Gezondheidsraad

Screening van risicogroepen op hepatitis B en C

2016/16

Gezondheidsraad

Screening van risicogroepen op hepatitis B en C

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Screening van risicogroepen op hepatitis B en C*
Uw kenmerk : 147836-109549-PG en 730330-133752-PG
Ons kenmerk : I-787647-787646/KG/LvR/pm/035-B
Bijlagen : 1
Datum : 1 november 2016

Geachte minister,

In reactie op uw adviesaanvraag d.d. 18 september 2013 en uw aanvullende vraag d.d. 5 maart 2015 bied ik u hierbij het advies van de Gezondheidsraad aan, getiteld *Screening van risicogroepen op hepatitis B en C*. Het advies is opgesteld door de Commissie Screening hepatitis. Een concept van het advies is getoetst door de Beraadsgroep Volksgezondheid.

In het advies constateert de commissie dat chronische infecties met het hepatitis B- virus of het hepatitis C-virus in Nederland zo weinig voorkomen, dat het instellen van een landelijk bevolkingsonderzoek nauwelijks gezondheidswinst zou opleveren. Het advies is dan ook om het aanbod van screening op hepatitis B en C te beperken tot vijf risicogroepen. Het gaat om: eerstegeneratiemigranten en asielzoekers uit landen waar de virussen veel voorkomen, (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers, mannen die seks hebben met mannen en sommige groepen medewerkers in de gezondheidszorg.

De commissie raadt een aanpak langs meerdere sporen aan: *case finding* via de huisarts, *case finding* via andere medisch verantwoordelijke zorgverleners en – alleen voor hepatitis B – het opzetten van lokale of regionale screeningsprogramma's in gebieden waar relatief veel migranten wonen uit landen waar het virus vaker voorkomt dan in Nederland. Daarnaast adviseert de commissie om het al bestaande programma voor hepatitis B in de gezondheidszorg uit te breiden met screening op hepatitis C bij bepaalde groepen zorgmedewerkers. Tot slot adviseert de commissie om asielzoekers uit landen waar hepatitis B of

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail: k.groeneveld@gr.nl / l.van.rossum@gr.nl
Telefoon (070) 340 56 88

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

hepatitis C vaker voorkomt al tijdens de toelatingsprocedure screening op deze virussen aan te bieden, mits de asielzoekers bij wie een infectie wordt vastgesteld, net als ieder ander, zorg en behandeling krijgen aangeboden volgens de daarvoor geldende richtlijnen.

Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail: k.groeneveld@gr.nl / l.van.rossum@gr.nl
Telefoon (070) 340 56 88

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Screening van risicogroepen op hepatitis B en C

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2016/16, Den Haag, 1 november 2016

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

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Screening van risicogroepen op hepatitis B en C. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/16.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Screening risk groups for hepatitis B and C. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/16.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-091-4

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *17*

1 Inleiding *23*
1.1 De virussen *23*
1.2 Adviesaanvraag *24*
1.3 Aanpak *25*
1.4 Leeswijzer *26*

2 Achtergrondinformatie *27*
2.1 Het afwegingskader voor screening *27*
2.2 Vormen van screening *28*

3 Screening op HBV *31*
3.1 Ernst en omvang van de ziektelast door HBV *31*
3.2 Voor- en nadelen van screening op HBV *43*
3.3 Betrouwbaarheid en validiteit van screening op HBV *46*
3.4 Deelname aan screening op basis van geïnformeerde en vrijwillige keuze *50*
3.5 Doelmatigheid van screening op HBV *51*
3.6 Aanbevelingen *52*

4 Screening op HCV *57*
4.1 Ernst en omvang van de ziektelast door HCV *57*
4.2 Voor- en nadelen van screening op HCV *69*
4.3 Betrouwbaarheid en validiteit van screening op HCV *71*
4.4 Deelname aan screening op basis van geïnformeerde en vrijwillige keuze *75*
4.5 Doelmatigheid van screening op HCV *75*
4.6 Aanbevelingen *76*

5 Heropsporing van HBV en HCV *83*
5.1 Ethische en juridische aspecten *83*
5.2 Gevolgen voor het klinisch beleid *84*
5.3 Conclusie *85*

6 Beschouwing *87*
6.1 Migranten *88*
6.2 (Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers *88*
6.3 Mannen die seks hebben met mannen *89*
6.4 Zwangere vrouwen *89*
6.5 Medewerkers in de gezondheidszorg *90*
6.6 Asielzoekers *90*

Literatuur *91*

Bijlagen *99*
A De adviesaanvraag *101*
B De commissie *105*
C Verklarende woorden- en begrippenlijst *109*

Samenvatting

Dit advies gaat over de vraag of het wenselijk is om mensen die chronisch geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus (HBV) of het hepatitis C-virus (HCV) op te sporen door middel van screening. Die vraag is opportuun omdat er in Nederland groepen mensen zijn bij wie chronische infectie door een van deze virussen vaker voorkomt en omdat vooral voor chronische HCV-infectie de behandelmogelijkheden recent sterk zijn verbeterd.

Met screening kunnen mensen worden opgespoord die zonder het te weten zijn geïnfecteerd en drager van dat virus zijn geworden, dat wil zeggen chronisch geïnfecteerd zijn. Het primaire doel van screening is om dragers van HBV of HCV op te sporen voordat zich bij hen gezondheidsklachten hebben ontwikkeld. De kans dat ze als gevolg van de infectie op termijn ernstige leveraandoeningen krijgen, zoals cirrose en leverkanker, wordt daarmee gemiddeld gesproken kleiner. Een tweede doel is het tegengaan van verdere verspreiding van HCV en vooral – van wege de besmettelijkheid – HBV.

De daartoe ingestelde commissie beantwoordt in dit advies de vraag of screening op HBV of HCV van de algehele bevolking wenselijk is, of dat screening zou moeten worden beperkt tot risicogroepen.

Een tweede vraag die de commissie beantwoordt is of personen bij wie HBV of HCV in het verleden is vastgesteld maar die nu niet meer in zorg zijn moeten worden opgespoord (‘heropsporing’).

Vormen van screening en afwegingskader

Screening vindt vaak plaats in de vorm van (landelijke, regionale of lokale) preventieprogramma's. Screening kan echter evengoed plaatsvinden in de spreekkamer van de arts. Het wordt dan vaak met de Engelse term *case finding* aangeduid. De commissie sluit zich bij deze terminologie aan.

Of screening per saldo nuttig en nodig is, is een afweging waarbij verschillende factoren meespelen. De Gezondheidsraad hanteert hiervoor een eigen kader. Centraal daarin staat dat screening gericht moet zijn op een in omvang en ernst belangrijk gezondheidsprobleem en dat de voordelen van screening moeten opwegen tegen de nadelen. Uitgangspunt van de commissie is verder dat deelname aan screening altijd vrijwillig moet zijn.

Geen landelijke screening op HBV en HCV aangewezen

De commissie concludeert om verschillende redenen dat screening van de algehele bevolking zowel op HBV als op HCV niet is aangewezen. De belangrijkste reden is dat beide infecties in ons land vrij zeldzaam zijn: naar schatting ligt de prevalentie van zowel chronische HBV- als HCV-infectie in de algehele bevolking tussen de 0,1 en 0,4 procent. Een tweede reden is dat bij 80 procent van de mensen die chronisch geïnfecteerd zijn met HBV of HCV zich geen ziekte ontwikkelt als gevolg van de chronische infectie. Screening zal die mensen dus geen gezondheidswinst opleveren.

Wel screening van specifieke groepen

De commissie onderscheidt verschillende groepen personen bij wie chronische HBV- of HCV-infecties vaker voorkomen of die een groter risico op infectie lopen. Zij vindt ook voor hen een landelijk screeningsprogramma niet aangewezen. De commissie adviseert wel om chronische infecties met HBV of HCV in de risicogroepen op een andere manier op te sporen, mits daaraan de mogelijkheid van zorg en behandeling volgens de geldende richtlijnen kan worden gekoppeld. Ook vindt zij dat alle betrokken partijen, waaronder de landelijke overheid, hun inhoudelijke en bestuurlijke verantwoordelijkheid moeten nemen.

De commissie bepleit bij de inwoners van Nederland een aanpak langs drie parallelle sporen, waarbij het derde spoor alleen geldt voor HBV. Als eerste spoor adviseert de commissie *case finding* van mensen uit risicogroepen, door de

huisarts. Als tweede spoor raadt de commissie eveneens *case finding* aan, nu bij instellingen die verantwoordelijk zijn voor de zorg van personen uit risicogroepen of waar deze personen verblijven (vooral de instellingen voor verslavingszorg en penitentie). Voor alleen HBV adviseert de commissie – als derde spoor – om over te gaan tot lokale en regionale screeningsprogramma's in plaatsen of regio's met relatief veel al lang hier verblijvende eerstegeneratiemigranten uit landen waar chronische HBV-infectie relatief veel voorkomt (bij 2 procent van de bevolking of meer).

Daarnaast adviseert de commissie over te gaan tot screening van medewerkers in de gezondheidszorg op chronische HCV-infectie, en van asielzoekers afkomstig uit landen waar HBV of HCV veel voorkomen op respectievelijk chronische HBV- of HCV-infectie.

Migranten

Eerstegeneratiemigranten uit landen waar chronische HBV- of HCV-infecties veel voorkomen zijn gemiddeld genomen vaker geïnfecteerd met een van beide virussen dan mensen in de algehele Nederlandse bevolking. Daarom adviseert de commissie om migranten die afkomstig zijn uit deze landen screening aan te bieden op HBV of HCV. De commissie stelt voor om hierbij als grenswaarde te hanteren dat HBV- of HCV-infecties in het land van herkomst bij minstens 2 procent van de bevolking voorkomen. Deze screening kan het beste plaatsvinden in de vorm van individuele *case finding* bij de huisarts.

Verder adviseert de commissie om in plaatsen of regio's waar relatief veel hier al lang verblijvende eerstegeneratiemigranten wonen die afkomstig zijn uit landen waar chronische HBV-infecties veel voorkomen, een lokaal of regionaal HBV-screeningsprogramma op te zetten. Een dergelijk screeningsprogramma zou volgens de commissie het beste in handen kunnen worden gelegd van lokaal of regionaal werkende instellingen voor de gezondheidszorg.

Aanvragen voor dergelijke screeningsprogramma's moeten worden getoetst aan de Wet op het bevolkingsonderzoek, omdat zij in het kader van die wet vergunningplichtig zouden kunnen zijn.

(Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers

Injecterend drugsgebruik, vooral heroïne, dateert voor het merendeel uit de periode van 1960 tot 1990. Sinds de start van spuitomruilprogramma's worden bijna alleen nog schone naalden gebruikt en komt overdracht van HBV en HCV bij injecterend drugsgebruik weinig meer voor.

Mensen die destijds eenmalig of incidenteel drugs hebben geïnjecteerd, zijn inmiddels veelal in de maatschappij geïntegreerd. De commissie beschouwt mensen die indertijd *regelmatig* drugs injecteerden (of dat nog steeds doen) als een risicogroep. De ernstige leveraandoeningen door chronische HBV- of HCV-infectie openbaren zich namelijk vaak pas na tientallen jaren.

Naar schatting 3 tot 4 procent van de (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers is drager van HBV. HCV-dragerschap komt bij hen aanzienlijk vaker voor, zeker als zij tegelijkertijd hiv-positief zijn. Van deze laatste groep is naar schatting meer dan 90 procent drager van HCV.

De commissie vindt het noodzakelijk om (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers onderzoek op HBV en HCV aan te bieden. Bij een aangetoonde HBV-infectie moet worden beoordeeld of behandeling moet worden aangeboden of dat met monitoring kan worden volstaan. Bij een aangetoonde HCV-infectie dient een behandeling met direct werkende antivirale middelen te worden aangeboden.

De commissie ziet infectie met HBV of HCV bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers als een gevolg van de verslaving. Zij vindt daarom dat *case finding* naar HBV en HCV bij deze groep valt onder de zorgplicht van de reguliere verslavingszorg en benadrukt dat de instellingen deze taak dienen op te pakken. (Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers die niet via de reguliere verslavingszorg bereikbaar zijn, kunnen wellicht worden gevonden via de maatschappelijke opvang, een andere zorginstelling, de huisarts of een penitentiaire inrichting. Ook hier dient *case finding* van (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers op HBV en HCV wat de commissie betreft prioriteit te krijgen.

Mannen die seks hebben met mannen

Bij mannen die seks hebben met mannen komt chronische HBV-infectie vaker voor dan bij mensen in de algehele bevolking. Screening op HBV is onderdeel van het vaccinatieprogramma tegen infectie met HBV dat voor mannen die seks hebben met mannen is opgezet.

Bij hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen komt vooral chronische HCV-infectie relatief vaak voor. De commissie adviseert daarom deze mannen ook screening op HCV aan te bieden. Als bij hen een chronische HCV-infectie wordt aangetoond, zou behandeling met direct werkende antivirale middelen moeten worden aangeboden. De commissie vindt dat *case finding* naar HCV in deze groep valt onder de zorgplicht van de hiv-behandelcentra.

De commissie adviseert om mannen die seks hebben met mannen en bij wie géén hiv is vastgesteld, te monitoren op HCV-infectie. Er zijn namelijk aanwijzingen dat in deze groep het aantal HCV-infecties aan het toenemen is.

Medewerkers in de gezondheidszorg

Het risico om met HBV geïnfecteerd te raken is voor medewerkers in de gezondheidszorg de afgelopen jaren zeer sterk teruggebracht als gevolg van het bestaande vaccinatieprogramma. Aanvullende maatregelen zijn volgens de commissie niet nodig.

Vanwege de sterk verbeterde behandelmogelijkheden van HCV-infecties beveelt de commissie aan om gezondheidszorgpersoneel dat in het contact met patiënten het risico loopt om besmet te raken dan wel anderen te besmetten, screening op chronische HCV-infectie aan te bieden en zo nodig ook behandeling.

De commissie ziet chronische HCV-infectie bij deze risicolopende en -vormende gezondheidszorgmedewerkers als een beroepsziekte. Het aanbod van screening valt daarmee onder de verantwoordelijkheid van de werkgever.

Asielzoekers

De commissie adviseert om bij asielzoekers over te gaan tot het aanbieden van screening op HBV en HCV tijdens de toelatingsprocedure, mits aan de screening de mogelijkheid van zorg en behandeling volgens de geldende richtlijnen wordt gekoppeld. Ook hier beveelt zij aan om als grenswaarde te hanteren dat de infecties in het land van herkomst bij minstens 2 procent van de bevolking voorkomen.

Als asielzoekers tijdens hun asielaanvraagprocedure niet op HBV worden gescreend, blijft het risico op overdracht in de centra bestaan. De commissie beveelt daarom aan om in het kader van de voorlichting aan asielzoekers ook aandacht te besteden aan het risico van seksuele overdracht van HBV.

Wenselijkheid van heropsporing

De commissie is van oordeel dat de verbeterde behandelmogelijkheden voor chronische HBV-infectie en (vooral) chronische HCV-infectie aanleiding vormen voor het heropsporen van personen bij wie in het verleden een infectie is vastgesteld maar die nu niet meer in zorg zijn. Deze heropsporing dient erop gericht te zijn patiënten de kans te geven om gebruik te maken van de nieuwe behandelmogelijkheden. Eenmaal opgespoord moeten zij, als zij dit willen, snel gepaste zorg krijgen.

Onderzoek en monitoring

De commissie signaleert verschillende terreinen waar wetenschappelijk onderzoek of monitoring van patiënten kan bijdragen aan de kennis over chronische HBV- en HCV-infectie.

Doelmatigheidsonderzoek naar screening van zwangere vrouwen

Zwangere vrouwen worden in Nederland standaard gescreend op HBV. Gezien de ontwikkelingen op het gebied van behandeling van chronische HCV-infectie adviseert de commissie om bij zwangere eerstegeneratiemigranten uit lage en middeninkomenslanden onderzoek te doen naar de vraag of het doelmatig is om behalve op HBV ook op HCV te gaan screenen.

Monitoring van hiv-negatieve mannen die seks hebben met mannen

Chronische HCV-infectie bij hiv-negatieve mannen die seks hebben met mannen lijkt toe te nemen. Hoewel het vooralsnog om een klein aantal gaat, adviseert de commissie om deze ontwikkeling nauwlettend te blijven volgen. Monitoring is in haar ogen aangewezen.

Gegevensverzameling

De commissie adviseert om een landelijk registratiesysteem op te zetten om gegevens te kunnen verzamelen over alle personen die chronisch zijn geïnfecteerd met HBV of HCV. De verzamelde gegevens kunnen onder meer worden gebruikt voor de evaluatie van de screening. Dan zijn ook andere gegevens nodig, bijvoorbeeld over de deelname.

De commissie realiseert zich dat met de huidige behandelmogelijkheden de gegevens van chronische HCV-infectie vooral ten dienste zullen staan van wetenschappelijk onderzoek. Ten minste een deel van de populatie die is behandeld voor HCV-infectie zal immers na behandeling niet meer in zorg zijn. De commissie sluit echter niet uit dat in de toekomst ook een klinisch belang zal blijken.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Screening risk groups for hepatitis B and C. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/16.

This advisory report deals with the question of whether it would be desirable to use screening to identify people with chronic hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infections. This question is relevant because there are groups in the Netherlands that have higher rates of chronic infection with one of these viruses and because there have been major improvements recently in the treatment options for especially chronic HCV infections.

Screening can allow people to be identified who have unknowingly become infected by the virus and now are carriers – in other words, who are chronically infected. The main aim of screening is to track down carriers of HBV or HCV before they have developed symptoms. This will on average reduce the risk of them eventually developing severe liver conditions as a result of the chronic infection, such as cirrhosis and liver cancer. A second aim is to prevent the further spread of HCV and especially HBV.

In this advisory report, the Committee set up for this purpose, answers the question of whether screening the general population for HBV or HCV is desirable, or whether screening should be limited to specific risk groups.

A second question answered by the Committee is whether people who have been diagnosed with HBV or HCV in the past but are no longer receiving care should be traced (‘retracing’).

Types of screening and decision-making framework

Screening often takes the form of prevention programmes (at the national, regional or local level). However, screening can also be carried out in the doctor's surgery. In that case it is often termed '*case finding*'. The Committee has adopted this terminology.

To determine whether screening is beneficial or necessary on balance, various factors have to be weighed against one another. The Health Council of the Netherlands [Gezondheidsraad] has developed a framework for this. Key aspects of this framework are that screening should be focused on health problems that are significant in terms of their extent and severity and that the benefits of screening must outweigh the disadvantages. Furthermore, the Committee has adopted the principle that participation in screening must always be voluntary.

Nationwide screening for HBV and HCV not indicated

The Committee has concluded that screening the general population is not indicated for either HBV or HCV for several reasons. The key reason is that both infections are quite rare in the Netherlands: the prevalence in the general population is estimated at between 0.1 and 0.4 per cent for both chronic HBV and chronic HCV infections. A second reason is that 80 per cent of people chronically infected with HBV or HCV do not develop an illness. Screening would therefore not lead to improvement in the health of these individuals.

Screening is recommended for specific groups

The Committee distinguishes several groups of people among whom chronic HBV or HCV infections are more common or who have a greater risk of infection. The Committee does not think a nationwide screening programme is indicated for these people either. However, it does recommend using another method to screen for chronic HBV or HCV infections among these risk groups, provided that this can be combined with an offer of care and treatment in line with the applicable guidelines. The Committee also feels that all parties involved, including the national government, should actively assume their responsibility for both the content and administration of screening.

The Committee advocates a parallel three-track approach for residents of the Netherlands, whereby the third component only applies for HBV. In the first

track, the Committee recommends case finding by GPs for people in risk groups. The Committee also recommends case finding in the second track, to be carried out in institutions that are responsible for delivering care to people in risk groups or for accommodating these people (in particular institutions in addiction care and the penal system). In the third track, only for HBV, the Committee recommends local and regional screening programmes in cities and regions with relatively large groups of first-generation migrants who have lived in the Netherlands for a long time and who come from countries with relatively high levels of chronic HBV infection (2 per cent of the population or more).

The Committee also recommends screening staff in the healthcare sector for chronic HCV infection, and screening refugees from countries where HBV or HCV is relatively common, for chronic HBV or HCV infections respectively.

Migrants

On average, first-generation migrants from countries where chronic HBV or HCV infections are common are more likely to be chronically infected with one of these two viruses than the general Dutch population. That is why the Committee advises offering migrants from these countries screening for HBV or HCV. The Committee recommends using a threshold value of at least 2 per cent of the population in the country of origin being chronically infected with HBV or HBC. This screening could best be carried out as individual case finding by GPs.

The Committee also recommends setting up local or regional HBV screening programmes in cities or regions that have relatively large numbers of first-generation migrants who have lived in the Netherlands for a long time and who come from countries where chronic HBV infections are common. The Committee feels that such a screening programme could best be carried out by healthcare institutions operating locally or regionally.

Applications for such screening programmes must be checked against the Population Screening Act, which may require them to have a licence.

Drug users who regularly use or have used needles

The injection of drugs, particularly heroin, mainly dates from the period 1960 to 1990. Since the start of the needle exchange programmes, clean injection needles have almost always been used and the transmission of HBV and HCV through the injection of drugs is rare now.

The Committee does not consider individuals to be at risk if they injected drugs only once or only occasionally in the past and are now generally fully

integrated and participating members of society. However the Committee does consider people who *regularly* injected drugs during that period or still do to be a risk group still. That is because severe liver conditions due to chronic HBV or HCV infections often only develop decades later.

An estimated 3 to 4 per cent of people who regularly use or have used needles to inject drugs are HBV carriers. Substantially higher proportions are HCV carriers, particularly if they are also HIV positive. It is estimated that more than 90 per cent of the latter group are HCV carriers.

The Committee feels it is necessary to offer screening for HBV and HCV to people who regularly inject or injected drugs. If they are shown to be chronically infected with HBV, a decision needs to be made on whether to offer treatment or whether monitoring will suffice. If they are shown to be chronically infected with HCV, they should be offered a treatment with direct-acting antiviral agents.

The Committee considers chronic HBV or HCV infection among people who inject or injected drugs to be a consequence of their addiction. It therefore believes that case finding to detect HBV and HCV among these people is the duty of care of the regular addiction care sector and it stresses that these institutions should assume this task. Individuals who regularly inject or injected drugs and who cannot be reached through the regular addiction care institutions could perhaps be found through welfare centres, other healthcare institutions, GPs or penal institutions. Here too, as far as the Committee is concerned, priority should be given to HBV and HCV case finding for locating these drugs users.

Men who have sex with men

Chronic HBV infections are more common among men who have sex with men than among the general population. Screening for HBV is part of the vaccination programme for preventing infection with HBV that has been set up for men who have sex with men.

Men with HIV who have sex with men are relatively more likely to have chronic HCV infections. The Committee therefore recommends offering these men screening for HCV as well. If they are shown to have a chronic HCV infection, they should be offered treatment with direct-acting antiviral agents. The Committee is of the opinion that case finding to detect HCV among this group of people is covered by the duty of care of the HIV treatment centres.

As regards men who have sex with men and who have not been diagnosed with HIV, the Committee recommends monitoring to check for chronic HCV infections, as there are signs that the number of chronic HCV infections among this group is on the increase.

Healthcare employees

The risk of healthcare employees becoming infected with HBV has fallen considerably thanks to the current vaccination programme. The Committee does not believe that any further measures are required.

In view of the greatly improved possibilities for treating chronic HCV infections, the Committee recommends offering screening for HCV to staff who run the risk of becoming infected through contacts with patients or of infecting others, with the offer of treatment where appropriate.

The Committee sees chronic HCV infections among these healthcare employees, who both run a risk and constitute a risk, as an occupational disease. That means that it is the employer's responsibility to offer screening.

Refugees

As regards refugees, the Committee recommends offering them screening for HBV and HCV during the admission procedure, provided that the screening can be combined with opportunities for care and treatment in line with the applicable guidelines. Here too, it recommends adopting a threshold value of at least 2 per cent of the population in the country of origin being infected.

If refugees are not screened for HBV during the asylum application procedure, there is a continued risk of infections being transmitted in the centres. The Committee therefore recommends paying attention in the information provided to refugees to the risk of sexual transmission of HBV.

