde cirrose bij actieve replicatie;

Tabel E.8. geeft weer welke parameterwaarden werden gebruikt in de basisraming en in de sensitiviteitsanalyse. De sensitiviteitsanalyse geeft in de lage epidemiologische variant een afwijking van +14,8 en -7,1 procent ten opzichte van de kosten per gewonnen levensjaren in de basisraming. In de hoge epidemiologische variant zijn deze percentages respectievelijk +15,4 en -7,5 procent.

Het percentage remissie van actieve replicatie naar gezond dragerschap;

In deze sensitiviteitsanalyse is de parameterwaarde van het percentage personen met actieve virale replicatie dat een spontane remissie doormaakt gevarieerd. De parameterwaarden zijn weergegeven in tabel E.8. De procentuele afwijkingen ten opzichte van de basisraming bedragen maximaal 5,4 procent.

E.3.2.3 Kosten per ziektefase

Zoals beschreven in paragraaf E.1.5. wordt in deze studie gebruik gemaakt van Belgische kostengegevens. Onbekend is of deze kostengegevens afwijken van de Nederlandse kostengegevens. In deze sensitiviteitsanalyse wordt gekeken wat de invloed van een eventuele verdubbeling van de behandelkosten is op de kosten-effectiviteits ratio's. Wanneer de kosten van de zorg verdubbelen geeft dit een afwijking -2,8 procent in de lage epidemiologische variant en -7,7 procent afwijking in de hoge epidemiologische variant ten opzichte van de kosten per gewonnen levensjaar in de basisraming. De exacte waarden zijn in tabel E.8. weergegeven.

Tabel E.8: Resultaten sensitiviteitsanalyses

LAGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT

Parameter	Waarde in basisraming	Waarde in sensitiviteits analyse	Vaccinatiescenario 90% effectief gevaccineerd	
			Kppl ^a	Afwijking (in %)
164.549				
<i>Enkelvoudige sensitiviteitsanalyses</i>				
Cirrose	0,055	0,01	188.901	+14,8
		0,1	152.720	-7,1
Remissie	0,09	0,01	158.476	-3,3
		0,19	169.887	+3,2
Kosten per ziektefase	<i>x</i>	<i>2 x</i>	160.088	-2,8
Vaccinatiekosten	120	50	66.225	-59,8
		219,60	304.449	+85,0
Discontering	4%	0%	18.665	-88,7
<i>Samengestelde sensitiviteitsanalyses</i>				
Positief (zie tekst)	Cirrose	0,1	131.256	-20,2
	Remissie	0,01		
	Kosten	<i>2 x</i>		
	Vaccinatiekosten	120		
	Discontering	4%		
Negatief (zie tekst)	Cirrose	0,01	178.394	+8,4
	Remissie	0,19		
	Kosten	<i>0,5 x</i>		
	Vaccinatiekosten	120		
	Discontering	4%		