Desirability of retracing

The Committee feels that the improved treatment options for chronic HBV infections and (especially) chronic HCV infections are a reason for retracing people who have been diagnosed with a chronic infection in the past but are no longer receiving care. This retracing should focus on giving patients the opportunity to make use of the new treatment options. Once they have been retraced, they must promptly be given appropriate care if they so wish.

Research and monitoring

The Committee notes various areas where scientific research or patient monitoring could improve knowledge about chronic HBV and HCV infections.

Research on the efficiency of screening pregnant women

In the Netherlands, pregnant women are screened for HBV as a matter of course. Given the developments in the treatment of chronic HCV infections, the Committee recommends to investigate whether it would be efficient to screen pregnant first-generation migrants from low-income and middle-income countries for HCV as well as HBV.

Monitoring HCV among men who have sex with other men and are HIV-negative

Chronic HCV infections seem to be increasing among men who have sex with other men and are HIV-negative. Although the numbers are still small at present, the Committee recommends keeping a close eye on this development. It feels that monitoring is indicated.

Data collection

The Committee recommends setting up a national register to collate data on all individuals who are chronically infected with HBV or HCV. The data that is collected could be used to evaluate the screening, among other things. That means that additional data is needed, for example on participation.

Given the current treatment options, the Committee realises that the data on chronic HCV infections will mainly be useful for scientific research; at least some of the people treated for chronic HCV infections will no longer be receiving care after their treatment has finished. However, the Committee does not rule out the possibility of a clinical significance in the future too.

Hoofdstuk 1

Inleiding

Er zijn verscheidene virussen die hepatitis (een ontsteking van de lever) kunnen veroorzaken. De vijf meest voorkomende veroorzakers zijn het hepatitis A-, B-, C-, D- en E-virus. Het geheel van ziekteverschijnselen (klinisch beeld) dat optreedt wanneer iemand is geïnfecteerd met een van deze virussen, varieert.

Dit advies gaat over de wenselijkheid van opsporing van chronische infecties met het hepatitis B-virus en het hepatitis C-virus, twee virussen die een chronische hepatitis kunnen veroorzaken.

1.1 De virussen

1.1.1 Hepatitis B-virus

Het hepatitis B-virus (HBV) is een DNA-virus dat behoort tot de familie van hepadna-virussen. Een acute HBV-infectie geeft aanvankelijk vaak nauwelijks klachten. Na verloop van tijd kan een acute infectie overgaan in een chronische HBV-infectie oftewel dragerschap. De kans daarop hangt af van de leeftijd waarop iemand geïnfecteerd raakt: hoe jonger, hoe groter de kans op ontwikkeling van dragerschap. Naar schatting twintig procent van de dragers wordt op lange termijn (vaak pas na tientallen jaren) ziek, met een meer dan gemiddelde kans op overlijden.

Overdracht van HBV vindt vooral plaats via seksueel contact, via bloed-bloedcontact, van moeder op kind (kort voor, tijdens of kort na de bevalling) en via intensief contact tussen dragers en jonge kinderen.

Voor de behandeling van een chronische HBV-infectie zijn twee typen geneesmiddelen beschikbaar: peginterferonen en, van recenter datum, direct werkende antivirale middelen zoals entecavir en tenofovir.

Vaccinatie tegen HBV is mogelijk sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw. Deze vaccinatie is sinds 2011 onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma. Ook bestaan er gerichte vaccinatieprogramma's voor risicogroepen.

1.1.2 Hepatitis C-virus

Het hepatitis C-virus (HCV) is een RNA-virus dat behoort tot de familie van flavivirussen. HCV is in 1989 geïdentificeerd. Er zijn zes zogeheten genotypes van HCV bekend. Het aantal mensen binnen verschillende bevolkingsgroepen dat met deze varianten is geïnfecteerd loopt uiteen, evenals het bijbehorend klinisch beeld. Bij een acute HCV-infectie is vaak geen sprake van ziekte-verschijnselen.

Bij ongeveer 80 procent van de met HCV geïnfecteerde personen wordt de infectie in een latere fase chronisch. Naar schatting twintig procent van deze dragers wordt als gevolg van de chronische HCV-infectie op lange termijn (vaak tientallen jaren later) ziek, met een meer dan gemiddelde kans op overlijden. Overdracht van HCV vindt vooral plaats via bloed-bloedcontact of als gevolg van bijvoorbeeld prikaccidenten. Bij hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen kan overdracht van HCV plaatsvinden via seksueel contact.

De behandelmogelijkheden van HCV-dragerschap zijn sterk toegenomen sinds er een aantal jaar geleden nieuwe geneesmiddelen op de markt kwamen: de zojuist genoemde direct werkende antivirale middelen.

Er bestaat geen vaccin tegen HCV.

1.2 Adviesaanvraag

De Gezondheidsraad heeft verscheidene keren over HBV geadviseerd, vooral over vaccinatie.[1-4] Ook over HCV heeft de raad in 1997 en 2004 eerder geadviseerd, toen er nog geen genezing van HCV-dragerschap mogelijk was.[5,6] Nu vraagt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad om de wenselijkheid van screening op chronische HBV-infectie en op chronische HCV-infectie in risicogroepen te beoordelen. Zij vraagt daarbij specifiek aandacht voor de afbakening van de doelgroep(en) en – waar

het gaat om migranten – voor het moment van screening in de immigratieprocedure. Ook wil de minister weten of heropsporing van in het verleden gediagnosticeerde dragers van HBV of HCV moet plaatsvinden op basis van bestaande patiëntgegevens. Tot slot verzoekt ze de raad om vergunningverzoeken in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek te betrekken bij het advies. De adviesaanvraag is te vinden in bijlage A van dit advies.

1.3 Aanpak

Ter beantwoording van de vragen van de minister heeft de Gezondheidsraad een ad hoc-commissie geïnstalleerd, de Commissie Screening hepatitis. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B.

De commissie heeft de stand van wetenschap in kaart gebracht door beoordeling van de wetenschappelijke literatuur en door raadpleging van externe deskundigen (zie bijlage B). Bij de advisering heeft afstemming plaatsgevonden met het Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb). Het CIb heeft een nationaal plan voor de bestrijding van hepatitis B en hepatitis C opgesteld.

De commissie gaat op HBV en HCV en de eventuele screening daarop afzonderlijk in. In het laatste hoofdstuk beschouwt zij de wenselijkheid van de screening op HBV en HCV gezamenlijk.

De commissie geeft algemeen advies over de wenselijkheid van screening op HBV en HCV en doet, indien van toepassing, aanbevelingen over de in haar ogen daarbij behorende verantwoordelijkheden van de overheid of andere partijen.

In Nederland bestaat een Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) die bepaalt dat het aanbod van sommige categorieën van screening, waaronder screening op kanker, vergunningplichtig is. Hepatitisscreening zou, vanwege het verhoogde risico op leverkanker, vergunningplichtig kunnen zijn. De commissie gaat niet in op specifieke vergunningaanvragen voor hepatitisscreening in het kader van de Wbo. Dat is het expertiseterrein van de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. De commissie die het voor u liggende advies heeft opgesteld verwacht dat (zo ver vergunningplicht van toepassing is) dit advies daarbij van dienst kan zijn.

Uitgangspunt van de commissie is dat deelname aan screening en vervolg onderzoek altijd vrijwillig moeten zijn.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 van dit advies gaat de commissie kort in op verschillende onderwerpen die zij bij de beoordeling van de noodzaak van screening op HBV en HCV nodig heeft, waaronder het afwegingskader voor screening. In de volgende twee hoofdstukken beoordeelt zij – op basis van het afwegingkader – achtereenvolgens de screening op HBV en de screening op HCV. De commissie spreekt in hoofdstuk 5 over de heropsporing van mensen bij wie ooit een chronische infectie door HBV of HCV is vastgesteld, maar die nu niet meer voor die chronische infectie in zorg zijn. In hoofdstuk 6 ten slotte, beschouwt de commissie haar aanbevelingen, vanuit het perspectief van de verschillende door haar gedefinieerde risicogroepen.

Een verklarende woorden- en begrippenlijst is te vinden in bijlage C.

Hoofdstuk **2**

Achtergrondinformatie

In dit hoofdstuk staat de commissie stil bij twee onderwerpen die zij nodig heeft om het advies over screening op HBV en HCV te kunnen onderbouwen. Als eerste gaat de commissie kort in op het afwegingskader dat zij in dit advies hanteert. Vervolgens bespreekt zij de verschillende vormen van screening en definieert daarbij de door haar gehanteerde termen.

2.1 Het afwegingskader voor screening

Anders dan de curatieve geneeskunde, die georiënteerd is op een zorgvraag van de patiënt, is screening grotendeels aanbodgericht. Er wordt screeningsonderzoek aangeboden aan vaak (voor zover bekend) op dat moment gezonde burgers. Uit de tien criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek die Wilson en Jungner in de jaren zestig van de vorige eeuw voor de *World Health Organization* (WHO) hebben geformuleerd,[7] heeft de Gezondheidsraad in 2008 een normatief kader afgeleid ten dienste van besluitvorming over het wel of niet wenselijk zijn van screening.[8] De raad heeft dit normatieve kader toegepast bij adviezen over screening op darmkanker[9] en op baarmoederhalskanker.[10] Het kader is als volgt samen te vatten[9]:

- screening moet gericht zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem (ernst en omvang van de ziektelast)
- screening moet leiden tot gezondheidswinst voor de te onderzoeken persoon (de verhouding tussen voordelen en nadelen moet gemiddeld gunstig zijn)

- de screeningsmethode moet betrouwbaar en valide zijn
- deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze
- er moet sprake zijn van doelmatig gebruik van middelen.

De commissie past dit kader eveneens toe in het voorliggende advies.

2.2 Vormen van screening

Preventie is onder te verdelen in primaire, secundaire en tertiaire preventie. Primaire preventie is gericht op het voorkómen van nieuwe gevallen van een ziekte, door het wegnemen of verminderen van de oorzaken daarvan. Secundaire preventie richt zich op mensen met een vroeg stadium van een aandoening – waarmee de betreffende persoon nog niet bekend is – of op mensen die een of meer risicofactoren voor een aandoening hebben. Het doel is de ziekte vroegtijdig op te sporen en te behandelen, zodat deze eerder geneest of niet erger wordt, of een risicofactor voor een aandoening vroegtijdig te herkennen, zodat door behandeling, advisering en begeleiding de kans op ziekte wordt verminderd. Tertiaire preventie richt zich op mensen bij wie een aandoening of ziekte is vastgesteld en die daarvoor in behandeling zijn. Het doel is de prognose te verbeteren door complicaties of verergering van de ziekte te voorkomen.

2.2.1 Screening als secundaire preventie

Screening valt onder secundaire preventie en kan verschillende doelen hebben. Meestal is het doel het bereiken van gezondheidswinst, door ziekte te voorkomen of te behandelen in een therapeutisch en prognostisch gunstiger stadium. Een ander doel van screening dan genezen of voorkomen van ziekte is het verschaffen van keuzemogelijkheden, voor nu of in de toekomst.

Bekende voorbeelden van screening als secundaire preventie zijn de bevolkingsonderzoeken naar borst-, darm-, en baarmoederhalskanker, de tuberculosescreening voor risicogroepen (bijvoorbeeld sommige categorieën migranten) en de prenatale screening op het syndroom van Down (gericht op het verschaffen van keuzemogelijkheden voor de zwangere vrouw).

Screening vindt vaak plaats in de vorm van (landelijke, regionale of lokale) preventieprogramma's. Screening kan echter even goed plaatsvinden in de spreekkamer van de arts. Het wordt dan vaak met de Engelse term *case finding* aangeduid. De commissie sluit zich bij deze terminologie aan.

2.2.2 *Heropsporing als tertiaire preventie*

Onder heropsporing verstaat de commissie het oproepen van mensen bij wie ooit een chronische infectie met HBV of HCV is vastgesteld, maar nu niet (meer) in zorg zijn. Heropsporing kan aangewezen zijn als de medische inzichten zo zijn veranderd dat het (opnieuw) verlenen van zorg raadzaam is. De commissie ziet heropsporing daarom niet als screening, maar als onderdeel van de zorg voor de patiënt en daarmee als tertiaire preventie.

Hoofdstuk 3

Screening op HBV

In dit hoofdstuk staat de vraag centraal of screening op HBV wenselijk is. De commissie heeft om die vraag te beantwoorden de verschillende onderdelen van het afwegingskader voor HBV doorlopen.

3.1 Ernst en omvang van de ziektelast door HBV

De vraag of een aandoening een belangrijk gezondheidsprobleem vormt, valt uiteen in twee deelvragen: is het ziektebeloop (potentieel) ernstig en komt de aandoening vaak voor? Om de eerste vraag te beantwoorden beschrijft de commissie in dit hoofdstuk de HBV-infectie met zijn natuurlijk beloop, de ziektelast die daardoor kan ontstaan en de kans op (vroegtijdige) sterfte als gevolg van HBV-dragerschap. Ook gaat zij in op de behandelmogelijkheden en de mogelijkheden van vaccinatie. De commissie beantwoordt de tweede vraag door te bespreken hoe vaak chronische HBV-infectie voorkomt en leidt tot ziekte en sterfte. Zij maakt daarbij onderscheid tussen de algehele bevolking en risicogroepen.

Separaat gaat de commissie bij beide deelvragen in op de kans op overdracht van HBV naar derden, in het geval van infectieziekten onderdeel van de vraag naar de ernst van de aandoening.

3.1.1 *De aandoening*

In deze paragraaf schetst de commissie de HBV-infectie als aandoening door achtereenvolgens het natuurlijk beloop van een HBV-infectie, de ziektelast van en sterfte aan chronisch HBV-infectie en de overdracht van HBV te bespreken. Om verschillende redenen is dat niet eenvoudig. Zo is bij een acute HBV-infectie vaak geen sprake van ziekteverschijnselen.

Natuurlijk beloop

Een acute HBV-infectie verloopt vaak zonder duidelijke ziekteverschijnselen, maar kan zich uiten in malaise, koorts en geelzucht. Als zich verschijnselen van acute HBV-infectie voordoen, is dat doorgaans na een incubatieperiode die ligt tussen de zes weken en zes maanden na infectie. De (klinische) symptomen verdwijnen vervolgens meestal binnen één tot drie maanden.

Na een acute infectie kan een chronische HBV-infectie oftewel dragerschap ontstaan. Daarvan is sprake als het HBsAg (hepatitis B *surface* antigeen, een viruseiwit) langer dan zes maanden aantoonbaar is. De kans op dragerschap hangt sterk af van de leeftijd die iemand heeft wanneer hij geïnfecteerd raakt: hoe jonger, hoe groter de kans. Zo wordt bij geïnfecteerde pasgeborenen ongeveer 90 procent drager, terwijl dat bij geïnfecteerde volwassenen slechts rond de 5 procent is.[11] Er zijn behalve leeftijd ook andere (genetische) factoren die het risico op het ontstaan van dragerschap verhogen.

Een chronische HBV-infectie kan gepaard gaan met klinische verschijnselen. Welke dit zijn hangt af van de fase waarin de infectie zich bevindt. Er worden vier fasen onderscheiden: de immuuntolerante fase, de immuunactieve fase, de inactieve fase en de reactiveringsfase.

Tijdens de immuuntolerante fase van een chronische HBV-infectie heeft de patiënt weinig tot geen klachten. De lengte van deze fase hangt af van de leeftijd waarop de infectie heeft plaatsgevonden. Bij pasgeborenen of kinderen die op jonge leeftijd geïnfecteerd raken kan de immuuntolerante fase tien tot dertig jaar duren; bij mensen die op latere leeftijd besmet raken is dat vaak veel korter. Tijdens de immuuntolerante fase is er veel virus in het bloed aantoonbaar: de hoeveelheid HBV-DNA is hoog. Het viruseiwit HBsAg is in deze fase al snel aantoonbaar. Ook het viruseiwit HBeAg (hepatitis B-e-antigeen) is aantoonbaar, wat duidt op sterke virusvermenigvuldiging. Er zijn geen aanwijzingen voor

leverontsteking of leverschade: de concentratie van het leverenzym alanine-aminotransferase (ALAT) in het serum is niet verhoogd.

Op de immuuntolerante fase volgt de immuunactieve fase. Er is sprake van actieve ontsteking in de lever, die tot uiting komt in een verhoging van het ALAT. Periodiek kunnen zich milde tot zeer ernstige verschijnselen voordoen, variërend van algemene klachten tot kenmerkende hepatitisklachten zoals geelzucht en donkere urine. HBsAg is aantoonbaar. Ook in de immuunactieve fase vindt er virusvermenigvuldiging plaats: HBeAg is aantoonbaar, de hoeveelheid HBV-DNA is hoog.

De immuunactieve fase gaat in het algemeen over in de inactieve fase. Deze fase verloopt meestal zonder klachten en wordt gekenmerkt door een daling van het HBV-DNA in het bloed (als gevolg van de daling in de hoeveelheid viruspartikels) en de vorming van antistoffen tegen HBeAg (anti-HBe), gepaard gaand met een daling in HBeAg. Ook HBsAg kan dalen, maar kan wel detecteerbaar blijven als de patiënt niet geneest. Hoewel de virusvermenigvuldiging aanhoudt, wordt deze sterk onderdrukt door de natuurlijke afweer van de gastheer.

Bij een aantal patiënten treedt na een korte of langere inactieve fase reactivatie van de ontstekingsactiviteit op. Het virusgehalte in het bloed neemt dan weer toe. Dit gaat gepaard met typische hepatitisklachten, passend bij een acuut beeld. Opvallend is dat in zo'n reactiveringsfase HBeAg vaak niet meer aantoonbaar is. Men spreekt dan van HBeAg-negatieve chronische hepatitis. HBsAg is in deze fase wél aantoonbaar en dus bruikbaar in de diagnostiek.

Van de volwassen HBsAg-positieve personen is jaarlijks ongeveer 1 procent in staat om op eigen kracht het virus te uit het bloed te laten verdwijnen. Bij HBsAg-positieve kinderen gaat het om 0,5 tot 0,8 procent.[12] Daarnaast gaat jaarlijks zo'n 5 tot 10 procent van de HBeAg-positieve personen spontaan over naar een situatie waarin zich antistoffen vormen tegen HBeAg, wat duidt op een sterk verminderde virusvermenigvuldiging.

Ziektelast en sterfte

Een chronische HBV-infectie kan een chronische ontsteking in de lever veroorzaken. Daardoor kan littekenweefsel en bindweefsel in de lever (fibrose) ontstaan. Hierbij zijn verschillende stadia te onderscheiden, lopend van F0 (geen fibrose) tot en met F4 (de meest uitgebreide vorm van fibrose, ook wel cirrose genoemd).

Bij een minderheid van de chronisch HBV-geïnfecteerde personen – circa 20 procent – ontwikkelt zich na tien tot veertig jaar cirrose of leverkanker.[13] Het is niet mogelijk om te voorspellen welke van de chronisch geïnfecteerde perso-

nen dat zijn. Er zijn geen voor de ontwikkeling van cirrose kenmerkende klachten of verschijnselen. Wel zijn er risicofactoren bekend voor de ontwikkeling van cirrose en soms ook leverkanker bij chronisch HBV-geïnfecteerden: diabetes mellitus, alcoholgebruik en niet-alcoholische steatohepatitis (een hepatitisvariant waarbij zich vet in de lever ophoopt). De WHO schat de kans dat chronisch geïnfecteerde personen uiteindelijk komen te overlijden aan HBV-gerelateerde aandoeningen op 15 tot 25 procent.[14]

Leverziekte

Ter compensatie van het door cirrose ontstane functieverlies kan de lever eerst in omvang toenemen en vervolgens, als de groei niet resulteert in herstel van de functie, weer krimpen; men spreekt dan van gedecompenseerde levercirrose. Deze kan leiden tot leverfalen. Dit leverfalen leidt tot ernstige morbiditeit. Behalve meer algemene verschijnselen als misselijkheid, braken, buikpijn en vermoeidheid kunnen in dit stadium ook neurologische verschijnselen optreden zoals apathie, sufheid en verwardheid.

Leverkanker

De aanwezigheid van cirrose en fibrose maakt de lever ontvankelijk voor het ontwikkelen van primaire levercelkanker (hepatocellulair carcinoom, HCC). De kans daarop bedraagt circa 1 tot 3 procent per jaar bij dragers van HBV met cirrose.[13] Omgekeerd hebben bijna alle patiënten met HCC (80 tot 90 procent) onderliggende cirrose. HCC zonder voorstadium van cirrose en fibrose doet zich vooral voor bij personen van Aziatische en Afrikaanse afkomst.

Voor alle personen met een chronische HBV-infectie (ongeacht de aanwezigheid van cirrose) bedraagt het levenslange risico op HCC ongeveer 5 procent.[13] Bij ongeveer een kwart van de dragers met cirrose ontstaat uiteindelijk leverkanker. HCC verloopt in het begin zonder bijzondere verschijnselen. In gevorderde stadia komen vermoeidheid, misselijkheid, gebrek aan eetlust, vermagering, vergroting van de lever en zwelling van de buik, pijn in de bovenbuik en geelzucht voor.[15] Primaire leverkanker kent een slechte prognose: 75 procent van de patiënten overlijdt binnen twee jaar na de diagnose.[16] De vijfjaarsoverleving is 15 procent en de tienjaarsoverleving 8 procent.

De Nederlandse kankerregistratie registreert wel het aantal gevallen van HCC (549 in 2015)[17], maar maakt geen onderscheid naar de oorzaak van HCC. Er zijn daarom geen gegevens voorhanden hoe vaak in Nederland de diagnose HCC als gevolg van chronische infectie door HBV wordt gesteld.

Sterfte

Er zijn geen formele gegevens over het aantal sterfgevallen dat samenhangt met chronische HBV-infectie. Sterfte als gevolg van virale hepatitis wordt in Nederland namelijk niet afzonderlijk geregistreerd, laat staan uitgesplitst naar HBV- en HCV-infectie. Wel hebben onderzoekers recent, door het aandeel van HBV- en HCV-infectie in de totale sterfte aan HCC en cirrose te becijferen, een schatting gemaakt van het aantal sterfgevallen in de periode tussen 2002 en 2012 als gevolg van HBV- of HCV-infectie. Het zou jaarlijks gaan om tussen de 350 en 600 mensen.[18] De commissie tekent hierbij aan dat deze schatting met aanzienlijke onzekerheid is omgeven.

Overdracht

HBV kan in hoge concentraties voorkomen in bloed en in lagere concentraties in sperma, vaginaal vocht en speeksel. Overdracht vindt hoofdzakelijk plaats via seksueel contact, via bloed-bloedcontact, van moeder op kind (rond de geboorte) en via intensief contact tussen dragers en jonge kinderen.

De kans op overdracht varieert al naar gelang de ziektefase van de bron, de wijze van overdracht en de conditie van de drager. Bij seksueel contact is de kans mede afhankelijk van het stadium van de infectie, van de ruwheid van het seksuele contact, of de drager immuungecompromitteerd is en of hij een beschadigde huid of slijmvliezen heeft. Bij vaste seksuele partners waarvan één HBV-drager is, ligt de kans op overdracht (uiteindelijk) tussen de 16 en 40 procent. Bij incidenteel seksueel contact, zonder kennis over (eventueel) dragerschap van HBV, is die kans per contact veel kleiner. Bij overdracht van moeder naar kind in de periode rond de geboorte wordt de kans sterk beïnvloed door het stadium van de infectie: bij een HBeAg-negatieve moeder ligt die kans tussen de 10 en 15 procent, bij een gecombineerd HBsAg- en HBeAg-positieve moeder tussen de 70 en 90 procent.[19] Bij overdracht door bloed-bloed contact is de kans sterk afhankelijk van de wijze van overdracht: bij transfusie van een HBsAg-positief bloedproduct is de kans zeer hoog, bij prikaccidenten is die kans lager en mede afhankelijk van de hoeveelheid viruspartikels in het bloed en de aard van de verwonding.

Infectie met HBV is in Nederland een aangifteplichtige aandoening. Dat maakt het mogelijk de (waarschijnlijke) wijze van overdracht te onderzoeken. Uit dergelijk onderzoek bleek bij 64 procent van de 5.849 meldingen uit de periode van 2002 tot 2005 de waarschijnlijke overdracht te achterhalen.[20] Overdracht van moeder op kind kwam het vaakst voor (62 procent van de meldingen).[20] Daarna volgden heteroseksueel contact (7 procent), homoseksueel contact (5

procent), injecterend drugsgebruik (2 procent) en prik- of bijtverwondingen (0,9 procent).

3.1.2 *Behandeling*

De behandeling van een chronische HBV-infectie heeft als eerste doel om de gevolgen – levergerelateerde ziekte en sterfte – bij de patiënt te beperken (secundaire preventie). Het tweede doel is de besmettelijkheid van de patiënt en daarmee de overdracht van HBV naar andere personen te verminderen ('behandeling als primaire preventie'). Behandeling wordt aangeraden als de infectie zich in de immuunactieve fase of reactiveringsfase bevindt.

De commissie bespreekt in deze paragraaf de behandelmogelijkheden, de behandelresultaten, de bijwerkingen van behandeling en het optreden van resistentie.

Behandelmogelijkheden

Er zijn twee soorten behandeling voor patiënten met een chronische HBV-infectie.[21] Al langer bekend is behandeling met (PEG-)interferonen (PEG-IFN), stoffen die een antivirale activiteit hebben en het immuunsysteem beïnvloeden (immunomodulator). Patiënten krijgen gedurende maximaal een jaar het middel wekelijks subcutaan toegediend. Een groot voordeel van PEG-IFN is dat de behandeling curatief kan zijn: het immuunsysteem wordt zodanig beïnvloed dat het lichaam HBV uit het bloed verwijdert. Het immunomodulerend effect van PEG-IFN zorgt er wel voor dat het middel niet kan worden gebruikt door patiënten met een storing in het immuunsysteem, bijvoorbeeld auto-immuunziekte. Ook patiënten met een als gevolg van HBV-dragerschap gedecompenseerde cirrose en patiënten met een ernstige depressie of psychose zijn van behandeling met PEG-IFN uitgesloten. Behandeling met PEG-IFN gaat relatief vaak gepaard met bijwerkingen (zie verderop) en is bij slechts 20 tot 30 procent van de patiënten effectief in het bereiken van volledige aanhoudende virologische respons (*sustained virological response* of SVR).[21]

De recenter ontwikkelde direct werkende antivirale middelen (nucleoside- en nucleotideanalogen, bijvoorbeeld entecavir en tenofovir; NA's) zijn breder inzetbaar. Deze middelen blokkeren de productie van nieuwe viruspartikels, maar hebben geen invloed op het in de kern van de levercellen opgeslagen genetisch materiaal van HBV. Dat impliceert dat er geen sprake is van curatieve maar van suppressieve behandeling. Een gevolg daarvan is dat de NA's in principe levens-

lang dagelijks oraal moeten worden ingenomen. Bij HBeAg-positieve patiënten is niet altijd een levenslange behandeling met NA's nodig.

De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen heeft een behandelalgoritme opgesteld waarmee voor verschillende categorieën patiënten de juiste behandeling kan worden vastgesteld.[22] Ook in het buitenland zijn dergelijke richtlijnen gepubliceerd.[23]

Behandelingsresultaten

Klinische uitkomstmaten

In veel onderzoek naar behandeling van chronische HBV-infectie met PEG-IFN, zowel in de vorm van randomised controlled trials (RCT's) als in de vorm van observationeel onderzoek, zijn klinische uitkomstmaten gehanteerd. Uit een metanalyse van dat onderzoek blijkt dat behandeling resulteert in een verlaging van het risico op decompensatie en cirrose.[24] Deze resultaten bleken uit zowel RCT's als observationeel onderzoek. Een verlaging van de kans op HCC en van de kans op sterfte werd wel gevonden in het observationeel onderzoek, maar niet in de RCT's. De auteurs van de metanalyse stellen dat deze laatste klinische eindpunten van behandeling alleen werden aangetoond in het observationeel onderzoek vanwege de grotere onderzoeksgroepen en de langere onderzoeksduur dan in de RCT's.[24] Ook blijken deze klinische eindpunten alleen uit onderzoek bij patiënten met een meer vergevorderd stadium van ziekte (bijvoorbeeld cirrose), en die waren in de RCT's minder geïncludeerd.

Intermediaire uitkomstmaten

Uit vervolgstudies naar NA's zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar om de effectiviteit van deze middelen te kunnen vaststellen. Een RCT naar het effect van behandeling van patiënten zonder cirrose en met klinische eindpunten zou langdurig onderzoek vergen bij grote groepen patiënten. Bovendien zou aan de controlegroep tot aan het eind van de onderzoeksperiode behandeling moeten worden ontzegd. In RCT's zijn daarom intermediaire uitkomstmaten gehanteerd, zoals normalisatie van het ALAT en vermindering van het HBV-DNA.[25] De resultaten van onderzoek met intermediaire uitkomstmaten correleren met de resultaten van onderzoek met klinische uitkomstmaten.[24] Hoewel een dergelijke correlatie geen direct bewijs is van effect op klinische uitkomstmaten, vindt de commissie dat wel aannemelijk. Ook onder die aanname blijft het echter lastig

om de grootte van het effect op intermediaire uitkomstmaten te vertalen naar de grootte van het effect op klinische uitkomstmaten.

Bijwerkingen

Behandeling van een chronische HBV-infectie met PEG-IFN kan leiden tot griepachtige verschijnselen, beenmergsuppressie en ernstige psychische bijwerkingen.[21]

De NA's hebben een gunstiger bijwerkingenprofiel.[26] De commissie tekent daarbij aan dat de gegevens over die laatste middelen afkomstig zijn uit een periode tot maximaal zes jaar en dat is korter dan voor PEG-IFN.[27] In zeldzame gevallen zijn ernstige bijwerkingen beschreven, bijvoorbeeld (als bijwerking van tenofovir) het syndroom van Fanconi, waarbij de nier elektrolyten niet goed resorbeert.[28]

Resistentie

Resistentie tegen behandeling met PEG-interferon is niet beschreven.

Bij de NA's neemt met de duur van de behandeling de kans op het ontstaan van antivirale resistentie toe, al geldt dat vooral voor andere middelen dan entecavir en tenofovir. Resistentie tegen entecavir trad op bij 1,2 procent van de behandelde patiënten; resistentie tegen tenofovir is tot op heden niet beschreven.[29]

3.1.3 Vaccinatie

Vaccins tegen HBV zijn beschikbaar sinds 1982. Na een voltooide vaccinatiereeks gaat men uit van een levenslange bescherming.

In ons land zijn er vier door de overheid georganiseerde vaccinatieprogramma's tegen HBV:[30]

1 vaccinatie van pasgeborenen van moeders die HBsAg-positief zijn
2 vaccinatie van zuigelingen (sinds 2011 als onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)
3 vaccinatie van kinderen van asielzoekers in de leeftijd van 0 tot 19 jaar, inclusief alleenstaande minderjarige vreemdelingen
4 vaccinatie van volwassenen uit twee risicogroepen: sekswerkers en mannen die seks hebben met mannen (MSM).

In aanvulling op deze programma's wordt vaccinatie aangeboden aan medewerkers in de gezondheidszorg die (verhoogd) risico lopen op bloed-bloed contact.

3.1.4 Komt de aandoening vaak voor?

In deze paragraaf komen aan de orde hoe vaak chronische HBV-infecties in de algehele bevolking en bij specifieke (risico)groepen voorkomen (de prevalentie), de mate waarin de chronische HBV-infecties leiden tot ziekte en sterfte en de mate waarin ze leiden tot overdracht van HBV naar derden.

HBV in de algehele bevolking

De prevalentie van chronische HBV-infectie in ons land ligt tussen de 0,1 tot 0,4 procent.[31] Dat betekent dat er in Nederland naar schatting 34.000 (17.000 tot 67.000) mensen drager zijn van HBV. Het aantal schriftelijke meldingen van chronische HBV-infectie ligt naar schatting van de commissie aanzienlijk lager: 20.000. Dit betekent (als de schatting van de prevalentie niet vertekend is door selectiebias, het aantal meldingen compleet is en er niet te veel dubbeltellingen zijn) dat meer dan 10.000 personen chronisch geïnfecteerd zijn met HBV zonder het te weten. Dit zou dan dus gaan om ongeveer een derde van het totaal aantal chronisch geïnfecteerden. Ook in het buitenland zijn vergelijkbare getallen gebleken.[32]

Vroegere (mogelijke) risicogroepen

Hier beschrijft de commissie verschillende groepen waarvoor infectie met HBV in het verleden een risico vormde of waarvoor het nog bestaande risico middels maatregelen naar haar oordeel voldoende is teruggebracht.

Patiënten die vóór 1973 een bloedtransfusie of orgaantransplantatie hebben ondergaan

Sinds 1973 worden in Nederland donors van bloed, sperma, eicellen, serum, weefsel en organen gescreend op aanwezigheid van HBV. Dat betekent dat mensen die vóór die tijd een bloedtransfusie of lichaamsmateriaal hebben ontvangen, daardoor een infectie met HBV kunnen hebben opgelopen. Het gaat daarbij niet alleen om de zogeheten polytransfusées, bijvoorbeeld hemofiliepatiënten en hemodialysepatiënten, maar ook om personen die een incidentele transfusie heb-

ben ondergaan. Een groot deel van deze personen is al opgespoord en op HBV onderzocht.

Hemofiliepatiënten, hemodialysepatiënten en ook ontvangers van een transplantaat zijn vrijwel zonder uitzondering nog onder specialistische controle of behandeling. Bij andere categorieën ontvangers van lichaamsmateriaal is dat niet altijd het geval. De commissie kan daarom een sporadisch geval van onontdekte HBV-infectie door lang geleden in Nederland ontvangen bloed of lichaamsmateriaal niet uitsluiten – ook door de mindere betrouwbaarheid van de langer geleden gebruikte testen, maar zij acht de kans daarop bijzonder klein.

Kinderen van een HBV-positieve moeder

De kans dat een zwangere vrouw die geïnfecteerd is met HBV het virus tijdens of na de geboorte overdraagt naar haar kind kan, afhankelijk van de hoeveelheid virus in haar bloed, oplopen tot 90 procent.[19] In 2014 was de prevalentie van HBV-dragerschap bij zwangere vrouwen 0,3 procent.[33] Sinds 1989 worden zwangere vrouwen gescreend op HBV. Als zij drager blijkt, wordt haar kind direct na de geboorte gevaccineerd en krijgt het hyperimmuunglobuline toegediend. Bij een zeer hoge viruslast wordt de vrouw tijdens de zwangerschap behandeld met antivirale middelen.

Eenmalig of incidenteel injecterende druggebruikers

Injecterend drugsgebruik is in Nederland vooral een probleem uit het verleden: de piek in het injecterend gebruik van met name heroïne ligt tussen de jaren zestig en tachtig van de vorige eeuw. De (destijds) regelmatige gebruikers vormen nog steeds een HBV-risicogroep; de commissie komt hier later op terug. De destijds eenmalig of incidenteel injecterende drugsgebruikers zijn inmiddels veelal in de maatschappij geïntegreerde en participerende personen. Zij zijn moeilijk te identificeren, waardoor er over de omvang en de prevalentie van chronische HBV-infectie in deze groep geen gegevens bekend zijn. De commissie verwacht overigens dat de omvang van deze groep niet groot is en de prevalentie daarin niet hoog.

Werknemers in de gezondheidszorg

In de gezondheidszorg onderscheidt men risicolopend personeel (dat het risico loopt om met HBV besmet te raken) en risicovormend personeel (dat, na zelf geïnfecteerd te zijn geraakt met HBV, patiënten kan besmetten). In beide geval-

len is sprake van iatrogene (door medisch handelen veroorzaakte) overdracht van HBV. In het verleden is dergelijke overdracht van HBV ook in ons land beschreven. Met de huidige screening op en met het vaccinatieprogramma tegen HBV van werknemers in de gezondheidszorg is de kans op iatrogene overdracht van HBV volgens de commissie vrijwel nihil geworden.

Huidige (mogelijke) risicogroepen

Om de overdracht van HBV tegen te gaan zijn in de loop van de tijd diverse preventieve maatregelen ingevoerd. Die maatregelen hebben ertoe bijdragen dat HBV-infectie – die bij de algehele bevolking in Nederland toch al weinig voorkwam – nog zeldzamer is geworden. De belangrijkste huidige risicogroepen voor een (vaak lang geleden opgelopen) chronische HBV-infectie zijn de (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers, MSM, en de eerstegeneratiemigranten uit landen waar chronische HBV-infectie veel voorkomt.

(Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers

Bij de (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers van opiaten of andere harddrugs schat de commissie de prevalentie van chronische HBV-infectie op 3 tot 4 procent. Op een geschat totaal aantal van 14.000 opiaatgebruikers[34] zou het dan gaan om hooguit 420 tot 560 personen. Ongeveer 70 procent van deze groep is bekend bij instellingen voor verslavingszorg.[34] Over de omvang van de groep (ooit) regelmatig injecterend gebruikers van andere harddrugs zijn geen schattingen bekend.

Mannen die seks hebben met mannen

Er bestaat al langere tijd een vaccinatieprogramma voor MSM. Intensivering van dit programma na 2002 heeft er toe geleid dat de incidentie van nieuwe HBV-infecties in deze groep verder is gedaald.[35] Bij het eerste bezoek in het kader van dit programma vindt diagnostiek naar chronische HBV-infectie plaats. Op basis daarvan kan een uitspraak worden gedaan over de prevalentie van HBV-dragerschap binnen de onderzochte groep. Zo bleek tussen 1998 en 2010 bij de 32.746 onderzochte MSM de prevalentie van chronische HBV-infectie 0,6 procent te zijn.[35]

Migranten uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie

De wereldwijde prevalentie van HBV-dragerschap wordt gekenmerkt door een grote variatie.[36] In Nederland leven migranten die afkomstig zijn uit landen die volgens de WHO worden gekenmerkt door een middelhoge (2 tot 8 procent) of hoge (meer dan 8 procent) HBV-prevalentie, bijvoorbeeld Ghana en Vietnam. In een land met een middelhoge prevalentie is de kans voor een willekeurige inwoner om gedurende zijn leven een HBV-infectie door te maken 16 tot 55 procent en in een land met een hoge prevalentie 40 tot 90 procent.[19] Er zijn in ons land verscheidene onderzoeksprojecten naar de prevalentie van HBV bij migrantengroepen uitgevoerd.[37-43] De geobserveerde prevalentie van chronische HBV-infectie was telkens hoger dan bij de autochtone Nederlandse bevolking, maar tegelijkertijd vaak lager dan mocht worden verwacht op basis van de gegevens van de WHO over de prevalentie in het land van herkomst. Aan de gevonden verschillen zou selectie ten grondslag kunnen liggen (bij de immigranten die naar ons land zijn gekomen, bij de immigranten die hier aan het onderzoek hebben meegedaan), maar ze kunnen ook worden veroorzaakt door de verschillen tussen onderzoeksmethoden hier en in het land van herkomst.[44]

Derden

HBV-dragers kunnen het virus overdragen naar derden. Tegenwoordig geldt dat risico vooral voor seksuele partners van dragers; naar schatting raakt tussen de 16 en 40 procent van de vaste partners (uiteindelijk) geïnfecteerd.

Andere risico's voor derden worden grotendeels ondervangen door de bestaande preventieprogramma's, zoals algemene vaccinatie van zuigelingen, vaccinatie van gezondheidszorgmedewerkers, vaccinatie van MSM en sekswerkers, de screening van zwangere vrouwen (gevolgd door vaccinatie van de pasgeborene als de moeder draagster blijkt te zijn), en gebruik van schone naalden door injecterende drugsgebruikers.

3.1.5 Conclusie

Het natuurlijk beloop van (chronische) HBV-infecties is in voldoende mate begrepen om de effecten van screening (en behandeling) te kunnen beoordelen. Immuunparameters maken het mogelijk om een herkenbaar latent stadium te onderscheiden. Bij ongeveer 80 procent van personen met chronische HBV-infectie doen zich in het beloop geen complicaties voor. Als die complicaties ontstaan, is dat gemiddeld pas enkele decennia na de besmetting. Bij circa 20 procent van

ongeveer 34.000 HBV-dragers ontstaat levercirrose; bij ongeveer 1.700 van hen ontstaat uiteindelijk leverkanker. Het is niet mogelijk om te voorspellen bij wie van de geïnfecteerde personen zich cirrose of leverkanker zal ontwikkelen.

HBV is vooral een belangrijk gezondheidsprobleem in bepaalde risicogroepen, zoals (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers, MSM en migranten uit landen waar HBV veel voorkomt. Vooral bij MSM, sekswerkers en migranten vindt overdracht van HBV naar seksuele partners plaats, waardoor (additioneel) een derdenbelang bestaat. Door de vaccinatie van MSM en sekswerkers zijn de risico's voor derden bij die twee groepen in aanzienlijke mate teruggebracht.

3.2 Voor- en nadelen van screening op HBV

De commissie heeft de voor- en nadelen van screening op HBV onderzocht aan de hand van twee vragen. De eerste is of screening op HBV de ziektelast kan helpen verkleinen, de tweede is wat de nadelen zijn aan screening op HBV.

3.2.1 Kan screening op HBV de ziektelast helpen verkleinen?

Er is de commissie geen klinisch of epidemiologisch onderzoek bekend naar de vraag of screening op HBV van de algehele Nederlandse bevolking gemiddeld zal leiden tot een klinisch populatievoordeel. Het is dan ook moeilijk om te bepalen welke gezondheidswinst (in termen van sterfte, ziekte of kwaliteit van leven) valt te verwachten van landelijke screening. De commissie heeft wel de beschikking over gegevens van de in Nederland verrichte pilotonderzoeken onder migranten. Zij gaat hier in op de vraag of op basis van dat onderzoek is vast te stellen of personen met chronische HBV-infectie in een situatie met screening in een vroeger stadium van ziekte gevonden zullen worden dan in de huidige situatie zonder screening.

Het is mogelijk het stadium van fibrose bij HBV-dragers vast te stellen. De gebundelde resultaten van vier in Nederland uitgevoerde klinische onderzoeken lieten zien dat 60 procent van de patiënten zich bij diagnose in stadium F0 (geen fibrose) of F1 (milde fibrose) bevond, 23 procent in stadium F2 (matige fibrose), 16 procent in stadium F3 (ernstige fibrose) en 6 procent in stadium F4 (cirrose).[45-48] Deze percentages hoeven niet representatief te zijn voor de gehele chronisch geïnfecteerde populatie in Nederland. In drie Nederlandse screening pilotonderzoeken werden gegevens gerapporteerd over de aanwezigheid van cirrose bij de personen met HBV.[39,41,43] In totaal bleek bij 5 van de 70 bij screening gevonden HBV-dragers cirrose aantoonbaar (7 procent). Het aantal deelnemers aan de pilotonderzoeken is te klein om een betrouwbare uitspraak te kunnen

doen, maar het percentage HBV-dragers met cirrose bij de gescreende personen wijkt daarmee niet duidelijk af van het percentage HBV-patiënten dat gevonden werd in het klinische onderzoek naar de stadiëring van fibrose.

In Nederland zijn tussen 2009 en 2013 vijf pilotonderzoeken uitgevoerd naar screening op HBV bij Chinese migranten. Teneinde de klinische relevantie van de screening vast te stellen zijn de resultaten van deze vijf onderzoeken gebundeld.[49] Van de in totaal 4.423 deelnemers bleken er 264 (6 procent) HBsAg-positief (en dus drager). Van deze patiënten waren er 129 nieuw gediagnosticeerd. Antivirale therapie werd gestart bij 32 van de 129 patiënten (25 procent); *follow-up* wegens hoog HBV-DNA of surveillance naar HCC werd noodzakelijk geacht bij 64 patiënten (50 procent). De auteurs concluderen dat de screening op HBV bij driekwart van de nieuw gevonden patiënten klinische impact had, wat overigens nog niet wil zeggen dat er sprake is van gezondheidswinst. Het is namelijk niet bekend hoe bij deze mensen de screening het ziekteproces zou beïnvloeden.

Bestaande screeningsprogramma's

In Nederland zijn er verschillende screeningsprogramma's op HBV, gericht op zwangere vrouwen, MSM, en sekswerkers.

Dankzij de bestaande zwangerschapsscreening, eventueel gevolgd door actieve en passieve vaccinatie van het pasgeboren kind en door antivirale therapie tijdens de zwangerschap, is de verticale overdracht van HBV van moeder naar kind volgens de commissie geen punt van zorg meer.

Seksuele overdracht van HBV komt nog wél voor, ondanks de screening op HBV bij zowel onderzoek op geslachtsziekten als onderzoek in het kader van vaccinatie tegen HBV van personen uit risicogroepen. Per jaar werden in Nederland ongeveer tweehonderd gevallen van acute HBV-infectie geregistreerd, waarbij in ongeveer twee derde van de gevallen seksuele overdracht waarschijnlijk is. In 2015 was dit aantal teruggelopen tot 99.[33] De commissie merkt op dat onderrapportage hierbij niet uit te sluiten is. Zij onderschrijft dan ook het belang van het protocol dat voorschrijft dat bron- en contactonderzoek wordt uitgevoerd bij screening op HBV.

3.2.2 Nadelen van screening op HBV

Het effect van screening op een aandoening kan nadelig worden beïnvloed door factoren als overdiagnose en *lead time*. De gevolgen hiervan kunnen zijn extra (vervolg)onderzoek, overbehandeling, ongerustheid en een toename in de kosten.

Overdiagnose, *lead time* en overbehandeling

De commissie definieert overdiagnose als een diagnose die op zichzelf terecht wordt gesteld, maar die niet leidt tot een verbetering van de prognose van de patiënt. Daarvan is bijvoorbeeld sprake als de gevonden aandoening nooit tot klachten zal leiden, in ieder geval niet voordat de patiënt overlijdt door een niet-gerelateerde oorzaak. Overdiagnose kan leiden tot overbehandeling, wat een risico op bijwerkingen en kosten met zich meebrengt. Het is onmogelijk om te weten bij welke individuele patiënt er sprake zal zijn van overdiagnose en overbehandeling. Overdiagnose is daarmee een epidemiologisch gegeven waarvan de omvang binnen een cohort alleen na langdurig (bij voorkeur levenslang) onderzoek kan worden geschat. De kans op overdiagnose en overbehandeling is groter naarmate het onderliggende risico op (ernstige) ziekte kleiner is. Vanuit dat perspectief kan het van belang zijn om in plaats van de algehele bevolking gericht risicogroepen te screenen die relatief vaak met een relatief ernstige ziekte te maken hebben.

De bedoeling van screening is om de diagnose in een prognostisch gunstiger stadium te stellen. In het geval van HBV kan de tijd tussen diagnose en manifestatie van de ziekte (*lead time*) vele jaren zijn en die tijd wordt door screening nog verder verlengd. Hierdoor moeten mensen (vaak veel) langer leven met de kennis dat ze geïnfecteerd zijn met HBV, terwijl het nog maar de vraag is of hiermee hun prognose inderdaad gunstiger zal zijn.

Bij het merendeel (80 procent) van de personen met chronische HBV zal zich geen ziekte ontwikkelen. Screening op HBV brengt dan een infectie aan het licht die nooit tot ziekte geleid zou hebben. Screening op HBV resulteert dus bij minimaal 80 procent van de chronisch geïnfecteerden tot overdiagnose en daarmee tot meer (vervolg)onderzoeken, ongerustheid, behandeling en kosten dan zonder screening. De commissie tekent daar wel bij aan dat de huidige striktere behandelcriteria er voor zorgen dat er van overbehandeling minder snel sprake zal zijn dan voorheen.

De commissie beschouwt overdiagnose, *lead time* en overbehandeling als inherent nadeel van screening. Ook in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker profiteert hooguit een op zeven vrouwen die daadwerkelijk gedurende hun leven borstkanker zullen krijgen van screening.[50]

3.2.3 *Conclusie*

Volgens de commissie levert screening op HBV gevolgd door behandeling gemiddeld gesproken gezondheidswinst op voor de HBV-geïnfecteerden die daadwerkelijk ziek zouden worden. Zo vroeg mogelijke behandeling van de chronisch HBV-geïnfecteerde personen heeft gemiddeld immers een gunstige invloed op ziekte en sterfte als gevolg van HBV.

Van de chronisch HBV-geïnfecteerde personen krijgt slecht 20 procent daardoor daadwerkelijk gezondheidsklachten. De mogelijke gezondheidswinst heeft dus betrekking op 20 procent van het totaal aantal dragers. De commissie beschouwt dit echter als een nadeel dat inherent is aan screening. Bovendien is niet te voorspellen wie van de HBV-dragers zal profiteren van screening.