^a = kosten per gewonnen levensjaar

HOGE EPIDEMIOLOGISCHE VARIANT

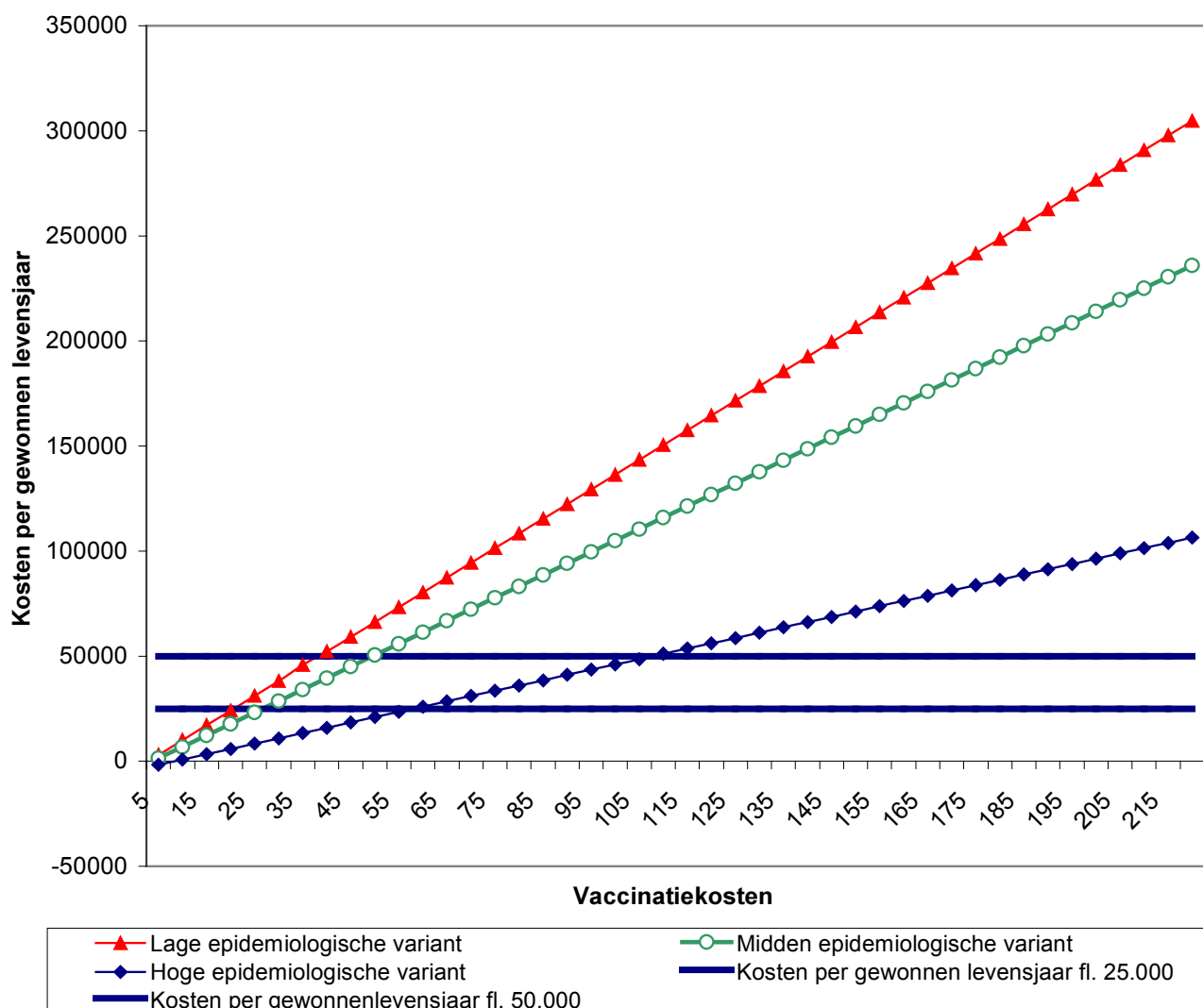
Parameter	Waarde in basisraming	Waarde in sensitiviteitsanalyse	Vaccinatiescenario 90% effectief gevaccineerd	
			Kppl ^a	Afwijking (in %)
			56.155	
<i>Enkelvoudige sensitiviteitsanalyses</i>				
Cirrose	0,055	0,01	64.800	+15,4
		0,1	51.941	-7,5
Remissie	0,09	0,01	53.097	-5,4
		0,19	58.501	+4,2
Kosten per ziektefase	<i>x</i>	<i>2 x</i>	51.807	-7,7
Vaccinatiekosten	120	50	20.956	-62,7
		219,60	106.238	+89,2
Discontering	4%	0%	6.453	-88,5
<i>Samengestelde sensitiviteitsanalyses</i>				
Positief (zie tekst)	Cirrose	0,1	40.430	-28,0
	Remissie	0,01		
	Kosten	<i>2 x</i>		
	Vaccinatiekosten	120		
	Discontering	4%		
Negatief (zie tekst)	Cirrose	0,01	61.590	+9,7
	Remissie	0,19		
	Kosten	<i>0,5 x</i>		
	Vaccinatiekosten	120		
	Discontering	4%		