3.3 Betrouwbaarheid en validiteit van screening op HBV

Een voorwaarde voor een verantwoord screeningsprogramma is de beschikbaarheid van een valide en betrouwbare screeningsstrategie. Essentieel daarbij is een valide, door de beroepsgroep algemeen geaccepteerde, test die aanvaardbaar wordt geacht voor de te screenen personen.

3.3.1 *Is er een geschikte test om het hepatitis B-virus aan te tonen?*

De microbiologische diagnostiek van HBV gebeurt in verschillende stappen, bestaande uit een combinatie van serologische en moleculaire testen (zie paragraaf 3.3.3). De sensitiviteit en specificiteit van de tests die op dit moment worden gebruikt zijn volgens de commissie hoog.[51,52] De diagnostiek berust op het aantonen van antigenen en antistoffen tegen HBV in serum. Virusreplicatie is aantoonbaar door het bepalen van de aanwezigheid van HBV-DNA. Er is breed gedragen consensus over de interpretatie van de uitslagen.

3.3.2 *Is de test aanvaardbaar?*

Belangrijk binnen een programma voor screening op HBV is dat de gebruikte test aanvaardbaar is voor de te screenen personen. Elementen die bij de aanvaardbaarheid van een screeningsmethode een rol spelen zijn onder meer de testmethode zelf, de gevolgen die het vernemen van de testuitslag heeft voor de onderzochte persoon en het kennisniveau over HBV bij de te screenen personen.

De testmethode

Laboratoriumonderzoek naar infectie met HBV gebeurt in een kleine hoeveelheid bloed dat met een venapunctie kan worden afgenomen. De commissie vindt dat een dergelijke bloedafname voor de deelnemers aan het programma aanvaardbaar is. Bij (ooit) injecterende drugsgebruikers (één van de mogelijke te screenen groepen) wordt soms de voorkeur gegeven aan een speekseltest. De commissie raadt dat af omdat, in vergelijking met het laboratoriumonderzoek naar HBV in bloed, er minder kennis is over HBV-onderzoek in speeksel. Bovendien is speeksel als testmatrix lastig te standaardiseren.

De gevolgen van de testuitslag voor de onderzochte persoon

Een van de vragen die rijzen bij screening op HBV is of het aanvaardbaar is om chronisch geïnfecteerde personen op te sporen en vervolgens een fors deel van hen niet te behandelen. Naar schatting komt immers slechts 25 procent van de personen met chronische HBV-infectie in aanmerking voor behandeling.[49] De helft van de patiënten wordt (conform de richtlijnen) een zorgtraject aangeboden dat erop is gericht de kans te verkleinen dat de infectie leidt tot ziekte. Hiertoe wordt regelmatig de concentratie van het ALAT in het bloed gemeten. Verder worden adviezen verstrekt over het tegengaan van obesitas en/of metaboolsyndroom (hoge bloeddruk, suikerziekte, verhoogd cholesterol en overgewicht) en over matiging van alcoholgebruik. De stelling dat veel mensen geen behandeling wordt aangeboden klopt op zich wel, maar dat betekent niet dat ze geen zorg krijgen aangeboden. Wel is relevant of de (psychische) lasten van dat zorgtraject van *watchful waiting* opwegen tegen de baten. De commissie vindt van wel; de ervaring van behandelaren in de commissie is dat goed geïnformeerde patiënten in de huidige praktijk veelal goed kunnen omgaan met de onzekerheid. Natuurlijk moet potentiële deelnemers voorafgaand aan de screening duidelijk worden gemaakt dat een positieve testuitslag in de helft van de gevallen resulteert in *watchful waiting* en dat een medische behandeling slechts bij ongeveer een kwart nodig zal zijn.

3.3.3 Is de screeningstrategie betrouwbaar?

Een belangrijke voorwaarde voor het introduceren van screening is een betrouwbare screeningstrategie. De commissie rekent daartoe de complete keten van

diagnose, verwijzing en behandeling. Ook de samenwerking binnen die keten is een punt van aandacht.

Laboratoriumdiagnostiek

Laboratoria

Naast medisch-microbiologische laboratoria en klinisch chemische laboratoria in Nederland verzorgen ook buitenlandse medisch-microbiologische laboratoria HBV-diagnostiek voor Nederlandse patiënten. In die diagnostische laboratoria zijn verschillende testkits in gebruik. De commissie ziet dat niet als een probleem, mits de tests analytisch en klinisch zijn gevalideerd en de uitslagen kunnen worden gestandaardiseerd. De sensitiviteit en specificiteit van de diagnostische technieken zijn zeer hoog (beide rond de 98 procent).[53-55] Er zijn in het verleden behoorlijke verschillen in de sensitiviteit van verschillende commercieel beschikbare DNA-tests beschreven, maar tegenwoordig gebruikt elk laboratorium *real-time* PCR assays met hoge gevoeligheid.[44] Er is breed gedragen consensus over de interpretatie van de uitslagen.[56]

Laboratoriumtechnieken

Bij onderzoek naar chronische HBV-infectie – in het kader van diagnostiek of van screening – zijn twee types tests mogelijk, serologische en moleculair-genetische. De serologische tests richten zich op het aantonen van HBsAg en HBeAg en op het aantonen van antistoffen tegen HBsAg, HBeAg en het HBV core antigeen. De moleculair-genetische tests richten zich op het aantonen van DNA van HBV.

Microbiologische diagnostiek van HBV gebeurt in verschillende stappen die bestaan uit een combinatie van de hier genoemde serologische en moleculair-genetische testen. Meestal is vier tot acht weken na besmetting HBsAg en vervolgens HBeAg in het bloed aantoonbaar. Daarna komt de antistofvorming tegen HBcAg (anti-HBc) op gang: eerst immunoglobuline M antistoffen (IgM-anti-HBc), later immunoglobuline G antistoffen (IgG-anti-HBc). Een positieve IgM-anti-HBc test kenmerkt een recente acute infectie of het opvlammen van een chronische HBV-infectie. Bij klarende acute HBV-infectie komt eerst de antistofvorming tegen HBeAg (anti-HBe) op gang en enige weken tot maanden later ook die tegen HBsAg (anti-HBs). Vervolgens verdwijnen HBsAg en HBeAg. Indien HBsAg volledig is verdwenen en anti-HBs aantoonbaar is, wordt de patiënt als genezen en levenslang immuun beschouwd. Als HBsAg minstens zes maanden

aantoonbaar blijft spreekt men van een chronische HBV-infectie. Zo'n chronische HBV-infectie verloopt in de regel eerst hoog-viremisch (er is veel HBV-DNA aantoonbaar) met aanwezigheid van het HBeAg. In de loop der jaren treedt meestal een partiële immuunrespons op, waarbij HBeAg verdwijnt, anti-HBe opkomt en het HBV-DNA daalt. In zeldzame gevallen kan een genezen HBV-infectie door immuunsuppressie of immuundeficientie weer terugkomen.

Behandeling en behandelindicatie

Het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) verwijst in de nieuwe standaard Virushepatitis alle patiënten met actieve chronische HBV-infectie en alle patiënten met chronische HCV-infectie voor behandeling door naar een behandelcentrum.[57]

Patiënten met chronische HBV-infectie krijgen passende zorg volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen.[22] Van recente datum is de richtlijn van de *American Association for the Study of Liver Diseases*.[23]

Behandelcentra

In Nederland zijn er op dit moment in ruim 45 ziekenhuizen centra voor de behandeling van hepatitis. Die behandelcentra zijn gecertificeerd door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Internisten Vereniging op grond van de aanwezigheid van expertise over onder meer virale hepatitis. De behandelcentra hebben een dusdanige spreiding over Nederland dat patiënten in alle regio's in Nederland toegang kunnen hebben tot een behandelcentrum in de buurt. De commissie stelt dat er dan wel rekening mee moet worden gehouden dat de behandelcentra geen regiofunctie vervullen en dat de ketenzorg richting de centra daarom niet geregeld is.

Zorgketen

De zorgketen voor HBV-patiënten (van diagnose naar behandeling en *follow-up*) functioneert niet altijd voldoende.[58] De auteurs signaleren knelpunten bij onder meer de evaluatie en doorverwijzing na een positieve uitslag van de test op HBV. Er zijn verschillende initiatieven genomen om knelpunten in de keten aan te pakken, bijvoorbeeld in de regio Arnhem.[58]

3.3.4 *Conclusie*

De commissie concludeert dat er een geschikte test is voor de screening op HBV en dat deze test aanvaardbaar mag worden geacht voor de doelgroepen.

Wat de screeningsstrategie betreft oordeelt de commissie dat er in principe voldoende faciliteiten zijn voor diagnose, behandeling en *follow-up* van chronische HBV-infectie en dat deze faciliteiten van goede kwaliteit zijn. Wel vindt de commissie dat de zorgketen voor HBV-patiënten (van diagnose naar behandeling en *follow-up*) nog niet overal voldoende functioneert.

3.4 Deelname aan screening op basis van geïnformeerde en vrijwillige keuze

Deelname aan screening en vervolgonderzoek moet altijd vrijwillig zijn. Van groot belang daarbij is om te zorgen voor adequate informatievoorziening. De deelnemers moeten beschikken over voldoende kennis over de ziekte en over het doel en de mogelijke gevolgen (de voor- en de nadelen) van screening. De commissie ziet hier voor HBV-screening verschillende aandachtspunten.

Zo gaat het bij de screening van migranten om groepen mensen met een zeer uiteenlopende achtergrond, zowel wat taal als wat cultuur betreft. Dat brengt met zich mee dat er over de benadering van de verschillende groepen moet worden nagedacht: wat voor de ene groep goed werkt, kan bij de ander een tegengesteld effect hebben.

Ook de vrijwilligheid van de keuze om de screening te ondergaan kan vooral bij asielzoekers een onderwerp zijn dat aandacht verdient. Als het niet deelnemen aan screening op HBV zou kunnen betekenen dat asielzoekers denken dat ze geen verblijfstatus krijgen, is deelname aan screening voor hen moeilijk als vrijwillig te betitelen.

De commissie komt op de screening van migranten later terug.

3.4.1 *Conclusie*

De commissie concludeert dat een vrijwillige geïnformeerde keuze om (al dan niet) screening op HBV te ondergaan met name bij migranten aandacht verdient.

3.5 Doelmatigheid van screening op HBV

In algemene zin is screening doelmatig als de voordelen opwegen tegen de nadelen en als de screeningsinterventie (als geheel) in proportie staat ten opzichte van het gezondheidsprobleem. Ook moet het probleem niet op een andere (individueel en/of maatschappelijk) minder belastende wijze kunnen worden opgelost. Vanuit het perspectief van doelmatigheid wordt het netto effect van screening vaak uitgedrukt in het aantal mensen dat moet worden gescreend (*number needed to screen*) om bijvoorbeeld een (voor kwaliteit gecorrigeerd) levensjaar te winnen. Dat aantal wordt niet alleen beïnvloed door wetenschappelijke gegevens over de effectiviteit van screening en behandeling (in een vroeger stadium), maar ook door lokale factoren. Verschillende kostenaspecten van doelmatigheid (kosteneffectiviteit, budgetimpact, verdringingseffecten) worden beïnvloed door de kosten van de screening en (zo nodig) vervolgonderzoek en de daaruit voortvloeiende behandeling. Al met al blijft het een subjectieve afweging of screenen de moeite waard wordt geacht.

3.5.1 Gegevens over kosteneffectiviteit

Er is de commissie één Nederlands onderzoek bekend naar de kosteneffectiviteit van screening op en behandeling van HBV. Vergeleken met niet-screenen leverde het screenen en behandelen van migranten uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie een incrementele kosteneffectiviteitsratio op van 8.966 Euro per QALY.[59]

Buitenlandse doelmatigheidsstudies naar screening op HBV zijn door de andere situaties in die landen (met bijvoorbeeld verschillen in de prevalentie van chronische HBV-infectie of in de patiëntenzorg) moeilijk naar ons land te vertalen. Uit een systematische review van onderzoek uit verschillende landen blijkt overigens dat in Europa screening van zwangere vrouwen en van migranten kosteneffectief zou kunnen zijn.[60] Het hier besproken Nederlandse onderzoek[59] maakt deel uit van deze systematische review.

3.5.2 Conclusie

De commissie concludeert dat Nederlandse gegevens over de doelmatigheid van screening op HBV beperkt beschikbaar zijn. Screening van zwangeren en eerstegeneratiemigranten uit landen met een verhoogde prevalentie van chronische HBV-infectie zou kosteneffectief kunnen zijn.

3.6 Aanbevelingen

De commissie heeft de wetenschappelijke gegevens over infectie met HBV en behandeling van chronische HBV-infectie beoordeeld. Vervolgens heeft zij aan de hand van de door de Gezondheidsraad ontwikkelde kader beoordeeld of screening op HBV is aangewezen. Hier geeft de commissie haar aanbevelingen weer.

3.6.1 Landelijke screening

De commissie vindt landelijke screening op chronische HBV-infectie, bijvoorbeeld in de vorm van een landelijk programma, niet aangewezen. De commissie baseert dat oordeel in de eerste plaats op de relatief lage prevalentie van chronische HBV-infectie in ons land: tussen de 0,1 en 0,4 procent. In de tweede plaats is het oordeel gebaseerd op het feit dat naar de huidige inzichten 80 procent van de geïnfecteerde personen niet ziek zal worden als gevolg van de chronische HBV-infectie.

Ook voor groepen in Nederland met een mogelijk verhoogde HBV-prevalentie, bijvoorbeeld migranten uit landen waar chronische HBV-infectie relatief vaak voorkomt, adviseert de commissie om geen landelijk programma op te zetten. De commissie beveelt aan deze groepen op een andere manier te benaderen. Zij komt daar in de volgende paragrafen op terug. Eerst gaat de commissie in op screening op HBV bij gezondheidszorgmedewerkers.

3.6.2 Screening van gezondheidszorgmedewerkers

De commissie vindt dat met het bestaande programma van screening en vaccinatie van risicolopende en risicovormende medewerkers in de zorg het risico op HBV-infectie zeer sterk is teruggebracht. Aanvullende maatregelen zijn volgens haar niet nodig.

3.6.3 Screening bij risicogroepen

De commissie constateert dat verschillende groepen voor wie chronische HBV-infectie een gezondheidsprobleem vormt of kan vormen nu niet altijd in de zorg bekend zijn of soms niet de optimale zorg ontvangen. Met de nieuwe behandelmogelijkheden is ook bij een deel van hen naar alle waarschijnlijkheid gezondheidswinst te behalen, als de diagnose op tijd wordt gesteld. De commissie geeft

hier aan hoe de verschillende groepen moeten worden benaderd en onder wiens verantwoordelijkheid die benadering valt.

De commissie adviseert om bij het vaststellen van de risicogroepen aan wie screening moet worden aangeboden als grenswaarde te hanteren een prevalentie van chronische HBV-infectie in de risicogroep (in het land van herkomst) van 2 procent. De commissie sluit daarmee aan bij de WHO – die een prevalentie van 2 procent of meer verhoogd noemt – en de Amerikaanse *Centers of Disease Control and Prevention* die dat percentage hanteert als grenswaarde.[61]

De commissie benadrukt dat verbetering van de op dit moment nog niet optimaal ingerichte zorgketen essentieel is voor het welslagen van screening op HBV.

(Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers

De prevalentie van chronisch HBV-infectie bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers is hoog. Dat geldt eens te meer als zij hiv-positief zijn. De commissie acht het noodzakelijk (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers op chronische HBV-infectie te onderzoeken. Bij een aangetoonde chronische HBV-infectie moet worden beoordeeld of behandeling noodzakelijk is of dat met monitoring kan worden volstaan.

De commissie ziet chronische HBV-infectie bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers als een gevolg van de verslaving. Zij vindt daarom dat de *case finding* bij deze groep valt onder de zorgplicht binnen de kaders van de reguliere verslavingszorg. De commissie benadrukt dat instellingen in de verslavingszorg deze taak dienen op te pakken.

Naar schatting 30 procent van de (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers is niet via de reguliere verslavingszorg bereikbaar. Mogelijk zijn deze mensen te vinden via maatschappelijke opvang, via de huisarts of via een penitentiaire inrichting. De commissie beveelt aan dat ook hier de betreffende partijen de screening van (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers op HBV oppakken.

Mannen die seks hebben met mannen

De prevalentie van chronische HBV-infectie bij MSM is hoger (0,6 procent) dan bij de algehele bevolking. Waarschijnlijk is het aan het screenings- en vaccinatieprogramma in deze groep te danken dat de prevalentie nu lager is dan de zojuist genoemde grenswaarde van 2 procent. In deze risicogroep speelt het besmettingsrisico voor derden een relatief grote rol. Screening op HBV bij MSM is

onderdeel van het bij deze groep lopende vaccinatieprogramma tegen HBV. De commissie benadrukt ook hier het belang van het doorgeleiden naar relevante zorg als een onderdeel van de zorgketen.

Eerstegeneratiemigranten uit landen met verhoogde HBV-prevalentie

Uit onderzoek naar de prevalentie van chronische HBV-infectie bij eerstegeneratiemigranten uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie blijkt dat de prevalentie bij de mensen die naar ons land zijn gekomen gemiddeld hoger is dan bij de Nederlandse bevolking, maar vaak lager is dan in het land van herkomst. De commissie vindt daarom dat een landelijk screeningsprogramma naar HBV bij alle migranten niet aangewezen is. De commissie adviseert wel eerstegeneratiemigranten uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie op een andere manier onderzoek naar HBV aan te bieden. Bij de bespreking daarvan de maakt zij onderscheid tussen de migranten die al langere tijd in ons land verblijven (bijvoorbeeld de mensen die destijds als bootvluchteling uit Vietnam kwamen) en de migranten die zich nu ons land vestigen of willen vestigen (bijvoorbeeld de asielzoekers).

Migranten die al langere tijd in ons land verblijven

De commissie adviseert het onderzoek naar HBV bij eerstegeneratiemigranten uit landen met verhoogde HBV-prevalentie te laten plaatsvinden als *case finding* bij de huisarts, met de NHG-standaard als richtlijn.[57] De richtlijn zal in de uitvoering moeten worden uitgebreid met een zogenoemde landenlijst van landen met een verhoogde prevalentie van chronische HBV-infectie.

In plaatsen of regio's waar relatief veel hier al lang verblijvende eerstegeneratiemigranten uit landen met verhoogde HBV-prevalentie wonen, adviseert de commissie een lokaal of regionaal screeningsprogramma op te zetten. Eerdere initiatieven hebben laten zien dat op die manier chronisch geïnfecteerden kunnen worden opgespoord, hoewel de opbrengst soms ook tegenviel. Zo'n programma zou daarom eventueel kunnen plaatsvinden gedurende een proefperiode.

Een dergelijk screeningsprogramma zou volgens de commissie het beste in handen kunnen worden gelegd van lokaal of regionaal werkende instellingen voor de gezondheidszorg. Wel moeten dan alle betrokken partijen, waaronder de landelijke overheid, hun inhoudelijke en bestuurlijke verantwoordelijkheid nemen. Bij het organiseren van een screeningsprogramma moet niet alleen rekening worden gehouden met de eerder gedefinieerde grenswaarde voor een ver-

hoogde prevalentie van chronische HBV-infectie bij de te onderzoeken groep, maar ook met de mogelijkheid dat een deel van de dragers bijvoorbeeld al in de pilotprojecten is opgespoord. Ook moeten eisen worden gesteld aan ketenzorg, kwaliteitsbewaking en registratie en monitoring van patiënten. Registratie en monitoring zijn ook van belang als het zou gaan om een screeningsprogramma met een proefperiode en als moet worden bepaald of de opbrengst (in specifieke groepen) nog voldoende hoog is. Als laatste aandachtpunt voor een dergelijk screeningsprogramma noemt de commissie de diversiteit van de betreffende groepen migranten. Het betreft verschillen in geboorteland, in taal, in sociaal-culturele achtergrond, in de periode dat de migranten in Nederland verblijven en de mate waarin ze geïntegreerd zijn in onze samenleving.

Dergelijke lokale of regionale programma's voor screening op HBV kunnen vergunningplichtig zijn in het kader van de Wbo en aanvragen daartoe moeten dan ook ter beoordeling worden ingediend bij het ministerie van VWS.

Migranten die zich nu in ons land vestigen of willen vestigen

Bij de migranten die zich nu in ons land willen vestigen maakt de commissie onderscheid tussen mensen die zich hier vrij kunnen vestigen en asielzoekers.

De commissie adviseert om migranten afkomstig uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie die zich vrij in ons land kunnen vestigen op individueel niveau onderzoek naar HBV aan te bieden. De commissie denkt dat het onderzoek naar HBV bij deze migranten het beste kan plaatsvinden als *case finding* bij de huisarts, met de NHG-standaard als richtlijn[57], uitgebreid met een zogenoemde landenlijst van landen met een verhoogde prevalentie van chronische HBV-infectie.

Evenals bij de in ons land gevestigde migranten adviseert de commissie bij asielzoekers over te gaan tot het aanbieden van screening op HBV tijdens de toelatingsprocedure, mits aan de screening de mogelijkheid van zorg en behandeling volgens de geldende richtlijnen wordt gekoppeld. Ook hier beveelt zij een grenswaarde van 2 procent prevalentie aan.

De commissie plaatst hierbij de volgende kanttekeningen. Het regelmatig verhuizen van asielzoekers gedurende de aanvraagprocedure zal de screening en de zorgketen logistiek bemoeilijken (zie paragraaf 3.3.3).

Als aan de voorwaarde van behandeling niet kan worden voldaan, en asielzoekers tijdens de aanvraagprocedure derhalve niet op HBV worden gescreend, blijft het risico op overdracht in de centra bestaan. De commissie beveelt daarom aan dat in het kader van de voorlichting aan asielzoekers ook aandacht wordt besteed aan het risico van seksuele overdracht van HBV.

3.6.4 *Onderzoek en monitoring*

Gegevensverzameling

De commissie adviseert een landelijk registratiesysteem op te zetten om gegevens te verzamelen over alle personen die zijn geïnfecteerd met HBV of HCV. De verzamelde gegevens kunnen ook worden gebruikt voor evaluatie van de screening. Dan zijn wel andere gegevens, bijvoorbeeld over de deelname, van belang.

Hoofdstuk **4**

Screening op HCV

In dit hoofdstuk staat de vraag centraal of screening op HCV wenselijk is. De commissie heeft om die vraag te beantwoorden de verschillende onderdelen van het afwegingskader voor HCV doorlopen.

4.1 Ernst en omvang van de ziektelast door HCV

De vraag of een aandoening een belangrijk gezondheidsprobleem vormt valt uiteen in twee deelvragen: is het ziektebeloop (potentieel) ernstig en komt de aandoening vaak voor? Om de eerste vraag te beantwoorden beschrijft de commissie in dit hoofdstuk de aandoening met zijn natuurlijk beloop, de ziektelast die daardoor kan ontstaan en de kans op (vroegtijdige) sterfte als gevolg van chronische HCV-infectie, de behandelmogelijkheden en de mogelijkheden van vaccinatie. Zij beantwoordt de tweede vraag door te bespreken hoe vaak de infectie voorkomt en hoe vaak infectie leidt tot ziekte en sterfte. Zij maakt daarbij onderscheid tussen de algehele bevolking en risicogroepen voor chronische HCV-infectie.

Separaat gaat de commissie bij beide deelvragen in op de kans op overdracht van HCV naar derden, in het geval van infectieziekten onderdeel van de vraag naar de ernst van de aandoening.

4.1.1 *De aandoening*

In deze paragraaf schetst de commissie chronische HCV-infectie als aandoening door achtereenvolgens het natuurlijk beloop van de infectie, de ziektelast en sterfte aan chronische HCV-infectie en de overdracht van HCV te bespreken. Om verschillende redenen is dat niet eenvoudig. Zo is bij een acute HCV-infectie vaak geen sprake van ziekteverschijnselen.

Natuurlijk beloop

Na een acute HCV-infectie kan een chronische infectie oftewel dragerschap ontstaan. Daarvan is sprake als de infectie ten minste zes maanden blijft bestaan en viruseiwit aantoonbaar is. Dat treedt op bij ongeveer 80 procent van de geïnfecteerde volwassenen en 50 procent van de geïnfecteerde kinderen. In de overige gevallen verdwijnt de infectie met HCV zonder behandeling uit het bloed ('klaring'). Spontane klaring van het virus kan ook na zes maanden optreden, maar dit is zeldzaam.[62]

Dragers van HCV zijn zich vaak niet bewust van de chronische infectie omdat deze weinig of zelfs geen klachten geeft. Zij blijven echter wel een mogelijke bron van besmetting met HCV. Dit risico speelt vooral bij MSM, rond de geboorte van kinderen van geïnfecteerde moeders en bij mensen die werkzaam zijn in de zorg.

HCV kan een chronische ontsteking in de lever veroorzaken, waardoor op den duur littekenweefsel in de lever (fibrose) kan ontstaan. Hierbij zijn verschillende stadia te onderscheiden, lopend van F0 (geen fibrose) tot en met F4 (de meest uitgebreide vorm van fibrose, ook wel *cirrose* genoemd).

Cirrose ontstaat pas lange tijd (tien tot veertig jaar) na het moment van besmetting bij vijf tot twintig procent van de dragers van HCV. Diverse factoren vergroten de kans op het ontwikkelen van fibrose en de snelheid waarmee verder gevorderde stadia worden bereikt. Het gaat deels om algemene kenmerken zoals (relatief hoge) leeftijd ten tijde van de acute infectie of (mannelijk) geslacht. Ook leefstijlfactoren (alcoholgebruik, obesitas) en comorbiditeit (diabetes mellitus, coïnfectie met hiv) vergroten de kans op en snelheid van het ontwikkelen van fibrose. Mensen die geïnfecteerd zijn met zowel hiv als HCV vertonen een snellere progressie naar cirrose.[63] Omdat sommige van deze factoren (diabetes mellitus, obesitas) tegenwoordig vaker voorkomen is de kans op leverziekte na chronische HCV-infectie toegenomen.[64] Als zich uiteindelijk klachten openbaren

is dat vaak lange tijd na de besmetting en in een relatief vergevorderd stadium van chronische HCV-infectie.

Ziektelast en sterfte

Een besmetting met HCV leidt zoals hiervoor aangegeven in de acute ontstekingsfase meestal niet tot ziekteverschijnselen. Symptomen zoals geelzucht treden tijdens de acute ontsteking op bij minder dan 10 procent van de geïnfecteerde mensen. Ook van de dragers wordt slechts een deel (uiteindelijk) ziek. Het grootste risico komt voort uit het (uiteindelijk) ontstaan van levercirrose, met als gevolg daarvan leverfalen of levercelkanker. Chronische HCV-infectie kan ook gepaard gaan met andere aandoeningen, bijvoorbeeld diabetes mellitus.[65] Een HCV-infectie bij patiënten met diabetes mellitus leidt sneller tot fibrose en cirrose. Tegelijkertijd kan een chronische HCV-infectie insulineresistentie uitlokken.[66,67]

Het percentage chronisch geïnfecteerde personen bij wie zich een ernstige HCV-gerelateerde ziekte ontwikkelt wordt geschat op twintig procent;[68] in dit advies houdt de commissie dat percentage aan. Het percentage mensen dat ziek wordt zou in de toekomst verder kunnen oplopen. Dat hangt samen met de relatief korte tijd dat het virus is geïdentificeerd en met het steeds vaker voorkomen van bijvoorbeeld diabetes mellitus en obesitas. Het is niet te voorspellen bij wie van de dragers zich HCV-gerelateerde ziekte zal ontwikkelen.

Chronische HCV-infectie is samen met chronische HBV-infectie in de westerse wereld de belangrijkste oorzaak van eindstadium leverziekte, primaire levercelkanker en aan de lever gerelateerde sterfte.[62,69]

Leverziekte

Een gevolg van een chronische HCV-infectie is het ontstaan van leverziekten, in eerste instantie leverfibrose. De fibrose kan verergeren en uiteindelijk leiden tot cirrose. Ter compensatie van het door cirrose ontstane functieverlies kan de lever eerst in omvang toenemen en vervolgens, als de groei niet resulteert in herstel van de functie, weer krimpen; men spreekt dan van gedecompenseerde levercirrose. Deze kan leiden tot leverfalen. Dit leverfalen leidt tot ernstige morbiditeit. Behalve meer algemene verschijnselen als misselijkheid, braken, buikpijn en vermoeidheid kunnen in dit stadium ook neurologische verschijnselen optreden zoals apathie, sufheid en verwardheid.

Leverkanker

Chronische HCV-infectie is geassocieerd met een sterk toegenomen kans op HCC.[70] Bij patiënten met cirrose als gevolg van chronische HCV-infectie is de kans op HCC veel groter dan bij patiënten met alleen fibrose.[70,71] Primaire levercelkanker kent een slechte prognose: 75 procent van de patiënten overlijdt binnen twee jaar na de diagnose.[16] De vijfjaarsoverleving is 15 procent en de tienjaarsoverleving 8 procent.

Het aantal diagnoses van primaire levercelkanker is de afgelopen jaren sterk gestegen: van 223 in 2000 naar 549 in 2015.[17] De Nederlandse kankerregistratie maakt geen onderscheid naar de oorzaak van HCC. Toch wordt aangenomen dat deze stijging mede is veroorzaakt door een cohorteffect als gevolg van HCV-infectie van mensen in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw en door comorbiditeit. De toename in opportunistische screening, screening buiten centrale reguliere (klinische) afspraken daarover, kan ook een rol spelen.

Sterfte

Uit cohortonderzoek blijkt dat een groep mensen met chronische HCV-infectie gedurende de onderzoeksperiode gemiddeld een grotere kans op sterfte heeft dan een controlegroep zonder HCV.[72] Die grotere kans op sterfte was het meest uitgesproken bij jongere mensen; sterfte door een andere dan een levergerelateerde oorzaak trad hier het vaakst op. Een vergelijkbaar beeld komt naar voren uit ander onderzoek. Daar bleek de sterfte onder mensen met chronische HCV-infectie in 75 tot 80 procent van de gevallen een andere dan een levergerelateerde oorzaak te hebben.[73] In het geval van chronisch geïnfecteerde (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers zijn complicaties vaak gerelateerd aan het drugsgebruik.[74]

Zoals in hoofdstuk 3 al is beschreven wordt sterfte als gevolg van hepatitis in Nederland niet afzonderlijk geregistreerd. Onderzoekers schatten (met aanzienlijke onzekerheid) dat er in de periode tussen 2002 en 2012 jaarlijks tussen de 350 en 600 mensen aan chronische HBV- of HCV-infectie zijn overleden.[18]

Overdracht

Overdracht van HCV gebeurt meestal via bloed-bloedcontact. Dat contact kan plaatsvinden door blootstelling aan geïnfecteerde bloedproducten of transplantaten, door prikaccidenten of – bij injecterend drugsgebruik – door het delen van injectienaalden. Werkers in de gezondheidszorg kunnen tijdens hun beroepsbeoe-

fening HCV oplopen en dit overdragen naar patiënten. Overdracht kan voorts rond de geboorte optreden van moeder naar kind. Overdracht via seksueel contact komt zelden voor, behalve bij – veelal hiv-positieve – MSM.[75] Het risico op overdracht is bij HCV dan ook een stuk kleiner dan bij HBV.

4.1.2 Behandeling

De behandeling van een patiënt met chronische HCV-infectie heeft vooral als doel de gevolgen – levergerelateerde ziekte en sterfte – bij de patiënt te beperken (secundaire preventie). Tot een aantal jaar geleden bestond de behandeling van een chronische HCV-infectie uit een combinatie van wekelijkse injecties van PEG-IFN en tweemaal daags oraal ribavirine. Deze behandeling duurde lang (24 tot 48 weken), was matig succesvol en ging gepaard met veel bijwerkingen.[76-78] Met de komst van direct werkende antivirale middelen (direct acting antivirals, DAA's) kan de duur van de behandeling aanzienlijk worden verkort, is de genezingskans toegenomen en zijn er minder bijwerkingen. De commissie bespreekt hier de behandelresultaten behaald met deze nieuwe middelen en vergelijkt die met de oude. Eerst gaat zij in op de bij dit onderzoek gehanteerde uitkomstmaten.

Intermediaire uitkomstmaat: *sustained virological response* (SVR)

Het doel van de behandeling van chronische HCV-infectie is om door eliminatie van het virus de ziekte en sterfte te verminderen. Onderzoek naar de mate waarin dit doel wordt behaald is lastig op te zetten en duurt lang. In veel onderzoek naar behandeling van chronische HCV-infectie is daarom gekozen voor een intermediaire uitkomstmaat: de aanhoudende eradicatie van het virus, uitgedrukt in de zogeheten *sustained virological response* (SVR). SVR is gedefinieerd als de afwezigheid van HCV-RNA in serum op, afhankelijk van het onderzoek, 12 of 24 weken na het stoppen van de behandeling. Over de betekenis van SVR voor het verband tussen behandeling en klinische uitkomstmaten als ziekte en sterfte is discussie; de commissie komt daar later op terug.

Behandeling en *sustained virological response*

Het oudere onderzoek met SVR als uitkomstmaat is vooral uitgevoerd met PEG-IFN en ribavirine als behandelingsmethoden. De laatste jaren komen er in hoog tempo onderzoeksresultaten beschikbaar met DAA's. Dit zorgt er voor dat de behandelvoorschriften regelmatig worden aangepast. Voor de precieze beschrij-

ving daarvan verwijst de commissie daarom naar het richtsnoer zoals dat door verschillende groepen behandelaars is opgesteld.[79]

De behandeling van chronische HCV-infectie met een combinatie van wekelijkse injecties met PEG-IFN en tweemaal daags oraal ribavirine resulteerde in ongeveer 50 procent van de gevallen in SVR.[80] Dit percentage was afhankelijk van het HCV-genotype. Het effect van behandeling van mensen met chronische HCV-infectie met DAA's is aanzienlijk groter: na een behandelduur van 12 tot 24 weken wordt bij 75 tot 100 procent van de gevallen SVR bereikt.[81] Het daadwerkelijke percentage SVR is afhankelijk van verschillende factoren, zoals het combineren van verschillende DAA's of van DAA's met ribavirine, het HCV-genotype, of het moment in het ziekteproces waarop de behandeling wordt gestart.

Onderverdeling van de behandelresultaten naar stadium van ziekte laat zien dat behandeling van patiënten zonder cirrose vaker resulteert in SVR dan behandeling van patiënten met cirrose. Dat geldt voor zowel de oudere behandelmethodes als voor behandeling met DAA's.[82,83] Er zijn geen duidelijke verschillen in behandelresultaten tussen de verschillende fibrosestadia.

Sustained virological response en klinische eindpunten

Er is veel onderzoek gedaan naar de betekenis van het bereiken van SVR voor de patiënt, uitgedrukt in het verband tussen SVR en klinische eindpunten. De commissie geeft daarvan hier een overzicht, waarbij zij onderscheid maakt tussen de gevolgen van het behalen van SVR voor sterfte, voor ziekte, en voor histologische afwijkingen in de lever van HCV-patiënten. Wegens de korte tijd dat de DAA's in gebruik zijn is de commissie vooral afhankelijk van de behandelresultaten met de oudere middelen. De commissie verwijst bij dit overzicht vooral naar recent verschenen reviews en metanalyses.

Sterfte

Uit een recent verschenen metanalyse van onderzoek met de oudere middelen blijkt dat het behalen van SVR de vijfjaarsoverleving verbetert.[84] Die verbetering trad niet alleen op bij chronisch HCV-geïnfecteerde patiënten in het algemeen (dus onafhankelijk van het fibrosestadium), maar ook – en zelfs in sterkere mate – bij patiënten met ernstige fibrose of zelfs cirrose en bij patiënten die met zowel HCV als hiv waren geïnfecteerd. Ondanks de sterkere relatieve afname bleef de absolute sterfte in de groep patiënten met ernstige fibrose of cirrose wel groter.

Ziekte

Het behalen van SVR is gerelateerd aan een afgenomen incidentie van HCC. Dat bleek niet alleen uit Westerse cohortonderzoeken (voor een overzicht zie[85]), maar ook uit een metanalyse van vooral Japans onderzoek.[86] In Japan is in vergelijking met het Westen de incidentie van HCC bij patiënten met chronische HCV-infectie hoger.

Kwaliteit van leven

Mensen met chronische HCV-infectie scoren lager in onderzoek naar de kwaliteit van leven dan mensen zonder HCV. Kennis over het geïnfecteerd zijn draagt daar aan bij: uit onderzoek blijkt dat chronische HCV-geïnfecteerden met kennis van die infectie lager scoren dan geïnfecteerden die niet weten dat ze zijn geïnfecteerd. Uit een systematische review uit 2005 (dus nog van vóór de tijd van de DAA's) blijkt dat het behalen van SVR na behandeling zorgt voor een verbetering in de kwaliteit van leven.[87] De commissie verwacht dat de effectieve behandeling met DAA's ook voor een verbetering in de kwaliteit van leven zal zorgen.

Discussie over SVR als intermediaire uitkomstmaat

Verreweg de meeste gegevens over het effect van behandeling van chronische HCV-infectie met SVR als eindpunt zijn afkomstig uit observationeel onderzoek. Een nadeel daarvan is dat verstorende factoren niet zijn uit te sluiten en het verband tussen SVR en klinische uitkomstmaten daardoor niet eenvoudig oorzakelijk is te duiden. RCT's naar de behandeling van chronische HCV-infectie zijn er veel minder; de resultaten daarvan variëren en er is discussie over sommige uitkomsten. Het gevolg hiervan is dat de werkzaamheid (efficacy) van de oudere middelen met klinische uitkomstmaten niet definitief is vastgesteld en dat SVR als intermediaire uitkomstmaat dus met onzekerheid blijft omgeven.[88,89]

Om verschillende redenen zullen er volgens de commissie nooit RCT's komen naar DAA's tegen chronische HCV-infectie met klinische uitkomstmaten. Het (voor langere tijd) onthouden van een waarschijnlijk werkzame behandeling aan patiënten wordt immers ethisch als een onoverkomelijk bezwaar gezien. In de behandelrichtlijnen staat dan ook de aanbeveling alle mensen met chronische HCV-infectie voor behandeling met DAA's in aanmerking te laten komen.[79] De commissie verwacht dat gegevens over het effect van DAA's op klinische uitkomstmaten wel door middel van monitoring van patiënten kunnen worden verzameld. Zij komt daar later op terug.

Bijwerkingen

De tot nu toe bekende bijwerkingen van behandeling van mensen met chronische HCV-infectie met DAA's zijn relatief mild (bijvoorbeeld hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid).[90] Omdat deze middelen pas sinds het begin van 2015 op grotere schaal zijn voorgeschreven is over bijwerkingen op de langere termijn nog niets bekend.

Resistentie

DAA's kunnen resistentie in de hand werken, en het ontstaan van resistentie-geassocieerde varianten van HCV tegen individuele DAA's is beschreven. De mogelijkheid van resistentie staat overigens het succes van behandeling met DAA's niet in de weg, ook omdat deze middelen meestal in combinatie worden toegediend.

4.1.3 Vaccinatie

Er is geen vaccin tegen HCV voor gebruik geregistreerd.

4.1.4 Komt de aandoening vaak voor?

Aan de orde komen in deze paragraaf hoe vaak chronische HCV-infectie in de algehele bevolking en bij specifieke (risico)groepen voorkomt (de prevalentie), de mate waarin chronische HCV-infectie leidt tot ziekte en sterfte en de mate waarin HCV wordt overgedragen naar derden.

Chronische HCV-infectie in de algehele bevolking

In Nederland komt chronische HCV-infectie in vergelijking met het buitenland weinig voor. In 1997 schatte de Gezondheidsraad de prevalentie van chronische HCV-infectie in de algehele bevolking van Nederland op tussen de 0,1 en 0,4 procent.[5] Dat betekent dat er in Nederland gemiddeld naar schatting 34.000 (17.000 tot 67.000) mensen zijn met chronische HCV-infectie. In verschillende onderzoeken is deze schatting bevestigd.[91-93] Een onderzoek naar chronische HCV-infectie bij de bevolking van Amsterdam in 2004 kwam tot een hogere prevalentie: 0,6 procent.[37] Uit een modelmatige analyse uit 2013 op basis van verschillende Nederlandse studies bleek een prevalentie van chronische HCV-

infectie bij personen die (ogenschijnlijk) geen risicofactoren hadden van 0,05 procent.[94,95]

Door in het verleden genomen maatregelen, bijvoorbeeld het testen van bloeddonors op HCV, vindt er in de algehele bevolking nauwelijks nog overdracht van het virus plaats en neemt de prevalentie af.[96]

Vroegere (mogelijke) risicogroepen

Patiënten die vóór 1990 een bloedtransfusie of orgaantransplantatie hebben ondergaan

Bloeddonors worden sinds 1990 getest op HCV. Dat betekent dat mensen die voor die tijd een bloedtransfusie hebben ontvangen, als gevolg daarvan een infectie met HCV kunnen hebben opgelopen. Het gaat daarbij niet alleen om zogeheten polytransfusées, bijvoorbeeld hemofiliepatiënten en hemodialysepatiënten, maar ook om personen die een incidentele transfusie hebben ondergaan. Een groot deel van deze personen is al opgespoord en op HCV onderzocht. In eerdere adviezen heeft de Gezondheidsraad in dit verband geconcludeerd dat een zogeheten generale *lookback* (een onderzoek naar alle vroegere ontvangers van een bloedproduct) weinig efficiënt zou zijn en op te grote praktische bezwaren zou stuiten.[5,6]

Ook donors van ander lichaamsmateriaal (orgaandonors, maar ook bijvoorbeeld spermadonors) worden tegenwoordig getest op HCV. De screening van lichaamsmaterialen is per vakgebied geregeld; die van sperma en eiceldonors bijvoorbeeld verloopt via IVF-protocollen. Ook hier geldt dat patiënten die voor de ingangsdatum van de tests een transplantaat hebben ontvangen, besmet kunnen zijn geraakt met HCV. Ontvangers van een transplantaat zijn vrijwel zonder uitzondering nog onder specialistische controle of behandeling. Bij andere categorieën ontvangers van lichaamsmateriaal is dat niet het geval.

Eenmalig of incidenteel injecterende druggebruikers

Injecterend drugsgebruik is in Nederland vooral een probleem uit het verleden: de piek in het injecterend gebruik van met name heroïne ligt tussen de jaren zestig en tachtig van de vorige eeuw. De commissie onderscheidt de destijds eenmalig of incidenteel injecterende drugsgebruikers van de (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers; op de laatste komt zij in de volgende paragraaf terug. Bij de destijds eenmalig of incidenteel injecterende drugsgebruikers gaat het veelal om in de maatschappij geïntegreerde en participerende personen. Die zijn zeer moeilijk

of niet te identificeren, waardoor er over de omvang en de prevalentie geen gegevens bekend zijn.

Overige in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad beschreven groepen

In het eerste advies over HCV beschreef de Gezondheidsraad verschillende handelingen die een hoger risico op HCV-infectie met zich mee zouden kunnen brengen.[5] De raad noemde daarbij niet alleen iatrogene overdracht zonder aanwijsbaar bloed-bloedcontact en na tandheelkundige ingrepen, maar ook overdracht via gemeenschappelijk gebruik van badkamerartikelen en via het laten plaatsen van een tatoeage of piercing. De conclusie was destijds dat de maatregelen die waren genomen om verspreiding van HBV en hiv tegen te gaan ook afdoende zouden zijn voor HCV. Naleving van die maatregelen was daarbij uiteraard van belang. De huidige commissie onderschrijft die conclusies. Wel merkt zij op dat het in het buitenland laten aanbrengen van tatoeages of piercings nog steeds risicovol kan zijn.

Huidige (mogelijke) risicogroepen

(Ooit) injecterende druggebruikers

De prevalentie van chronische HCV-infectie bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers is hoog, zeker als zij hiv-positief zijn. Gegevens hierover uit verschillende bronnen zijn gebruikt als input bij modellering aan de HCV-prevalentie.[94] De prevalentie van chronische HCV-infectie bij hiv-negatieve (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers liep uiteen van 47 procent (94 van de 199 onderzochte personen) tot 78 procent (160/204).[97,98] De prevalentie van chronische HCV-infectie bij hiv-positieve (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers, in ons land naar schatting een groep van een paar honderd personen, liep uiteen van 92 procent (294/321) tot wel 96 procent (47/49).[98,99]

Sinds de start met spuitomruilprogramma's is het gebruik van schone naalden gebruikelijk geworden en komt overdracht van HCV bij injecterend drugsgebruik weinig voor. De groep (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers die chronisch geïnfecteerd is met HCV, zal door die afgenomen aanwas en het natuurlijk verloop kleiner worden.

Mannen die seks hebben met mannen

Overdracht van HCV via seksueel contact treedt zelden op, behalve bij – veelal hiv-positieve – MSM. De prevalentie van chronische HCV-infectie bij hiv-positieve MSM is 12 procent.[100] Bij MSM treden ook acute HCV-infecties regelmatig op: in 2014 was de incidentie 3,7 diagnoses per 1.000 persoonsjaren. Het gezondheidsrisico van een HCV-hiv coïnfectie is groter dan bij een op zichzelf staande HCV-infectie, omdat bij deze patiënten de progressie van chronische HCV-infectie is versneld (zie paragraaf 4.1.1). Een aanzienlijk deel (33 procent) van de hiv-positieve MSM die voor een chronische HCV-infectie werd behandeld bleek binnen twee jaar opnieuw een HCV-infectie te hebben opgelopen.[101]

De commissie noemt hier ook de hiv-negatieve MSM: er zijn casus van chronische HCV-infectie bij hiv-negatieve MSM beschreven.[102] Hoewel de prevalentie van chronische HCV-infectie bij hiv-negatieve MSM vergelijkbaar is met die van de Nederlandse bevolking (0,4 procent[103]) en het (zover nu bekend) om kleine aantallen gaat – op dit moment rond de twintig patiënten – vindt de commissie deze bevinding belangrijk. De recente meldingen kunnen duiden op een toenemende prevalentie. Monitoring is volgens de commissie noodzakelijk.

Migranten uit landen met een verhoogde HCV-prevalentie

Veel van het onderzoek naar de prevalentie van chronische HCV-infectie in het buitenland is uitgevoerd met alleen de anti-HCV-test. Een positieve testuitslag is daar vaak niet geconfirmeerd door middel van immunoblot of RNA-test, die een betere maat geeft voor de prevalentie van HCV. Door het gebruik van alleen de anti-HCV-test wordt de prevalentie van chronische HCV-infectie overschat (zie 4.3.3). Een vergelijking van onderzoek met de anti-HCV en de HCV-RNA liet zien dat de prevalentie als die wordt bepaald met de HCV-RNA-test slechts 70 procent bedraagt van de prevalentie bepaald met de anti-HCV-test.[104] Daar komt bij dat veel (ouder) onderzoek naar HCV in lage- en middeninkomenslanden is uitgevoerd met anti-HCV-tests van mindere specificiteit.

De wereldwijde prevalentie van chronische HCV-infectie kent een grote variatie.[104,105] De prevalentie van chronische HCV-infectie bij in Nederland verblijvende eerstegeneratiemigranten uit landen waar chronische HCV-infectie veel voorkomt blijkt groter dan bij de algehele Nederlandse bevolking.[42,92] Tegelijkertijd blijkt de HCV-prevalentie bij die migranten vaak lager te zijn dan in hun land van herkomst.[43,92] Bij tweedegeneratiemigranten (in Nederland geboren personen waarvan ten minste één ouder afkomstig is uit het buitenland) is de HCV-prevalentie vergelijkbaar met de algehele bevolking: 0,2 procent.[92]

Er zijn volgens de commissie verschillende verklaringen mogelijk voor de verschillen in prevalentie tussen inwoners van de landen waar de prevalentie van chronische HCV-infectie verhoogd is en de uit die landen afkomstige Nederlandse migranten. Naast de al genoemde overschatting van de prevalentie door het gebruik van de anti-HCV-test kunnen aan die verschillen ten grondslag liggen: expositie (doordat immigranten misschien relatief kort in het land van herkomst hebben gewoond) of selectie (bij de immigranten die naar ons land zijn gekomen, bij de immigranten die hier aan het onderzoek hebben meegedaan).[106]

Kinderen van een moeder met chronische HCV-infectie

Bij een moeder met chronische HCV-infectie is de kans op overdracht naar het kind rond de geboorte tussen de 4 en 10 procent (voor een overzicht zie[107]). Bij een coïnfectie met hiv is de kans op overdracht van HCV van moeder op kind rond de geboorte twee keer zo groot.[108,109]

Werknemers in de gezondheidszorg

In de gezondheidszorg onderscheidt men risicolopend personeel (dat het risico loopt om met HCV besmet te raken) en risicovormend personeel (dat, na zelf geïnfecteerd te zijn geraakt met HCV, patiënten kan besmetten).