^a = kosten per gewonnen levensjaar

E.3.2.4. De vaccinatiekosten

Vanwege de onzekerheid van de totale vaccinatiekosten na invoering van algemene vaccinatie van pasgeborenen wordt de invloed van de totale vaccinatiekosten onderzocht. In

de sensitiviteitsanalyse worden totale vaccinatiekosten verondersteld van f 219,60 (huidige vaccinatiekosten) en f 50,-. Tabel E.8. laat de invloed van de kosten van vaccinatie op de raming van kosten per gewonnen levensjaar zien. In de basisraming wordt verondersteld dat een vaccinatiecampagne gerealiseerd zou kunnen worden tegen totale kosten van f 120,- per gevaccineerd kind. Wanneer de huidige kosten van vaccinatie (f 219,60) als uitgangspunt voor de berekeningen worden genomen, stijgen de kosten per gewonnen levensjaar tot ongeveer f 305.000,- in de lage epidemiologische variant en tot circa f 106.000 in de hoge epidemiologische variant. Wanneer algemene vaccinatie gerealiseerd zou kunnen worden tegen totale kosten van f 50,- per gevaccineerd kind, dan dalen de kosten per gewonnen levensjaar respectievelijk tot circa f 66.000 en f 21.000,-. In onderstaande figuur E.5. wordt weergegeven wat de relatie is tussen de vaccinatiekosten per gevaccineerde en de kosten per gewonnen levensjaar.



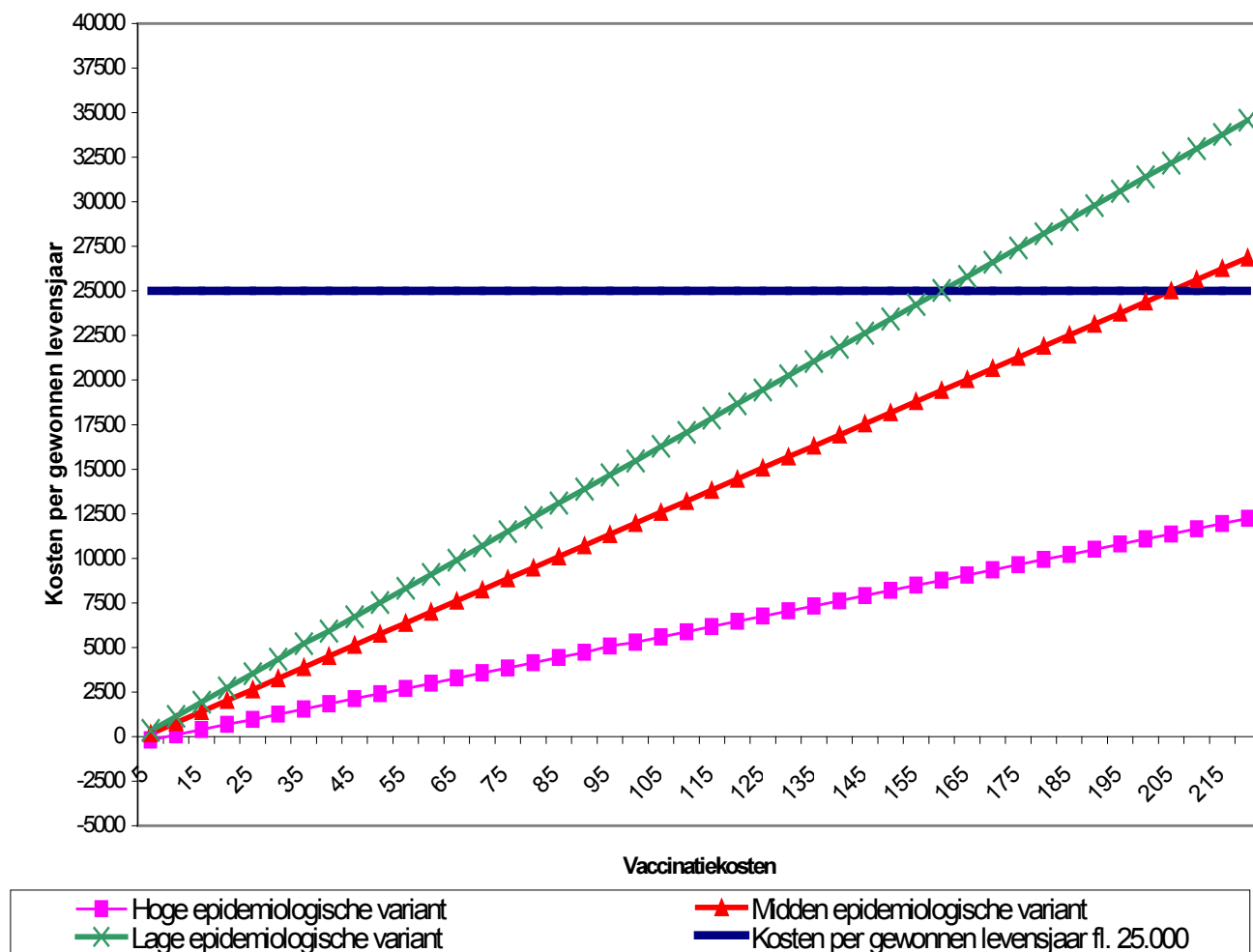
Figuur E.5: Kosten per gewonnen levensjaar naar totale vaccinatiekosten voor de lage, midden en hoge epidemiologische variant (gedisconteerd)

In figuur E.5. zijn twee “drempelwaarden” voor de kosten per gewonnen levensjaar weergegeven, namelijk f 25.000,- en f 50.000,- per gewonnen levensjaar. Uit figuur E.5. blijkt dat, afhankelijk van de epidemiologische variant, de vaccinatielkosten moeten dalen tot f 35,- – f 105,- per gevaccineerde om onder een drempelwaarde van f 50.000,- per gewonnen levensjaar te blijven. Wanneer het acceptabele niveau van kosten-effectiviteit nog lager zou worden gesteld, bijvoorbeeld op f 25.000,- per gewonnen levensjaar, dan zouden de totale vaccinatielkosten tot maximaal f 65,- moeten dalen om dat niveau van kosten-effectiviteit te halen.

E.3.2.5. Discontering van verloren levensjaren

De invloed van discontering van verloren levensjaren wordt in tabel E.8 weergegeven als procentuele afwijking ten opzichte van de kosten-effectiviteitsratio's in de basisraming (met vaccinatielkosten van f 120,- en een vaccinatie-effectiviteit van 90 procent). Discontering van levensjaren met 4 % leidt vanzelfsprekend tot ongunstigere kosten-effectiviteitsratio's dan discontering tegen 0%. Wanneer de levensjaren niet gediscoteerd worden dalen de kosten per gewonnen levensjaren ten opzichte van de basisraming sterk. De kosten per gewonnen levensjaar in de lage epidemiologische variant bedragen dan f 18.665,-. In de hoge variant dalen de kosten per gewonnen levensjaar tot f 6.453,-. Dit is een afname van 88,7% ten opzichte van de basisraming.

Figuur E.6. laat de kosten per gewonnen levensjaar (niet gediscoteerd) naar vaccinatielkosten per gevaccineerde. Figuur E.6. is dus vergelijkbaar met figuur E.5., met dien verstande dat het hier niet gediscoteerde bedragen betreft. De vergelijking van figuren E.5. en E.6. maakt duidelijk hoe groot de invloed van discontering is. Bij alle gemodelleerde vaccinatielkosten blijven de totale kosten per gewonnen levensjaar nu onder de f 40.000,-, ook in de lage epidemiologische variant.



Figuur E.6: Kosten per gewonnen levensjaar naar totale vaccinatiekosten voor de lage, midden en hoge epidemiologische variant (niet gediscoteerd)

E.3.3. Samengestelde sensitiviteitsanalyse

We beschrijven een positief en een negatief scenario, gebaseerd op de overgangskansen in het ziektemodel, om respectievelijk een zo gunstig mogelijke en ongunstig mogelijke kosten-effectiviteits-ratio te bereiken.

E.3.3.1 Negatief scenario

Het negatieve scenario is erop gericht om de ziektelast van hepatitis B voor de Nederlandse samenleving zo beperkt mogelijk te laten zijn. Het gevolg daarvan is dat preventieve interventies, zoals algemene vaccinatie, relatief onaantrekkelijk worden.

Wanneer alle variabelen in het ziektemodel (dus niet de discontovoet en vaccinatiekosten) tegelijkertijd in negatieve richting worden veranderd blijkt de resulterende raming van kosten