Het RIVM heeft groepen werknemers in de gezondheidszorg met een verhoogd risico op HCV in kaart gebracht.[110] Het RIVM noemt in dit verband als eerste werknemers die risicovolle handelingen verrichten, bijvoorbeeld gynaecologisch chirurgen en thoraxchirurgen. Deze werknemers zijn risicolopers en zouden na infectie met HCV als risicovormer kunnen optreden. Of dergelijke iatrogene overdracht van HCV naar patiënten zich daadwerkelijk in ons land heeft voorgedaan, is de commissie niet bekend. Het risico daarop is volgens haar klein, maar niet uit te sluiten. Op basis van buitenlandse gegevens definieert het RIVM nog een tweede groep risicovormers: verslaafde en met HCV geïnfecteerde werknemers die voor of tijdens een ingreep medicatie misbruiken die voor een patiënt was bedoeld. Ze kunnen daarmee HCV overdragen, bijvoorbeeld als ze dezelfde naald bij de patiënt gebruiken. Daarbij gaat het soms om grote aantallen geïnfecteerde patiënten.[110]

Er is de commissie één Nederlands onderzoek bekend naar chronische HCV-infectie bij werknemers in de gezondheidszorg. Uit een geanonimiseerd onderzoek bij risicovormers in het AMC in Amsterdam kwam een prevalentie van chronische HCV-infectie bij deze werknemers in de gezondheidszorg naar voren

van 0,14 procent (1/729).[111] Daarmee lijkt de HCV-prevalentie bij deze groep niet af te wijken van die in de Nederlandse bevolking.

4.1.5 Conclusie

Infectie met HCV wordt bij 80 procent van de geïnfecteerde volwassenen chronisch, maar slechts twintig procent van de chronisch geïnfecteerde personen ontwikkelt (op de lange termijn) ziekteverschijnselen en heeft een toegenomen kans om aan de gevolgen van chronische HCV-infectie te overlijden. Met de huidige kennis is het niet te voorspellen wie van de chronisch geïnfecteerde personen dat zullen zijn.

De prevalentie van chronische HCV-infectie in de Nederlandse bevolking is laag: tussen de 0,1 en 0,4 procent. Chronische HCV-infecties komen vaker voor bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers, hiv-positieve MSM en eerstegeneratiemigranten uit landen met een verhoogde prevalentie van chronische HCV-infectie. Werknemers in de gezondheidszorg die risicovolle handelingen verrichten hebben een toegenomen risico op infectie met HCV en vormen na infectie een besmettingsbron voor de patiënten die zij behandelen. De tot nu toe bekende prevalentie van chronische HCV-infectie is evenwel laag. Met het beschikbaar komen van de DAA's zijn de mogelijkheden voor behandeling van chronische HCV-infectie sterk verbeterd.

4.2 Voor- en nadelen van screening op HCV

De commissie heeft de voor- en nadelen van screening op HCV onderzocht aan de hand van twee vragen. De eerste is of screening op HCV de ziektelast kan helpen verkleinen, de tweede is wat de nadelen zijn aan screening op HCV.

4.2.1 Kan screening op HCV de ziektelast helpen verkleinen?

Nadat een infectie met HCV chronisch is geworden, duurt het vele jaren voordat geïnfecteerde personen aperte ziekteverschijnselen ervaren. Als patiënten zich dan melden blijkt vaak dat de infectie al een verder gevorderd stadium van fibrose of zelfs cirrose heeft veroorzaakt. Screening zou ertoe kunnen leiden dat deze patiënten in een vroeger stadium van ziekte worden gevonden. Zo vroeg mogelijke behandeling van de geïnfecteerde personen die daadwerkelijk ziek worden heeft gemiddeld gesproken gunstige invloed op ziekte en sterfte als gevolg van chronische HCV-infectie. De commissie ziet als bezwaar bij

screening het feit dat slechts twintig procent van de dragers daadwerkelijk gezondheidsklachten ontwikkelt en dat niet is te voorspellen wie dat zullen zijn.

Er is de commissie geen klinisch of epidemiologisch onderzoek bekend naar de vraag of screening op HCV van de Nederlandse bevolking als geheel gemiddeld zal leiden tot een klinisch populatievoordeel. Het is dan ook moeilijk om te bepalen welke gezondheidswinst (in termen van sterfte, ziekte of kwaliteit van leven) van algehele screening valt te verwachten.

4.2.2 *Nadelen van HCV-screening*

Het effect van screening op een aandoening kan nadelig worden beïnvloed door factoren als overdiagnose en *lead time*. De gevolgen hiervan kunnen zijn onnodig (vervolg)onderzoek, onnodige behandeling (overbehandeling), ongerustheid en een toename in de kosten.

Overdiagnose, *lead time* en overbehandeling

De commissie definieert overdiagnose als een diagnose die op zichzelf terecht wordt gesteld, maar die niet leidt tot een verbetering van de prognose van de patiënt. Daarvan is bijvoorbeeld sprake als de gevonden aandoening niet tot klachten leidt, of dat zo langzaam doet dat de patiënt overlijdt door een niet-gerelateerde oorzaak voordat de gezochte aandoening de prognose van de patiënt ongunstig heeft kunnen beïnvloeden. Overdiagnose kan leiden tot overbehandeling met medicatie, wat een risico op bijwerkingen en kosten met zich meebrengt. Het is onmogelijk om te weten bij welke individuele patiënt er sprake zal zijn van overdiagnose en overbehandeling. Overdiagnose is daarmee een epidemiologisch gegeven waarvan de omvang binnen een cohort alleen na langdurig (bij voorkeur levenslang) onderzoek kan worden geschat. De kans op overdiagnose en overbehandeling is groter naarmate het onderliggende risico op (ernstige) ziekte kleiner is. Vanuit dat perspectief kan het van belang zijn om in plaats van de algehele bevolking gericht risicogroepen te screenen die relatief vaak met een relatief ernstige ziekte te maken hebben.

De bedoeling van screening is om de diagnose naar voren te halen met het doel om de prognose gunstig te beïnvloeden. Zoals gesteld in paragraaf 3.2.2 kan in het geval van HBV de tijd tussen diagnose en manifestatie van de ziekte (*lead time*) vele jaren zijn en wordt die tijd door screening nog verder verlengd. Mensen met een chronische HBV-infectie moeten hierdoor langer leven met de kennis dat ze geïnfecteerd zijn, terwijl het nog maar de vraag is of hiermee hun prognose gunstiger zal zijn. Bij mensen met een chronische HCV-infectie speelt

dat nadeel van *lead time* veel minder, omdat zij allemaal behandeld kunnen worden en daarna veelal binnen enkele maanden genezen zullen zijn.

Omdat het merendeel van de personen (80 procent) met een chronische HCV-infectie geen ziekte zal ontwikkelen, zal screening op HCV vaak een infectie aan het licht brengen die nooit tot ziekte geleid zou hebben. Screening op HCV resulteert dus bij minimaal 80 procent van de geïnfecteerden tot overdiagnose en daarmee tot meer (vervolg)onderzoeken, ongerustheid, behandeling en kosten dan zonder screening.

4.2.3 Conclusie

Screening op HCV gevolgd door behandeling kan voor de HCV-dragers die daadwerkelijk ziek zouden worden volgens de commissie gemiddeld gezondheidswinst opleveren. Dat geldt echter voor een minderheid (twintig procent) van het totaal aantal dragers. Bovendien is niet te voorspellen wie van de dragers ziek zal worden. De bijdrage die screening levert aan vermindering van de ziektelast is daardoor beperkt.

4.3 Betrouwbaarheid en validiteit van screening op HCV

Een voorwaarde voor een verantwoord screeningsprogramma is de beschikbaarheid van een valide en betrouwbare screeningsstrategie. Essentieel daarbij is een valide, door de beroepsgroep algemeen geaccepteerde, test of onderzoek, die voor de te screenen personen aanvaardbaar is.

4.3.1 Is er een geschikte test om HCV-infectie aan te tonen?

Microbiologische diagnostiek van chronische HCV-infectie gebeurt in verschillende stappen bestaande uit een combinatie van serologische en moleculaire testen (zie paragraaf 4.3.3). De sensitiviteit en specificiteit hiervan zijn zeer hoog. Diagnostiek berust op het aantonen van antigenen en antistoffen tegen HCV in serum. Virusreplicatie is aantoonbaar met de vaststelling van de aanwezigheid van HCV-RNA. Er is breed gedragen consensus over de interpretatie van de uitslagen.

4.3.2 Is de test aanvaardbaar?

Belangrijk binnen een programma voor de screening op HCV is dat de gebruikte test aanvaardbaar is voor de te screenen personen. Elementen die bij de aan-

vaardbaarheid van een screeningsmethode een rol spelen zijn de testmethode zelf, de gevolgen die het vernemen van de testuitslag heeft voor de onderzochte persoon en het kennisniveau over HCV bij de te screenen personen.

De testmethode

Laboratoriumonderzoek naar HCV-infectie gebeurt in een kleine hoeveelheid bloed dat met een venapunctie kan worden afgenomen. De commissie vindt dat een dergelijke bloedafname voor de deelnemers aan het programma aanvaardbaar is. Bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers (één van de mogelijke te screenen groepen) wordt door problemen bij een venapunctie soms de voorkeur gegeven aan een speekseltest. De commissie raadt dat af omdat, in vergelijking met het laboratoriumonderzoek naar HCV in bloed, er minder kennis is over HCV-onderzoek in speeksel. Bovendien is speeksel als testmatrix lastig te standaardiseren.

De gevolgen van de testuitslag voor de onderzochte persoon

Patiënten bij wie een chronische HCV-infectie wordt vastgesteld wordt behandeling aangeboden volgens het richtsnoer HCV-behandeling, opgesteld door de betrokken beroepsgroepen in Nederland.[79]

4.3.3 Is de screeningstrategie betrouwbaar?

Een belangrijke voorwaarde voor het introduceren van een screeningsprogramma is een betrouwbare screeningsstrategie. De commissie rekent daartoe de complete keten van diagnose, verwijzing en behandeling. Ook de samenwerking binnen die keten is een punt van aandacht.

Laboratoriumdiagnostiek

Laboratoria

In Nederland verzorgen ongeveer vijftig medisch-microbiologische laboratoria HCV-diagnostiek. Ook vindt diagnostiek aan in Nederland afgenomen materiaal in buitenlandse laboratoria plaats.

In de diagnostische laboratoria zijn verschillende testkits in gebruik. De commissie ziet dat niet als een probleem, mits de tests analytisch en klinisch zijn

gevalideerd en de uitslagen kunnen worden gestandaardiseerd.[112] De sensitiviteit en specificiteit van de diagnostische technieken zijn hoog.

Laboratoriumtechnieken

Bij onderzoek naar chronische HCV-infectie zijn twee types tests mogelijk, serologische en moleculair-genetische. De serologische tests richten zich op het aantonen van de antistoffen tegen HCV die het immuunsysteem als gevolg van infectie aanmaakt (anti-HCV-test). Een positieve uitslag van de anti-HCV-test betekent dat iemand ooit een infectie met HCV heeft doorgemaakt, niet of hij op dit moment nog geïnfecteerd is. De moleculair-genetische tests richten zich op het aantonen van het genetisch materiaal van het virus (in het geval van HCV is dat RNA). Daarmee kan worden vastgesteld of de onderzochte persoon op dat moment nog is geïnfecteerd. Men spreekt van een chronische HCV-infectie als HCV-RNA langer dan zes maanden aantoonbaar is.

Bij diagnostiek van (chronische) HCV-infectie worden in Nederland beide types tests in combinatie gebruikt afhankelijk van het moment waarop de mogelijke infectie heeft plaatsgevonden. In het meeste onderzoek naar de prevalentie van HCV is alleen de anti-HCV-test gebruikt, waarmee geen onderscheid gemaakt kan worden tussen acute en chronische infecties. Aangezien zo'n 20 procent van de geïnfecteerde volwassenen en 50 procent van de kinderen de infectie spontaan klaart (zie paragraaf 4.1.1) geeft de anti-HCV-test potentieel een flinke overschatting van de prevalentie van chronische HCV-infectie.

Behandeling en behandelindicatie

Het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) verwijst in de nieuwe standaard Virushepatitis alle patiënten met actieve HBV-infectie en alle patiënten met HCV-infectie voor behandeling door naar een behandelcentrum.[57]

Om de uniformiteit en de kwaliteit van de behandeling van chronische HCV-infectie in Nederland te bevorderen hebben de betrokken beroepsgroepen in juli 2015 gezamenlijk het richtsnoer 'Behandeling hepatitis C-infectie' uitgebracht.[79] De adviezen in dit richtsnoer zijn gebaseerd op aanbevelingen in een aantal buitenlandse richtlijnen. Een belangrijk nieuw element van het richtsnoer is de aanbeveling alle HCV-dragers voor behandeling met DAA's in aanmerking te laten komen. In aansluiting hierop wordt de behandeling van alle patiënten vergoed, ongeacht HCV-genotype en stadium van ziekte.

Behandelcentra

In Nederland zijn er op dit moment in ruim 45 ziekenhuizen centra voor de behandeling van hepatitis. Die centra zijn gecertificeerd door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Internisten Vereniging op grond van de aanwezigheid van expertise over onder meer virale hepatitis. De behandelcentra hebben een dusdanige spreiding over Nederland dat patiënten in alle regio's in Nederland toegang kunnen hebben tot een behandelcentrum in de buurt. De commissie stelt dat er dan wel rekening mee moet worden gehouden dat de behandelcentra geen regiofunctie vervullen en dat de ketenzorg richting de centra daarom niet geregeld is.

Zorgketen

De zorgketen voor HCV-patiënten (van diagnose naar behandeling en *follow-up*) functioneert niet altijd optimaal. Zo blijkt dat veel van de (ooit) regelmatig injecterende opiaatgebruikers wel in zorg zijn bij een instelling voor verslavingszorg (bijvoorbeeld voor methadonbehandeling) of bij de huisarts, maar – hoewel dat wel het afgesproken beleid is – lang niet allemaal op HCV zijn getest.[113,114] Ook verloopt de doorverwijzing niet altijd uniform, doordat het aantal toegangspunten waarlangs de patiënten de zorg binnenkomen groot is en doordat de richtlijnen van de diverse betrokken beroepsgroepen niet allemaal volledig zijn geactualiseerd en onderling zijn afgestemd.

Er zijn verschillende initiatieven genomen om knelpunten aan te pakken, bijvoorbeeld in de regio Arnhem.[58] Bij het Trimbos Instituut loopt een project ter verbetering van de zorg voor chronische HCV-infecties bij (ooit) injecterende drugsgebruikers.[115]

4.3.4 Conclusie

De commissie concludeert dat er een geschikte test is voor de screening op HCV en dat deze test aanvaardbaar geacht mag worden voor de doelgroepen.

Wat de screeningstrategie betreft oordeelt de commissie dat er in principe voldoende faciliteiten zijn voor diagnose en behandeling van chronische HCV-infectie en dat deze faciliteiten van goede kwaliteit zijn. Wel vindt de commissie dat de zorgketen voor HCV-dragers (van diagnose naar behandeling en *follow-up*) nog niet overal voldoende functioneert.

4.4 Deelname aan screening op basis van geïnformeerde en vrijwillige keuze

Deelname aan screening en vervolgonderzoek moet altijd vrijwillig zijn. Van groot belang daarbij is om te zorgen voor adequate informatievoorziening, om de betrokkenen te helpen een geïnformeerde keuze te maken. De beoogde deelnemers moeten beschikken over voldoende kennis over de ziekte en over het doel en de mogelijke gevolgen (de voor- en de nadelen) van screening. De commissie ziet hier voor screening op HCV verschillende aandachtspunten.

Zo gaat het bij de screening van migranten om een groot aantal groepen mensen met een zeer uiteenlopende achtergrond, zowel wat taal als wat cultuur betreft. Dat brengt met zich mee dat er over de benadering van de verschillende groepen moet worden nagedacht: wat voor de ene groep goed werkt, kan bij de andere een tegengesteld effect hebben.

Ook de vrijwilligheid van de keuze om de screening te ondergaan kan vooral bij asielzoeker een onderwerp zijn dat aandacht verdient. Als het niet deelnemen aan screening op HCV zou kunnen betekenen dat de asielzoekers denken dat ze geen verblijfsstatus krijgen, is deelname aan screening voor hen moeilijk als vrijwillig te betitelen.

De commissie komt op de screening van migranten later terug.

4.4.1 Conclusie

De commissie concludeert dat een vrijwillige geïnformeerde keuze om (al dan niet) een screening op HCV te ondergaan bij migranten aandacht verdient.

4.5 Doelmatigheid van screening op HCV

In algemene zin is screening doelmatig als de voordelen opwegen tegen de nadelen en als de screeningsinterventie (als geheel) in proportie staat ten opzichte van het gezondheidsprobleem. Ook moet het probleem niet op een andere (individueel en/of maatschappelijk) minder belastende wijze kunnen worden opgelost. Vanuit het perspectief van doelmatigheid wordt het netto effect van screening vaak uitgedrukt in het aantal mensen dat moet worden gescreend (*number needed to screen*) om bijvoorbeeld een (voor kwaliteit gecorrigeerd) levensjaar te winnen. Dat aantal wordt niet alleen beïnvloed door wetenschappelijke gegevens over de effectiviteit van screening en behandeling (in een vroeger stadium), maar ook door lokale factoren. Verschillende kostenaspecten van doelmatigheid (kos-

teneffectiviteit, budgetimpact, verdringingseffecten) worden beïnvloed door de kosten van de screening en (zo nodig) vervolgonderzoek en de daaruit voortvloeiende behandeling. Al met al blijft het voor een deel subjectieve afweging of screenen de moeite waard wordt geacht.

4.5.1 Gegevens over kosteneffectiviteit

Er zijn twee Nederlandse kosteneffectiviteitstudies, gebaseerd op de effectiviteit en kosten van behandeling van chronische HCV-infectie met PEG-IFN met ribavirine en met de eerste DAA's. In de eerste studie bleek screening op HCV als onderdeel van een campagne onder (onder meer) voormalige en huidige harddrugsgebruikers kosteneffectief.[116] In de tweede studie leverde toevoeging van screening op HCV aan de bestaande zwangerschapsscreening op HBV bij eerstegeneratiemigranten uit niet-westerse landen een incrementele kosteneffectiviteitsratio op van 47.113 Euro.[117] De auteurs concludeerden dat de kosteneffectiviteit bescheiden was.

Er zijn de commissie geen op Nederland betrekking hebbende gepubliceerde doelmatigheidsstudies naar screening op HCV bekend waarin de voor ons land meest voor de hand liggende scenario's zijn gecombineerd met de huidige behandelingsregimes. De wel beschikbare buitenlandse doelmatigheidsstudies met DAA's zijn door de andere situatie in die landen (bijvoorbeeld prevalentie van chronische HCV-infectie of patiëntenzorg) moeilijk naar ons land te vertalen.

4.5.2 Conclusie

De commissie concludeert dat de beschikbare Nederlandse gegevens over de doelmatigheid van screening op HCV vanwege de daarin opgenomen oudere behandelregimes niet toereikend zijn voor een uitspraak over de kosteneffectiviteit van screening op HCV in Nederland.

4.6 Aanbevelingen

De commissie heeft de wetenschappelijke gegevens over infectie met HCV en behandeling van chronische HCV-infectie beoordeeld. Vervolgens heeft zij aan de hand van het door de Gezondheidsraad ontwikkelde kader beoordeeld of screening op HCV is aangewezen. Hier geeft de commissie haar conclusies en aanbevelingen.

4.6.1 *Landelijke screening*

De commissie vindt landelijke screening op HCV, bijvoorbeeld in de vorm van een landelijk programma, niet aangewezen. De commissie baseert dat oordeel in de eerste plaats op de lage prevalentie van chronische HCV-infectie in ons land: tussen de 0,1 en 0,4 procent. In de tweede plaats is het oordeel van de commissie gebaseerd op het feit dat naar de huidige inzichten 80 procent van de geïnfecteerde personen niet ziek zal worden als gevolg van de chronische HCV-infectie. Verder weegt de commissie mee dat gegevens over de kosteneffectiviteit van landelijke screening op chronische HCV-infectie op dit moment ontbreken.

Ook voor groepen in Nederland met een mogelijk verhoogde HCV-prevalentie, zoals migranten uit landen waar HCV relatief vaak voorkomt, adviseert de commissie niet een landelijk programma op te zetten. In onderzoek naar een dergelijk programma bleek de opkomst tegen te vallen en was de prevalentie lager dan op basis van de prevalentie in het land van herkomst werd verwacht. De commissie adviseert deze groepen op een andere manier te benaderen. Zij komt daar in de volgende paragrafen op terug. Eerst gaat de commissie in op screening op HCV bij gezondheidszorgmedewerkers.

4.6.2 *Screening van gezondheidszorgmedewerkers*

Vanwege de sterk verbeterde behandelmogelijkheid van chronische HCV-infectie beveelt het RIVM aan om risicolopend en risicovormend personeel te screenen op chronische HCV-infectie en indien positief behandeling aan te bieden.[110] De commissie is het hiermee eens. Met de nieuwe behandelmogelijkheden kan niet alleen de risicolopende of -vormende medewerker met chronische HCV-infectie een hoopvol behandelingsperspectief worden geboden, maar zal ook de mogelijkheid van overdracht naar de patiënt worden voorkómen.

De commissie ziet chronische HCV-infectie bij gezondheidszorgmedewerkers als een beroepsziekte. Het aanbod van screening valt daarmee onder de verantwoordelijkheid van de werkgever. Voor de praktische uitwerking van de screening verwijst de commissie naar het eerder genoemde rapport van het RIVM.[110]

In twee Amsterdamse ziekenhuizen, het AMC en het OLVG, wordt de screening van risicolopend en risicovormend personeel op HCV voorbereid.[118]

4.6.3 *Screening bij risicogroepen*

De commissie constateert dat verschillende groepen voor wie chronische HCV-infectie een veel voorkomend gezondheidsprobleem vormt of kan vormen nu soms niet de optimale zorg ontvangen. Met de nieuwe behandelmogelijkheden is ook bij hen naar alle waarschijnlijkheid gezondheidswinst te behalen. Screening op HCV, in de vorm van *case finding*, is dan ook aangewezen. De commissie geeft hier aan hoe de verschillende groepen in haar ogen benaderd moeten worden en onder wiens verantwoordelijkheid die benadering valt.

Eerder noemde de commissie de zorgketen voor HCV-patiënten (van diagnose naar behandeling en *follow-up*) niet optimaal. De commissie ziet een verbetering daarin als voorwaarde voor introductie van screening op HCV in Nederland. De eerder besproken initiatieven daartoe kunnen daarbij als voorbeeld dienen (zie paragraaf 4.3.3).

(Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers

De prevalentie van chronische HCV-infectie bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers is hoog. Dat geldt eens te meer als zij hiv-positief zijn. Bovendien verloopt bij een coïnfectie met hiv de progressie van chronische HCV-infectie sneller. De commissie vindt het noodzakelijk om (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers screening op HCV-infectie en bij een aangetoonde infectie behandeling met DAA's aan te bieden.

De commissie ziet chronische HCV-infectie bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers als een gevolg van de verslaving. Zij vindt daarom dat *case finding* naar HCV bij deze groep valt onder de zorgplicht binnen de kaders van de reguliere verslavingszorg. De commissie benadrukt dat instellingen in de verslavingszorg deze taak dienen op te pakken.

Naar schatting 30 procent van de (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers is niet via de reguliere verslavingszorg bereikbaar. Mogelijk is een deel van hen te vinden via een maatschappelijke opvang, via de huisarts of via een penitentiaire inrichting. De commissie adviseert dat ook hier de betreffende instellingen de screening op HCV voor deze groep oppakken.

Mannen die seks hebben met mannen

De commissie maakt bij chronische HCV-infectie onderscheid tussen hiv-positieve MSM en hiv-negatieve MSM. Bij hiv-positieve MSM is zowel de prevalentie als

de incidentie van HCV-infecties hoog. Bij hiv-negatieve MSM is dat veel minder het geval; de commissie komt op deze groep in paragraaf 4.6.4 terug.