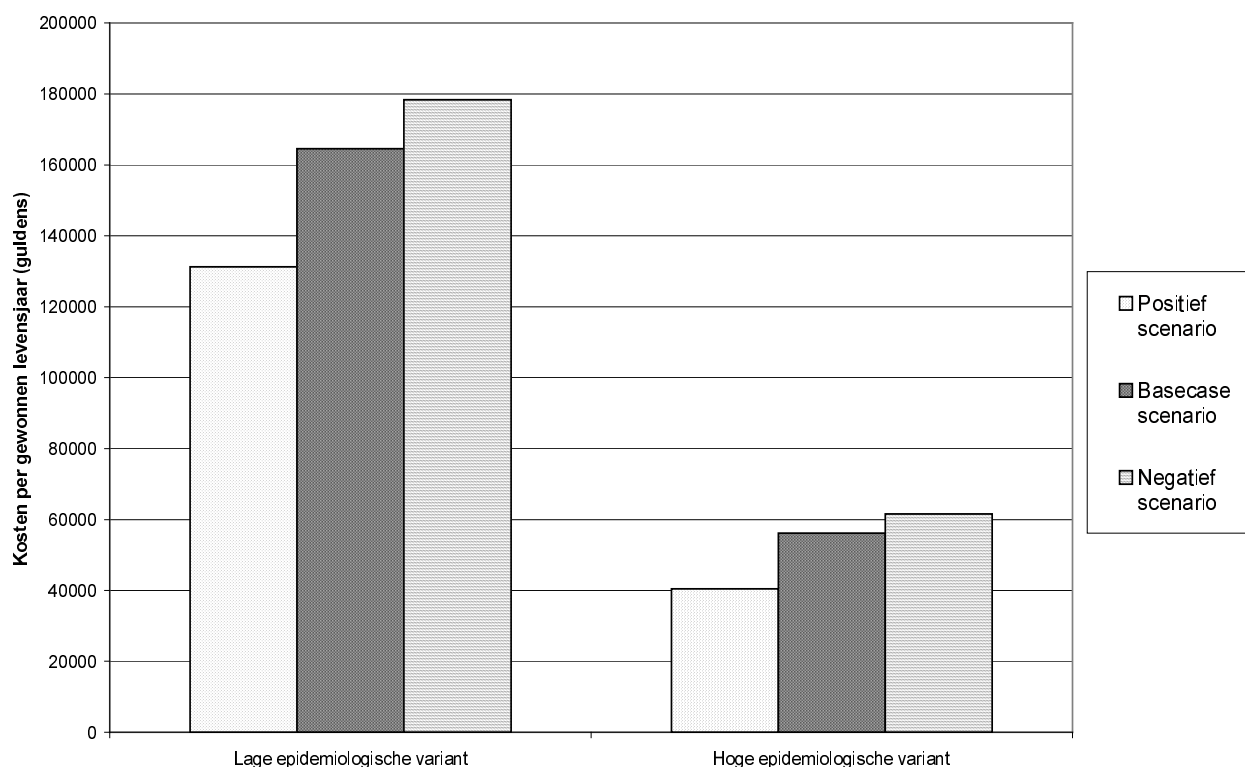
per gewonnen levensjaar in de lage epidemiologische variant 8,4 procent hoger te liggen dan in de basisraming (*f* 178.394,-). In de hoge epidemiologische variant liggen de kosten per gewonnen levensjaar 9,7% hoger dan in de basisraming, namelijk op *f* 61.590,- per gewonnen levensjaar.

E.3.3.2 Positief scenario

Tabel E.8. geeft weer welke parameterwaarden werden gebruikt in het positieve scenario, waarin getracht werd om de ziektelast van hepatitis B voor de Nederlandse samenleving zo ongunstig mogelijk (= hoge gezondheidszorgkosten en een groot aantal verloren levensjaren) te laten zijn. Maatregelen gericht op preventie van hepatitis B en haar lange-termijn gevolgen worden daarmee relatief aantrekkelijk (kosten per gewonnen levensjaar worden lager dan in de basisraming).

Wanneer alle parameters in het ziektemodel (dus niet discontovoet en vaccinatiekosten) tegelijkertijd zodanig worden gevarieerd dat de ziektelast van hepatitis B voor de Nederlandse samenleving relatief groot is, resulteert een raming van de kosten per gewonnen levensjaar van *f* 131.256,- in de lage epidemiologische variant en *f* 40.340,- in de epidemiologische hoge variant. Dit is een afwijking van respectievelijk 20,2 en 28,0 procent ten opzichte van de basisraming.

De resultaten van de samengestelde sensitiviteitsanalyses worden weergegeven in figuur E.7.



Figuur E.7.: Samengestelde sensitiviteitsanalyse, naar scenario (positief of negatief, zie tekst), en epidemiologische variant

E.4. Conclusie en beschouwing

In deze bijlage is een overzicht gegeven van de modellering van kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Algemene vaccinatie van pasgeborenen resulteert, in vergelijking met de huidige screening van zwangeren, in kosten per gewonnen levensjaar (effecten gediscoteerd tegen 4 %) van f 164.000,- in de lage epidemiologische variant, f 127.000 per gewonnen levensjaar in de midden epidemiologische variant en in f 56.000,- in de hoge epidemiologische variant. Zoals blijkt uit de sensitiviteitsanalyse zijn deze resultaten niet gevoelig voor variatie van de parameterwaarden in het ziektemodel. Ook een eventuele verdubbeling van de kosten per ziektefase heeft relatief weinig invloed op de raming van de kosten per gewonnen levensjaar. De variatie in de veronderstelde kosten van vaccinatie en de discontering van de verloren levensjaren hebben wel een grote invloed op de raming van de kosten per gewonnen levensjaar.

De werkelijke kosten van vaccinatie worden momenteel licht onderschat, omdat de kosten van vaccinatie in alle vaccinatiescenario's gelijk zijn verondersteld aan het percentage effectief geïmmuniseerden x het aantal oproepen tot vaccinatie. Om een percentage effectief geïmmuniseerden van 0,8 te bereiken moeten, vanwege het feit dat het vaccin niet altijd tot immuniteit leidt, echter meer dan 80 % van alle kinderen gevaccineerd worden.

Onze raming van de cumulatieve kosten van hepatitis over 50 jaar (vaccinatiekosten plus behandelingskosten) is een onderschatting van de werkelijke totale kosten over deze periode, aangezien dit rapport alleen een incrementele analyse bevat van algemene vaccinatie ten opzichte van screening van zwangeren. De werkelijke totale kosten bevatten naast de resultaten van dit rapport ook de screeningskosten van zwangeren, de vaccinatiekosten van pasgeborenen van een geïnfecteerde moeder, kosten van vaccinatie van risicogroepen en de kosten van passieve immunisatie van geïnfecteerden en pasgeborenen met een geïnfecteerde moeder door middel van Hepatitis B immuunglobuline (HBIG).

De totale vaccinatiekosten zullen naar alle waarschijnlijkheid na 2003 gaan dalen aangezien in 2003 de patenten op het Hepatitis B vaccin vervallen. Wanneer de totale vaccinatiekosten als gevolg hiervan dalen worden de kosten-effectiviteits ratio's gunstiger. In tabel E.8. is een berekening gemaakt met totale vaccinatiekosten van f 50,-. De kosten per gewonnen levensjaar bedragen dan voor de lage, midden en de hoge epidemiologische variant respectievelijk f 66.225,-, f 50.474,- en f 20.956,-.

In onze berekeningen werd tot op heden alleen rekening gehouden met directe kosten, d.w.z. kosten die zich binnen de gezondheidszorg voordoen en rechtstreeks samenhangen met Hepatitis B. Er werd in de analyses geen rekening gehouden met effecten buiten de gezondheidszorg, bijvoorbeeld verminderd ziekteverzuim als gevolg van minder HBV besmettingen. Ook werd geen rekening gehouden met effecten op de gezondheidstoestand van mensen: het voorkomen van besmettingen voorkomt immers ook met de besmetting samenhangende vermindering van de kwaliteit van leven. Wanneer indirecte kosten en kwaliteit van leven aspecten in de analyse worden betrokken mogen gunstigere kosten-effectiviteits-ratio's worden verwacht.

Bij een vergelijking van de resultaten van de huidige studie met twee eerder uitgevoerde kosten-effectiviteitsanalyses van vaccinatie tegen Hepatitis B (Beutels et al., 1996; Eelkman

Rooda et al., 1994) blijken de huidige resultaten ongunstiger. De (directe) kosten per gewonnen levensjaar in de studie van Beutels bedragen, na correctie voor de inflatie circa f 1.330,-. Het verschil in resultaten kan door een aantal factoren worden verklaard. Het door Beutels et al. gebruikte ziektemodel houdt geen rekening met leeftijdsafhankelijkheid van de kans op chronisch dragerschap na besmetting met HBV. De (volwassen) kans om chronisch drager te worden is in de studie van Beutels voor alle leeftijdscategorieën 8%. Deze parameter heeft veel invloed op de kosten-effectiviteitsratio's (de Wit et al., 1998). In de huidige studie is de (volwassen) kans om chronisch drager te worden gemiddeld veel lager (zie tabel E.2.). Omdat in Beutels' model dus meer geïnfecteerden doorgaan naar de chronische fase, kunnen ook meer (toekomstige) kosten voorkomen worden door introductie van algemene vaccinatie, hetgeen de kosten-effectiviteits-ratio gunstig beïnvloedt.