Complicerende factoren bij hiv-positieve MSM zijn de al genoemde snellere progressie van chronische HCV-infectie en de hoge mate van herinfectie met HCV na behandeling. De commissie adviseert om de hiv-positieve MSM screening op HCV-infectie aan te bieden en, bij een aangetoonde infectie, behandeling met DAA's.

De commissie vindt dat *case finding* naar HCV bij deze groep valt onder de zorgplicht binnen de kaders van de hiv-behandelcentra. De commissie ziet de initiatieven naar opsporing en behandeling van chronische HCV-infectie bij hiv-positieve MSM als een goede ontwikkeling.[79]

Eerstegeneratiemigranten uit HCV-endemische landen

Uit onderzoek bij eerstegeneratiemigranten uit landen waar de HCV-prevalentie verhoogd is (hoger dan of gelijk aan twee procent) blijkt dat de prevalentie bij de mensen die naar ons land zijn gekomen gemiddeld hoger is dan bij de Nederlandse bevolking, maar vaak lager is dan in het land van herkomst. De commissie vindt daarom dat een landelijk screeningsprogramma naar HCV bij migranten niet zinvol is. De commissie adviseert wel eerstegeneratiemigranten uit landen met een verhoogde HCV-prevalentie op een andere manier onderzoek naar HCV aan te bieden. Bij de bespreking daarvan de maakt zij onderscheid tussen de migranten die al langere tijd in ons land verblijven (bijvoorbeeld Egyptenaren) en de migranten die zich nu ons land vestigen of willen vestigen (bijvoorbeeld de asielzoekers).

Migranten die al langere tijd in ons land verblijven

De commissie adviseert om eerstegeneratiemigranten afkomstig uit landen met een verhoogde HCV-prevalentie die al langere tijd in ons land verblijven op individueel niveau screening op HCV aan te bieden. De commissie vindt dat dat het beste kan plaatsvinden als *case finding* bij de huisarts, met als richtlijn de NHG-standaard[57], die in de uitvoering moet worden uitgebreid met een zogenoemde landenlijst van landen met een verhoogde prevalentie van HCV.

De commissie stelt voor om bij het bepalen aan wie *case finding* moet worden aangeboden met betrekking tot de prevalentie de volgende grenswaarden te hanteren. Als de prevalentie van chronische HCV-infectie in het land van herkomst is vastgesteld op basis van onderzoek met de HCV-RNA test adviseert de commissie onderzoek naar chronische HCV-infectie aan te bieden als die preva-

lentie twee procent of hoger is. Deze grenswaarde sluit aan bij de (arbitrair vastgestelde) grenswaarde die de WHO voorstelt voor screening op HBV.[119]

Als er geen gegevens zijn over de prevalentie in het land van herkomst maar wel Nederlandse HCV-RNA-gegevens voor de betreffende groep migranten adviseert de commissie eveneens een grenswaarde van twee procent te hanteren. Zij tekent daarbij aan dat de gegevens over de HCV-prevalentie bij groepen migranten in Nederland door de kleine onderzoeksgroepen met veel onzekerheid kunnen zijn omgeven.

Als de prevalentie van HCV-infectie in het land van herkomst is vastgesteld op basis van onderzoek met de anti-HCV test, kan de prevalentie van chronische HCV-infectie flink zijn overschat (zie paragraaf 4.3.3).[104] Daarom raadt de commissie dan aan een grenswaarde van drie procent aan te houden.

Migranten die zich nu in ons land vestigen of willen vestigen

Bij de migranten die zich nu in ons land willen vestigen maakt de commissie onderscheid tussen mensen zich hier vrij kunnen vestigen en asielzoekers.

De commissie adviseert om migranten afkomstig uit landen met een verhoogde HCV-prevalentie die zich vrij in ons land kunnen vestigen op individueel niveau screening op HCV aan te bieden. De commissie denkt dat dit het beste kan plaatsvinden als *case finding* bij de huisarts, met de NHG-standaard als richtlijn[57] en in de uitvoering uitgebreid met een landenlijst van landen met een (naar verwachting) verhoogde HCV-prevalentie.

De commissie adviseert over te gaan tot het aanbieden van screening op HCV tijdens de toelatingsprocedure aan alle asielzoekers afkomstig uit een land met een prevalentie van chronische HCV-infectie van 2 procent of meer (of 3 procent, afhankelijk van de gebruikte laboratoriummethode), mits aan de screening de mogelijkheid van zorg en behandeling volgens de geldende richtlijnen kan worden gekoppeld.

De commissie plaatst hierbij als kanttekening dat het regelmatig verhuizen van asielzoekers gedurende de aanvraagprocedure de screening en de zorgketen logistiek kan bemoeilijken (zie paragraaf 4.3.3).

4.6.4 Onderzoek en monitoring

Doelmatigheidsonderzoek naar screening bij zwangere vrouwen

Zwangere vrouwen worden in Nederland standaard onderzocht op chronische HBV-infectie. Uit Nederlands doelmatigheidsonderzoek dat een aantal jaar

geleden is uitgevoerd bleek dat toevoeging van screening op chronische HCV-infectie aan de zwangerschapsscreening voor eerstegeneratiemigranten uit laag- en middeninkomenslanden mogelijk kosteneffectief was. Gezien de ontwikkelingen op het gebied van behandeling van chronische HCV-infectie adviseert de commissie om doelmatigheidsonderzoek uit te voeren naar de toevoeging van screening op HCV aan de al bestaande screening op HBV bij de betreffende groepen zwangere vrouwen.

Monitoring van HCV bij hiv-negatieve MSM

Zoals vermeld lijkt de incidentie van infecties met HCV bij hiv-negatieve MSM toe te nemen. Hoewel het vooralsnog om kleine aantallen gaat, adviseert de commissie om deze ontwikkeling nauwlettend te blijven volgen. Ook hier is in haar ogen monitoring aangewezen.

Gegevensverzameling

De commissie adviseert een landelijk registratiesysteem op te zetten om gegevens te verzamelen over alle personen die chronisch zijn geïnfecteerd met HBV of HCV. De verzamelde gegevens kunnen ook worden gebruikt voor evaluatie van de screening op deze virussen. Dan zijn wel andere gegevens, bijvoorbeeld over de deelname, van belang.

De commissie realiseert zich dat bij de huidige behandelmogelijkheden de nadruk bij chronische HCV-infectie vooral op wetenschappelijk onderzoek zal liggen (ten minste een deel van de populatie die is behandeld voor chronische HCV-infectie zal na behandeling misschien wel niet meer in zorg zijn). Zij kan echter niet uitsluiten dat in de toekomst ook een klinisch belang zal blijken.

Hoofdstuk **5**

Heropsporing van HBV en HCV

In eerdere hoofdstukken heeft de commissie uiteengezet dat de monitoring en behandeling van patiënten met chronische HBV- of HCV-infectie de laatste jaren aanzienlijk zijn verbeterd. Volgens de nu geldende richtlijnen worden personen met chronische HBV-infectie door middel van laboratoriumonderzoek periodiek gecontroleerd om de eventuele progressie van de hepatitis vast te stellen. Bij progressie volgt doorverwijzing naar een specialist. Voor personen met HCV geldt dat zij tegenwoordig standaard een (veelal genezende) behandeling met DAA's aangeboden krijgen. De commissie vindt dat deze ontwikkelingen consequenties hebben voor het belang van heropsporing van mensen bij wie ooit een chronische HBV- of HCV-infectie is vastgesteld. Zij belicht in dit hoofdstuk de ethische en juridische aspecten die bij heropsporing een rol spelen en de gevolgen van heropsporing voor het klinisch beleid.

5.1 Ethische en juridische aspecten

Ethisch gezien moet heropsporing als interventie in proportie staan ten opzichte van de gezondheidsproblemen die chronische HBV- of HCV-infectie inhouden (proportionaliteit) en moet zonder heropsporing adequate zorg onvoldoende te realiseren zijn (subsidiariteit). Op grond van deze ethische basisprincipes is heropsporing volgens de commissie gerechtvaardigd. Het gaat om een belangrijk gezondheidsprobleem met aanzienlijk verbeterde behandelmogelijkheden. Zonder heropsporing zullen hepatitispatiënten die behandeld kunnen worden gemid-

deld gesproken in een minder effectief stadium of te laat met die behandeling starten.

Ook maatschappelijke aspecten spelen een rol. Voor HBV geldt dat niet-geïnfecteerden mogen verwachten dat zij (binnen redelijke grenzen) beschermd worden tegen besmetting door hepatitispatiënten. Anderzijds mag vanuit overwegingen van doelmatigheid geen sprake zijn van heropsporing 'tegen elke prijs'.

In een recent rapport stelt het RIVM dat heropsporing onder de zorgplicht valt van de zorgverlener die destijds het laboratoriumonderzoek naar chronische HBV- of HCV-infectie heeft aangevraagd.[120] De (destijds) hoofdbehandelaar beschikt niet altijd over de relevante gegevens, maar de Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (Wgbo) biedt ruimte om de arts-microbioloog, die de laboratoriumgegevens van de patiënt in beheer heeft, als (mede)behandelaar te beschouwen. Ook bieden de wettelijke bewaartermijnen van medische gegevens voldoende ruimte voor het gebruik van gegevens uit een (ver) verleden voor heropsporing. Van een 'recht op niet-weten', zoals verwoord in de Wgbo, kan eigenlijk geen sprake zijn, omdat niet mag worden aangenemen dat mensen vergeten zullen zijn dat zij drager zijn van HBV of HCV. Bovendien kan geen onderscheid worden gemaakt tussen mensen die wel en die niet opgespoord willen worden, zonder ze van die mogelijkheid in kennis te stellen. Daar komt bij dat een geïnfecteerde volgens de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg juist aanspraak kan maken op keuze-informatie over het belang van heropsporing.

Heropsporing valt onder de (na)zorg van een (mede)behandelaar voor zijn (ooit) geïnfecteerde en gediagnosticeerde hepatitispatiënt. Heropsporing moet volgens de commissie niet worden gezien als een vorm van bevolkingsonderzoek in de zin van de Wbo. Die wet heeft immers betrekking op mensen die nog niet weten dat ze een (risicofactor voor een) aandoening hebben.

5.2 Gevolgen voor het klinisch beleid

De hierboven geschetste veranderingen in de behandelrichtlijnen voor chronische HBV- en HCV-infectie en de daaruit voortvloeiende ethische en juridische overwegingen hebben volgens de commissie consequenties. De patiënten moeten, ook als zij nu niet meer in zorg zijn, worden geïnformeerd over de ontwikkelingen en zo nodig behandeling of monitoring aangeboden krijgen.

Het RIVM schetst in zijn rapport verscheidene opties voor heropsporing via (sociale) media en/of zorgverleners.[120] Het doel moet volgens de commissie niet zijn om zo veel mogelijk mensen op te sporen en te behandelen. Het gaat erom dat de patiënten een redelijke kans krijgen om te worden geïnformeerd over de

nieuwe mogelijkheden van monitoring en behandeling en, als zij dat willen, daarvan gebruik te kunnen maken.

Tot slot ondersteunt de commissie het belang dat het RIVM hecht aan de zorgketen en de deskundigheid van de zorgverleners, met name de huisartsen. Op grond van de regionale verschillen in prevalentie is het immers voorstelbaar dat er verschillen zijn in de opzet van de heropsporing. Eenmaal heropgespoorde patiënten moeten, zo zij dat willen, zo snel en zo goed mogelijk worden doorgeleid naar de juiste zorg. Het mag niet zo zijn dat ze, eenmaal opgespoord, geen of niet snel genoeg gepaste zorg krijgen.

5.3 Conclusie

De commissie concludeert dat de verbeterde monitoring- en behandelmogelijkheden van chronische HBV- en HCV-infectie aanleiding vormen voor heropsporing van patiënten bij wie ooit een chronische infectie is vastgesteld. De heropsporing dient erop gericht te zijn patiënten de kans te geven om gebruik te maken van de nieuwe behandelmogelijkheden. Eenmaal opgespoord dienen zij, zo zij dit willen, snel gepaste zorg krijgen.

Hoofdstuk 6

Beschouwing

De commissie is van oordeel dat landelijke screening op chronische HBV- of HCV-infectie niet is aangewezen. Wel adviseert de commissie om over te gaan tot andere vormen van screening, mits aan de screening de mogelijkheid van zorg en behandeling volgens de geldende richtlijnen kan worden gekoppeld.

De commissie heeft voor de opsporing van chronische HBV- en HCV-infectie bij de Nederlandse bevolking voor een aanpak langs drie sporen gekozen, waarbij het derde spoor alleen geldt voor HBV. De commissie adviseert ten eerste tot *case finding* van mensen uit risicogroepen door de huisarts. Ten tweede raadt de commissie eveneens *case finding* aan, nu bij instellingen die medisch verantwoordelijk zijn voor de zorg van personen uit risicogroepen of waar deze personen verblijven (vooral de instellingen voor verslavingszorg en penitentie). Bij alleen HBV adviseert de commissie – ten derde – tevens over te gaan tot lokale en regionale screeningsprogramma's in plaatsen of regio's met relatief veel al lang hier verblijvende eerstegeneratiemigranten uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie: een prevalentie van twee procent of meer.

In aanvulling hierop adviseert de commissie over te gaan tot screening van medewerkers in de gezondheidszorg op HCV en van asielzoekers afkomstig uit een land met een verhoogde HBV- of HCV-prevalentie op respectievelijk HBV of HCV.

De commissie benadrukt de noodzaak om al bestaande richtlijnen voor screening uit te voeren, met name voor de genoemde instellingen. Ook stelt zij

verschillende vormen van wetenschappelijk onderzoek voor naar chronische HBV- en HCV-infectie.

In deze beschouwing vat de commissie haar aanbevelingen samen, nu vanuit het perspectief van de verschillende door haar gedefinieerde (risico-)groepen, achtereenvolgens migranten, (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers, MSM, zwangere vrouwen, medewerkers in de gezondheidszorg en asielzoekers.

6.1 Migranten

Bij eerstegeneratiemigranten uit landen waar chronische HBV-infecties of uit landen waar chronische HCV-infecties veel voorkomen, is de prevalentie van HBV respectievelijk HCV gemiddeld hoger dan bij de algehele Nederlandse bevolking.

De commissie adviseert om migranten afkomstig uit landen met een verhoogde HBV- of HCV-prevalentie, dat wil zeggen twee procent of hoger, op individueel niveau screening aan te bieden op HBV of HCV. Wel moet daarbij rekening worden gehouden met de diverse achtergronden van migranten uit verschillende landen. De commissie vindt dat dit het beste kan plaatsvinden in de vorm van *case finding* bij de huisarts.

In aanvulling op *case finding* bij de huisarts op individueel niveau adviseert de commissie in plaatsen of regio's waar relatief veel hier al lang verblijvende eerstegeneratiemigranten wonen uit landen met een verhoogde HBV-prevalentie een lokaal of regionaal HBV screeningsprogramma op te zetten. Een dergelijk screeningsprogramma zou naar mening van de commissie het beste in handen kunnen worden gelegd van lokaal of regionaal werkende instellingen voor de gezondheidszorg.

Aanvragen voor dergelijke screeningsprogramma's moeten worden getoetst aan de Wet op het bevolkingsonderzoek, omdat zij in het kader van die wet vergunningplichtig zouden kunnen zijn.

6.2 (Ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers

Chronische HBV- en HCV-infectie komen bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers veel voor, zeker bij hen die hiv-positief zijn.

De commissie vindt het noodzakelijk om (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers *case finding* op HBV en HCV aan te bieden. Bij een aangetoonde chronische HBV-infectie moet worden beoordeeld of behandeling moet worden aangeboden of dat met monitoring kan worden volstaan. Bij een aange-

toonde chronische HCV-infectie dient behandeling met DAA's te worden aangeboden.

De commissie ziet infectie met chronische HBV- of HCV-infectie bij (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers als een gevolg van de verslaving. Zij vindt daarom dat *case finding* naar HBV en HCV bij deze groep valt onder de zorgplicht binnen de kaders van de reguliere verslavingszorg en benadrukt dat de instellingen deze taak dienen op te pakken. De (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers die niet via de reguliere verslavingszorg bereikbaar zijn kunnen wellicht worden gevonden via de maatschappelijke opvang, een andere zorginstelling, de huisarts of een penitentiaire inrichting. Ook hier dient *case finding* van (ooit) regelmatig injecterende drugsgebruikers op HBV en HCV prioriteit te krijgen.

6.3 Mannen die seks hebben met mannen

De prevalentie van chronische HBV-infectie bij MSM is verhoogd ten opzichte van de algehele bevolking. Bij hiv-positieve MSM is ook de prevalentie van chronische HCV-infectie verhoogd. Mogelijk neemt de HCV-prevalentie bij hiv-negatieve MSM toe.

Screening op HBV bij MSM is onderdeel van het voor deze groep opgezette vaccinatieprogramma tegen HBV-infectie. De commissie adviseert hiv-positieve MSM ook te onderzoeken op chronische HCV-infectie en hiv-positieve MSM bij wie HCV-infectie is vastgesteld behandeling met DAA's aan te bieden. De commissie vindt dat *case finding* naar HCV bij deze groep valt onder de zorgplicht binnen de kaders van de hiv-behandelcentra.

De commissie adviseert tot monitoring van hiv-negatieve MSM op chronische HCV-infectie, omdat de incidentie in die groep mogelijk aan het toenemen is.

6.4 Zwangere vrouwen

Zwangere vrouwen worden gescreend op HBV. Gezien de ontwikkelingen op het gebied van behandeling van chronische HCV-infectie adviseert de commissie bij zwangere eerstegeneratiemigranten uit laag- en middeninkomenslanden doelmatigheidsonderzoek te doen naar de toevoeging van screening op HCV aan de al bestaande screening op HBV.

6.5 Medewerkers in de gezondheidszorg

Het risico op chronische HBV-infectie voor risicolopende en risicovormende medewerkers in de gezondheidszorg is met het bestaande programma van screening en vaccinatie zeer sterk teruggebracht. Aanvullende maatregelen zijn volgens de commissie niet nodig.

Vanwege de sterk verbeterde behandelmogelijkheden voor HCV beveelt de commissie aan om risicolopend en risicovormend personeel screening op HCV aan te bieden en, bij gebleken chronische infectie, behandeling. Met de nieuwe behandelmogelijkheden kan niet alleen de chronisch HCV-geïnfecteerde medewerker een behandelingsperspectief worden geboden, maar zal naar verwachting ook de mogelijkheid van overdracht naar patiënten worden teruggedrongen.

De commissie ziet chronische HCV-infectie bij risicolopende en -vormende gezondheidszorgmedewerkers als een beroepsziekte. Het aanbod van screening valt daarmee onder de verantwoordelijkheid van de werkgever.

6.6 Asielzoekers

Evenals bij de in ons land gevestigde migranten adviseert de commissie bij asielzoekers over te gaan tot het aanbieden van screening op HBV en HCV tijdens de toelatingsprocedure, mits aan de screening de mogelijkheid van zorg en behandeling volgens de geldende richtlijnen wordt gekoppeld. Ook hier beveelt zij een grenswaarde van 2 procent prevalentie aan.

Als asielzoekers tijdens de aanvraagprocedure niet op HBV worden gescreend blijft het risico op overdracht in de centra bestaan. De commissie beveelt daarom aan dat in het kader van de voorlichting aan asielzoekers ook aandacht wordt besteed aan het risico van seksuele overdracht van HBV.

Literatuur

1 Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/03.

2 Gezondheidsraad. Hepatitis B vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: publicatienr. 2002/06.

3 Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatienr. 2003/14.

4 Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/03.

5 Gezondheidsraad: Commissie Hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/19.

6 Gezondheidsraad. Briefadvies Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: publicatienr. 2004/17.

7 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Genève: World Health Organization; 1968.

8 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/05.

9 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/13.

10 Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: publicatienr. 2011/07.

11 Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines, 4th edition. Elsevier Inc.Philadelphia; 2004.

12 Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. Int J Med Sci 2005; 2: 36-40.

13 Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Liver Int 2016; 36(9): 1239-1251.
14 Weekly Epidemiological Record. WHO; 2004: no. 28. Internet: http://www.who.int/wer/2004/en geraadpleegd op 17-10-2016.
15 Maag Lever Darm Stichting. Kanker in de lever. Internet. https://www.mlds.nl/kanker/kanker-in-de-lever/ geraadpleegd op 17-10-2016.
16 Integraal kankercentrum Nederland. Nederlandse Kankerregistratie. Internet. http://www.cijfersoverkanker.nl/ geraadpleegd op 17-10-2016.
17 Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker. Internet. http://www.cijfersoverkanker.nl/ geraadpleegd op 17-10-2016.
18 Hofman R, Nusselder WJ, Veldhuijzen IK, Richardus JH. Sterfte aan chronische hepatitis B en C in Nederland. NTVG 2016; 160: D511.
19 Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. LCI-richtlijn Hepatitis B. Bilthoven: Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; 2013. Internet: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_B geraadpleegd op 17-10-2016.
20 Koedijk FDH, Op de Coul ELM, Boot HJ, van de Laar MJW. Surveillance van hepatitis B in Nederland, 2002-2005: acute infectie vooral via seksueel contact, chronische via verticale transmissie door moeders uit endemische gebieden. NTVG 2007; 151(43): 2389-2394.
21 Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. World J Hepatol 2014; 6(5): 284-292.
22 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn behandeling chronische hepatitis-B-virusinfectie: nieuwe inzichten 2012. 2012. Internet: http://www.mdl.nl/uploads/240/1109/Richtlijn_HBV_nieuwe_inzichten_2012.pdf. geraadpleegd op 17-10-2016.
23 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63(1): 261-283.
24 Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W e.a. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016; 63(1): 284-306.
25 Feld JJ, Wong DK, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. Hepatology 2009; 49(5 Suppl): S96-S102.
26 Jafri SM, Lok AS. Antiviral therapy for chronic hepatitis B. Clin Liver Dis 2010; 14(3): 425-438.
27 Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44(1): 16-34.
28 Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. AIDS Patient Care STDS 2008; 22(2): 99-103.
29 Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(10): 1145-1158.

30 Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. LCI-richtlijn Hepatitis C. Bilthoven: Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; 2011. Internet: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_C geraadpleegd op 17-10-2016.

31 Hahné SJ, de Melker HE, Kretzschmar M, Mollema L, van der Klis FR, van der Sande MA e.a. Prevalence of hepatitis B virus infection in The Netherlands in 1996 and 2007. Epidemiol Infect 2012; 140(8): 1469-1480.

32 Cancer Council Victoria. Hepatitis B and liver cancer. Internet. http://www.cancervic.org.au/downloads/cpc/hepatitis-b-and-liver-cancer-fact-sheet.pdf geraadpleegd op 17-10-2016.

33 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015. 2016.

34 Cruts G, van Laar M, Buster M. Aantal en kenmerken van problematische opiatengebruikers in Nederland. Utrecht: Trimbos Instituut; 2013: AF 1262.

35 Hahné S, van Houdt R, Koedijk F, van Ballegooijen M, Cremer J, Bruisten S e.a. Selective hepatitis B virus vaccination has reduced hepatitis B virus transmission in the Netherlands. PLoS One 2013; 8(7): e67866.

36 Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015; 386(10003): 1546-1555.

37 Baaten GG, Sonder GJ, Dukers NH, Coutinho RA, van den Hoek JA. Population-based study on the seroprevalence of hepatitis A, B, and C virus infection in Amsterdam, 2004. J Med Virol 2007; 79(12): 1802-1810.

38 Dirksen CG, Baard KP, Berns MPH. China aan de Noordzee: een publiekscampagne tegen hepatitis B voor en door Haagse Chinezen. Epidemiol Bull 2010; 45: 19-27.

39 Veldhuijzen IK, Wolter R, Rijckborst V, Mostert M, Voeten HA, Cheung Y e.a. Identification and treatment of chronic hepatitis B in Chinese migrants: results of a project offering on-site testing in Rotterdam, The Netherlands. J Hepatol 2012; 57(6): 1171-1176.

40 Bouwman-Notenboom AJ, van Diemen AJ, van Heerwaarden A, Schout C. China onder de Dom: Hepatitis B- en C-screening bij Chinese migranten in Utrecht. Infectieziekten Bulletin 2012; 23: 19-21.

41 Richter C, Beest GT, Sancak I, Aydinly R, Bulbul K, Laetemia-Tomata F e.a. Hepatitis B prevalence in the Turkish population of Arnhem: implications for national screening policy? Epidemiol Infect 2012; 140(4): 724-730.