Verder wordt in de studie van Beutels de incidentie berekend uit de prevalentie, die in België hoger is dan in Nederland. Deze berekeningswijze resulteert dus ook in hogere incidenties dan in de huidige studie. In de studie van Beutels wordt gebruik gemaakt van een statisch epidemiologisch model in tegenstelling tot de huidige studie, waarbij een dynamisch model gebruikt wordt. Op deze manier wordt geen rekening gehouden met het feit dat een steeds groter deel van de populatie door de vaccinatie van pasgeborenen niet meer vatbaar is voor het HBV (de zogenaamde "herd immunity"). Dat wil zeggen dat in het statisch model van Beutels een even groot deel van de populatie vatbaar voor het HBV blijft, ondanks de algemene vaccinatie van pasgeborenen. Dit leidt tot een overschatting van de effectiviteit van universele vaccinatie. In onze berekeningen bleek de opbouw van herd immunity bemoeilijkt te worden door de continue import van dragers. Beutels et al. houden alleen indirect rekening met import van dragers, omdat ze de incidentie vanuit de seroprevalentie berekenen, die (in een representatief onderzoek) mede wordt bepaald door immigranten.

Een moeilijkheid bij het vergelijken van de resultaten van de studie van Eelkman Rooda en de huidige studie is dat in de studie van Eelkman Rooda de break even vaccinatielasten (= de totale vaccinatielasten waarbij de kosten en de opbrengsten van de vaccinatie aan elkaar gelijk zijn) worden berekend in plaats van de kosten per gewonnen levensjaar. Hierdoor is het rechtstreeks vergelijken van de resultaten niet mogelijk. Wel is uit de resultaten van Eelkman Rooda et al. af te leiden dat de kosteneffectiviteitsratio's gunstiger zullen uitvallen dan in de huidige studie. Het verschil in resultaten kan gedeeltelijk verklaard worden door verschillen in methodologie en veronderstellingen. Import van dragers speelt een minder belangrijke rol

bij de studie van Eelkman Rooda dan in de huidige studie, omdat de aantallen immigranten lager zijn en dragerschap minder vaak voorkomt onder immigranten dan in onze berekeningen. In tegenstelling tot het huidige kosten-effectiviteitsmodel worden in het kosten-effectiviteitsmodel van Eelkman Rooda een aantal besparingen verondersteld. In het model wordt verondersteld dat bij algemene vaccinatie gestopt kan worden met het screenen van bloeddonoren (deze veronderstelling leidt tot een verlaging van de kosten met 40%), en dat screening van zwangeren (*f* 20,- per screening) gestopt zal worden. Verder worden de indirecte kosten (in de vorm van besparingen op ziekteverzuim van geïnfecteerden) in de studie van Eelkman Rooda meegenomen, terwijl deze in de huidige berekeningen buiten beschouwing worden gelaten.

Samenvattend kan gesteld worden dat het volgen van de richtlijnen voor wat betreft het disconteren van effecten een erg ongunstige uitwerking heeft op een gezondheidszorgprogramma waarvoor de investeringen in het heden gedaan moeten worden terwijl de baten pas over één tot anderhalve generatie zichtbaar worden. Wat dat betreft bevindt hepatitis B vaccinatie zich aan het meest ongunstige uiteinde van het spectrum dat zich uitstrekt over interventies die meteen effect genereren (bijvoorbeeld griepvaccinatie), tot interventies met effect op de huidige tot middellange termijn (bijvoorbeeld screening op borstkanker), tot interventies die pas in de verre toekomst baten opleveren (zoals hepatitis B vaccinatie). Hepatitis B kan qua kosten-effectiviteit dan ook moeilijk “concurreren” met andere preventieve gezondheidszorgprogramma’s. Om hiervoor enigszins te corrigeren zouden ook de kosten-effectiviteits-ratio’s waarbij de effecten niet gediscoteerd zijn in de besluitvorming betrokken kunnen worden.