42 Zuure FR, Bouman J, Martens M, Vanhommerig JW, Urbanus AT, Davidovich U e.a. Screening for hepatitis B and C in first-generation Egyptian migrants living in the Netherlands. Liver Int 2013; 33(5): 727-738.

43 Richter C, ter Beest G., Gisolf EH, van Bentum P., Waegemaekers C, Swanink C e.a. Screening for chronic hepatitis B and C in migrants from Afghanistan, Iran, Iraq, the former Soviet Republics, and Vietnam in the Arnhem region, The Netherlands. Epidemiol Infect 2014; 142(10): 2140-2146.

44 Osiowy C, Coffin C, Andonov A. Review of Laboratory Tests used in Monitoring Hepatitis B Response to Pegylated Interferon and Nucleos(t)ide Analog Therapy. Curr Treat Options Infect Dis 2016; 8: 177-193.
45 Fransen van de Putte D, Blom R, van Soest H, Mundt M, Verveer C, Arends J e.a. Impact of Fibroscan on management of chronic viral hepatitis in clinical practice. Ann Hepatol 2011; 10(4): 469-476.
46 Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ e.a. Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. Scand J Gastroenterol 2011; 46(7-8): 962-972.
47 Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. Liver Int 2012; 32(4): 622-628.
48 Bohte AE, de Niet A, Jansen L, Bipat S, Nederveen AJ, Verheij J e.a. Non-invasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. Eur Radiol 2014; 24(3): 638-648.
49 Coenen S, van Meer S, Vrolijk JM, Richter C. Clinical impact of five large-scale screening projects for chronic hepatitis B in Chinese migrants in the Netherlands. Liver Int. 2016; 36(10): 1425-32.
50 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. 2014/01.
51 Chan HL, Leung NW, Lau TC, Wong ML, Sung JJ. Comparison of three different sensitive assays for hepatitis B virus DNA in monitoring of responses to antiviral therapy. J Clin Microbiol 2000; 38(9): 3205-3208.
52 Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. J Hepatol 2003; 39 Suppl 1: S31-S35.
53 Randrianirina F, Carod JF, Ratsima E, Chretien JB, Richard V, Talarmin A. Evaluation of the performance of four rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen in Antananarivo, Madagascar. J Virol Methods 2008; 151(2): 294-297.
54 Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, Collignon A e.a. Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. J Hepatol 2013; 58(3): 473-478.
55 Chevaliez S, Challine D, Naija H, Luu TC, Laperche S, Nadala L e.a. Performance of a new rapid test for the detection of hepatitis B surface antigen in various patient populations. J Clin Virol 2014; 59(2): 89-93.
56 EASL: clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57(1): 167-185.
57 NHG-Werkgroep virushepatitis en andere leveraandoeningen. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (derde herziening). Huisarts Wet 2016; 59(3): 108-119.
58 Richter C. Hepatitiszorg beter regionaal organiseren. Medisch Contact 2015; 856-858.

59 Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJ, de Wit GA, Schalm SW, de Man RA e.a. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. Gastroenterology 2010; 138(2): 522-530.

60 Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. BMC Infect Dis 2013; 13: 181.

61 Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for routine testing and follow-up for chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Internet. http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/ChronicHepBTestingFlwUp.pdf geraadpleegd op 17-10-2016.

62 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 2014; 61(1 Suppl): S58-S68.

63 Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. Curr Opin HIV AIDS 2015; 10(5): 303-308.

64 Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(9): 553-562.

65 Younossi ZM, Kanwal F, Saab S, Brown KA, El-Serag HB, Kim WR e.a. The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(5): 518-531.

66 Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. Liver Int 2009; 29(Suppl 2): 13-25.

67 Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of a linkage and role of genotypes. Dig Dis 2010; 28(1): 280-284.

68 Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36(5 Suppl 1): S35-S46.

69 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006; 45(4): 529-538.

70 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012; 142(6): 1264-1273.

71 Huang YT, Jen CL, Yang HI, Lee MH, Su J, Lu SN e.a. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. J Clin Oncol 2011; 29(27): 3643-3650.

72 Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Schonning K, Lind B, Kromann-Andersen H e.a. Increased mortality among persons infected with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(1): 71-78.

73 Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? Semin Liver Dis 2011; 31(4): 331-339.

74 Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. Lancet 2006; 368(9539): 938-945.

75 Laar TJW van de, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA e.a. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. J Infect Dis 2007; 196(2): 230-238.

76 Witthoft T, Moller B, Wiedmann KH, Mauss S, Link R, Lohmeyer J e.a. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. J Viral Hepat 2007; 14(11): 788-796.

77 Slim J, Afridi MS. Managing adverse effects of interferon-alfa and ribavirin in combination therapy for HCV. Infect Dis Clin North Am 2012; 26(4): 917-929.

78 Nguyen NH, McCormack SA, Yee BE, Devaki P, Jencks D, Chao DT e.a. Meta-analysis of patients with hepatitis C virus genotype 6: 48 weeks with pegylated interferon and ribavirin is superior to 24 weeks. Hepatol Int 2014; 8(4): 540-549.

79 NIV, NVHB, NVMDL, NVH, NVZA. Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie. 2015. Internet. http://www.hcvrichtsnoer.nl/ geraadpleegd op 17-10-2016.

80 Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M e.a. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev 2014;(2): CD005441.

81 Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. Liver Int 2016; 36(Suppl 1): 47-57.

82 Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML e.a. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. Hepatology 2006; 44(6): 1675-1684.

83 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH e.a. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370(21): 1993-2001.

84 Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. Clin Infect Dis 2015; 61(5): 730-740.

85 Meer AJ van der. Achieving sustained virological response: what's the impact on further hepatitis C virus-related disease? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 1-8.

86 Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med 2013; 158(5_Pt_1): 329-337.

87 Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. Hepatology 2005; 41(4): 790-800.

88 Meer AJ van der, Wedemeyer H, Feld JJ, Hansen BE, Manns MP, Zeuzem S e.a. Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? J Hepatol 2014; 60(1): 191-196.

89 Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JP, Lenzer J. Is widespread screening for hepatitis C justified? BMJ 2015; 350: g7809.

90 Farmacotherapeutisch kompas. Internet. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/ geraadpleegd op 17-10-2016.

91 Slavenburg S, Verduyn-Lunel FM, Hermsen JT, Melchers WJ, te Morsche RH, Drenth JP. Prevalence of hepatitis C in the general population in the Netherlands. Neth J Med 2008; 66(1): 13-17.

92 Urbanus AT, van de Laar TJ, van den Hoek A, Zuure FR, Speksnijder AG, Baaten GG e.a. Hepatitis C in the general population of various ethnic origins living in the Netherlands: should non-Western migrants be screened? J Hepatol 2011; 55(6): 1207-1214.

93 Vriend HJ, Op de Coul ELM, van de Laar TJ, Urbanus AT, van der Klis FR, Boot HJ. Hepatitis C virus seroprevalence in the Netherlands. Eur J Public Health 2012; 22(6): 819-821.

94 Vriend HJ, van Veen MG, Prins M, Urbanus AT, Boot HJ, Op de Coul ELM. Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections. Epidemiol Infect 2013; 141(6): 1310-1317.

95 Karmochkine M, Carrat F, Dos SO, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. J Viral Hepat 2006; 13(11): 775-782.

96 Laar TJ van de, Koppelman MH, van der Bij AK, Zaaijer HL, Cuijpers HT, van der Poel CL e.a. Diversity and origin of hepatitis C virus infection among unpaid blood donors in the Netherlands. Transfusion 2006; 46(10): 1719-1728.

97 Beuker RJ, Berns MPH, Watzeels JCM, Hendriks VM, de Coster EJM, Tonino-van der Marel E e.a. Surveillance van HIV-infectie onder injecterende druggebruikers in Nederland: meting Den Haag 2000. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2001: 441100015. Internet: http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:14647&type=org&disposition=inline&ns_nc=1 geraadpleegd op 17-10-2016.

98 Berg CH van den, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S e.a. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. Eur J Epidemiol 2007; 22(3): 183-193.

99 Stichting HIV Monitoring. Monitoring report 2011. 2011. Internet: http://www.hiv-monitoring.nl/files/6213/2880/0543/Monitoring_Report_2011.pdf geraadpleegd op 17-10-2016.

100 Stichting HIV Monitoring. Jaarverslag 2015. Amsterdam: 2016.

101 Lambers FA, Prins M, Thomas X, Molenkamp R, Kwa D, Brinkman K e.a. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. AIDS 2011; 25(17): F21-F27.

102 Laar TJ van de, Paxton WA, Zorgdrager F, Cornelissen M, de Vries HJ. Sexual transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: a series of case reports. Sex Transm Dis 2011; 38(2): 102-104.

103 Urbanus AT, van de Laar TJ, Geskus R, Vanhommerig JW, van Rooijen MS, Schinkel J e.a. Trends in hepatitis C virus infections among MSM attending a sexually transmitted infection clinic; 1995-2010. AIDS 2014; 28(5): 781-790.

104 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 61(1 Suppl): S45-S57.

105 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013; 57(4): 1333-1342.
106 Uddin G, Shoeb D, Solaiman S, Marley R, Gore C, Ramsay M e.a. Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence cannot necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. J Viral Hepat 2010; 17(5): 327-335.
107 England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. Lancet Infect Dis 2006; 6(2): 83-90.
108 European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2001; 108: 371-377.
109 Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2007; 44(8): 1123-1131.
110 Commissie preventie iatrogene transmissie van HBV HeH. Rapport en aanbeveling inzake de preventie van transmissie van hepatitis C-virus van personeel in de gezondheidszorg naar patïenten. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volkgezondheid en Milieu; 2016.
111 Zaaijer HL, Appelman P, Frijstein G. Hepatitis C virus infection among transmission-prone medical personnel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(7): 1473-1477.
112 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60(2): 392-420.
113 Croes E, van der Veen C. Hepatitis C in de verslavingszorg. De implementatie van de hepatitis C informatiecampagne. Utrecht: Trimbos Instituut; 2011: AF1119.
114 Gee EA de, van der Poel A. Hepatitis B-vaccinatie voor injecterend druggebruikers: van vaccinatieprogramma naar individuele zorg. Infectieziekten Bulletin 2016; 27(7): 202-206.
115 Poel A van der, van de Lindt S, Laghaei F, Croes E. Verbetering van de opsporing van hepatitis C in de verslavingszorg: Resultaten van doorbraakproject 2013-2014. TSG 2015; 93(4): 129-132.
116 Helsper CW, Borkent-Raven BA, de Wit NJ, van Essen GA, Bonten MJ, Hoepelman AI e.a. Cost-effectiveness of targeted screening for hepatitis C in The Netherlands. Epidemiol Infect 2012; 140(1): 58-69.
117 Urbanus AT, van Keep M, Matser AA, Rozenbaum MH, Weegink CJ, van den Hoek A. e.a. Is adding HCV screening to the antenatal national screening program in Amsterdam, the Netherlands, cost-effective? PLoS One 2013; 8(8): e70319.
118 Zaaijer HL. Voorbereiding screening HCV onder gezondheidszorgmedewerkers. Persoonlijke mededeling 20-4-2016.
119 Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol 2012; 4(3): 74-80.
120 Centrum voor infectieziektebestrijding. Opsporing en herevaluatie van ooit gediagnosticeerden met chronische hepatitis B en C. Bilthoven: 2016.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Verklarende woorden- en begrippenlijst

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Op 23 september 2013 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag over opsporing van hepatitis B en C van de minister van VWS (kenmerk 147836-109549-PG).

Er zijn in Nederland naar schatting ongeveer 40.000 dragers van het hepatitis B virus en 30.000 dragers van het hepatitis C-virus. Deze dragers zijn zich van hun chronische infectie vaak niet bewust. Maar zij lopen wel gezondheidsrisico's, waaronder kans op levercirrose en leverkanker. Complicaties en sterfte door hepatitis B en C kunnen echter vaak voorkomen worden, mits de dragers op tijd worden ontdekt en behandeld.

Recente ontwikkelingen hebben de mogelijkheden om chronische hepatitis B en C op te sporen en te behandelen vergroot:

- de behandelmethodes voor hepatitis B en C zijn (weer) verbeterd en in de komende jaren wordt de introductie van nieuwe hepatitis C-medicatie verwacht;
- de infrastructuur voor identificatie, doorverwijzing en behandeling van hepatitis is versterkt, zo zijn er vanuit de beroepsgroep gespecialiseerde behandelcentra voor hepatitis aangewezen en er vindt deskundigheidsbevordering plaats bij behandelaars, huis- en GGD-artsen en in de verslavingszorg;
- door epidemiologisch onderzoek zijn de risicogroepen beter in beeld;
- in een serie pilotprojecten is ervaring opgedaan met vroegopsporing;
- studies laten zien dat vroegopsporing van risicogroepen waarschijnlijk kosteneffectief is.

Door deze ontwikkelingen vind ik het nodig om de wenselijkheid van vroegopsporing van hepatitis B en C te laten beoordelen.

Doelgroepen

Er zijn verschillende risicogroepen voor chronische hepatitis B en C. Eerste generatie migranten, bepaalde patiënten, medewerkers in de (para)medische zorg, injecterende drugsgebruikers en jonge kinderen van dragers lopen verhoogd risico op hepatitis B en C. Sekswerkers en mannen die seks hebben met mannen (MSM) hebben verhoogd risico op seksueel overgedragen hepatitis B. MSM met HIV en personen die vóór 1992 bloedproducten hebben ontvangen, hebben verhoogd risico op hepatitis C.

Uw raad heeft mijn voorgangers in het verleden meerdere keren geadviseerd over de bestrijding van hepatitis B en C. Deze adviezen gingen met name over vaccinatie tegen hepatitis B (Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld (2009)) of waren vooral gericht op de groep patiënten die met hepatitis C besmet is geraakt in de zorg, voordat in 1992 bloedproducten op hepatitis C getest konden worden. (Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C (1997) en Briefadvies Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C (2004)). Eerste generatie migranten zijn als groep niet specifiek meegenomen.

Mede in navolging van deze adviezen voorziet het huidige beleid voor de meeste van deze groepen in een vorm van preventie of vroegopsporing. Nieuwe infecties van ouder op kind spelen in Nederland nog maar een marginale rol door de zwangerschapsscreening (PSIE), de hepatitis B-vaccinatie en bron- en contactonderzoek door GGD'en. Via vaccinatie van risicogroepen tegen hepatitis B worden patiënten en medewerkers in de (para)medische zorg, sekswerkers en MSM beschermd. Daarbij worden inherent ook dragers opgespoord en doorverwezen voor behandeling. Sinds 2011 maakt hepatitis B vaccinatie onderdeel uit van het Rijksvaccinatieprogramma. Voor MSM met HIV is er aandacht voor hepatitis C bij de HIV-zorg. Het Trimbos instituut is onlangs een 'doorbraakproject' in de verslavingszorg gestart voor betere opsporing en behandeling van hepatitis B en C en er is voor deze groep een Harmreduction op straat project door Mainline. Om bewustwording van de aanwezigheid van hepatiden, met name bij risicogroepen, en juiste doorverwijzing in de 1e en 2elijns zorg te bevorderen voert Liverdoc het deskundigheidsbevorderingproject 'Biphep' uit. Specifiek is hier ook aandacht voor de ontvangers van bloedproducten vóór 1992, al is deze groep, net als personen die ooit injecterend drugs hebben gebruikt, zeer moeilijk te bereiken. Om die reden heeft u in 1997 geadviseerd geen algemene lookback te doen. Ook een algemene voorlichtingscampagne (2009) zou volgens uw raad niet bij dragen aan bekendheid onder deze groepen.

Naar schatting komt ongeveer de helft van de chronische hepatitis B en C in Nederland voor bij de risicogroep eerste generatie migranten. Deze groep dragers is echter niet gedekt in het staande beleid. Daarom is vroegopsporing bij deze groep mijn inziens het meest geboden. Dragers van hepatitis B of

C uit deze groep zijn meestal op jonge leeftijd in hun land van herkomst geïnfecteerd. De prevalentiecijfers van de verschillende landen van herkomst van eerste generatie migranten zijn in kaart gebracht door de WHO. Voor hepatitis B en C komen deze grotendeels overeen, waardoor een gecombineerde vroegopsporing van beide virusinfecties mogelijk is. Dit kan het aantal contactmomenten beperken. Een gezamenlijke aanpak is echter nieuw, er zijn geen (internationale) literatuurstudies beschikbaar over (kosten)effectiviteit.

Voor de eerste generatie migranten kan onderscheid worden gemaakt tussen personen die nu al in Nederland wonen en personen die in de komende jaren zullen immigreren. Voor de eerste groep kan een tijdelijk opsporingsprogramma worden opgezet dat voortbouwt op de genoemde pilotprojecten. Voor de laatste groep kan koppeling van vroegopsporing aan de immigratieprocedure de deelname en de kosteneffectiviteit vergroten.

Tenslotte zijn er personen, die ooit als drager zijn geïdentificeerd en waarvan de identiteit bekend is bij huisarts, behandelaar en/of GGD, omdat acute en chronische hepatitis B infecties en acute hepatitis C infecties meldingsplichtig zijn.

Naar verwachting ontvangen niet al deze dragers optimale zorg, omdat in het verleden de behandelmogelijkheden beperkter waren en omdat, ondanks een doorverwijzing, niet alle dragers bij een behandelaar terechtkwamen. Een groot deel van deze dragers is eerste generatie migrant, maar ook andere risicogroepen komen voor.

Adviesaanvraag

In het licht van bovengenoemde ontwikkelingen wil ik u vragen mij te adviseren over de wenselijkheid van vroegopsporing van hepatitis B en C bij de risicogroep eerste generatie migranten, rekening houdend met bovengenoemde ontwikkelingen. Mocht u daarbij tot de conclusie komen dat vroegopsporing wenselijk is, dan zal ik vervolgens een uitvoeringstoets laten doen. Ik ga er vanuit dat u in uw advies aandacht besteedt aan de afbakening van de doelgroep en het moment van screening in de immigratieprocedure en bij de vraag of bestaande patiëntgegevens een substantiële rol zouden moeten spelen bij de vroegopsporing. Ik hoop uw advies hierover in 2014 te ontvangen.

Hoogachtend,
de minister van Volkgezondheid, Welzijn en Sport
(w.g.)
drs. E.I. Schippers

Op 9 maart 2015 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende aanvulling op adviesaanvraag over opsporing van hepatitis B en C van de minister van VWS (kenmerk 730330-133752-PG).

Bij brief van 18 september 2013 (14783 6-109549-PG) heb ik u advies gevraagd over het screenen naar chronische hepatitis B en C onder risicogroepen met nadruk onder eerste generatie migranten. In de tussentijd zijn er veel ontwikkelingen geweest. In onderling gesprek tussen mijn ambtenaren en uw secretaris van de commissie Screening en van de in te richten commissie Hepatitis volgt een lichte aanvulling op de voorliggende vraag.

Achterliggende ontwikkelingen zijn het op de markt komen van nieuwe medicijnen voor hepatitis C in 2014 en de komende jaren, maar ook het vrijkomen van de data van uitgevoerde pilots van screeningen op hepatitis en een doorbraakproject in de verslavingszorg (Z0NMW). Ook het zorgveld zelf is in ontwikkeling. Een eerste stap daarin is het risico van chronische hepatitis meer bekend te maken bij de verschillende betrokken beroepsgroepen.

Tenslotte komen er vergunnlngverzoeken in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek binnen uit het veld en lokale overheden voor het screenen op hepatitis.

De aanvraag blijft nagenoeg gelijk aan het eerder ingediende. De aangepaste adviesaanvraag luidt:

In het licht van bovengenoemde ontwikkelingen wil ik u vragen mij te adviseren over de wenselijkheid van vroegopsporing van hepatitis B en C bij de risicogroepen, rekening houdend met de ontwikkelingen in het veld. Mocht u daarbij tot de conclusie komen dat vroegopsporing wenselijk is, dan zal ik vervolgens een uitvoeringstoets laten doen. Ik ga er vanuit dat u in uw advies aandacht besteedt aan de afbakening van de doelgroep en het moment van screening in de immigratieprocedure en bij de vraag of bestaande patiëntgegevens een substantiële rol zouden moeten spelen bij de vroegopsporing.

Daarnaast vraag ik u de binnenkomende vergunningverzoeken in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek te betrekken bij uw landelijke advies. Ik hoop uw advies hierover in 2015 te ontvangen.

Met vriendelijke groet,
de directeur Publieke Gezondheid
(w.g.)
mw. Dr. M.C.H. Donker

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr. R.A. Coutinho, *voorzitter*
  hoogleraar epidemiologie en bestrijding infectieziekten, Universiteit Utrecht
- dr. P.M.M. Beemsterboer
  huisarts-epidemioloog, Forum huisartsen, Voorburg
- prof. dr. J.E.A.M. van Bergen
  bijzonder hoogleraar Hiv en Soa in de 1e lijn, afd. Huisartsgeneeskunde, AMC-Universiteit van Amsterdam; programmaleider Soa Aids Nederland Amsterdam
- dr. E.A. Croes
  arts-epidemioloog, Trimbos-instituut, Utrecht
- mr. dr. J.H.H.M. Dorscheidt
  universitair docent gezondheidsrecht, Rijksuniversiteit Groningen; UMCG, Groningen
- prof. dr. J.P.H. Drenth
  hoogleraar moleculaire gastroenterologie en hepatologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. K. Stronks
  hoogleraar sociale geneeskunde, AMC, Amsterdam
- prof. dr. M.F. Verweij
  hoogleraar filosofie, Wageningen UR
- prof. dr. G.J. van der Wilt
  hoogleraar health technology assessment, Radboudumc, Nijmegen

- prof. dr. M.P.G. Koopmans, *adviseur*
  hoogleraar virologie, Erasmus MC, Rotterdam
- drs. H.L. Logtenberg-van der Grient, *adviseur*
  arts, LvdG Consultancy, Leersum
- prof. mr. M.J. Postma, *adviseur*
  hoogleraar farmacie, Rijksuniversiteit Groningen; UMCG, Groningen
- dr. C. Richter, *adviseur*
  internist-infectioloog, Rijnstate, Arnhem
- prof. dr. H.L. Zaaijer, *adviseur*
  hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, AMC en Sanquin, Amsterdam
- drs. M.A. van den Biggelaar, *waarnemer*
  VWS, Den Haag
- dr. J.E. van Steenbergen, *waarnemer*
  RIVM, Bilthoven
- dr. K. Groeneveld, *secretaris (vanaf 1 februari 2016)*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. H. Houweling, *secretaris (tot 1 februari 2016)*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. ir. A. Pijpe, *secretaris (tot 1 februari 2016)*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris (vanaf 1 februari 2016)*
  Gezondheidsraad, Den Haag

Geraadpleegd deskundige:

- Prof. dr J.W.P.F Kardaun, medisch ambtenaar CBS, Den Haag; bijzonder hoogleraar Registratie en statistiek van doodsoorzaken, AMC, Amsterdam.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan betrokkenen gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en

andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of iemand wel of geen lid kan worden. Een deskundige die geen persoonlijk financieel maar wel een ander, scherp af te bakenen, belang heeft, kan lid worden met de beperking dat hij buiten de beraadslaging wordt gehouden bij het onderwerp waarop zijn belang betrekking heeft. Valt iemands belang niet scherp af te bakenen, dan kan de betrokkene soms als deskundige worden geraadpleegd. Deskundigen die werkzaam zijn bij een ministerie of een daaronder ressorterende organisatie kunnen structureel worden geraadpleegd. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Voor vaste commissies wordt per adviesonderwerp bekeken of er sprake is van mogelijke belangenverstrengeling.

Bijlage **C**

Verklarende woorden- en begrippenlijst

ALAT

alanine-aminotransferase, een leverenzym

Betrouwbaarheid

een testkenmerk dat aangeeft in hoeverre een testresultaat representatief is voor wat er met de test wordt beoogd (bijvoorbeeld in hoeverre bij herhaling hetzelfde wordt gemeten)

Bevolkingsonderzoek

screening van meestal een (groot) deel van de bevolking, in Nederland vaak in de vorm van een programma, zoals het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Case finding

Engelse term die wordt gehanteerd voor individuele screening, bijvoorbeeld in de spreekkamer van een arts.

Chronische hepatitis

een aanhoudende ontsteking van de lever. In het geval van een infectie met hepatitis B- of C-virus wordt daarvan gesproken als er zes maan-

den of langer eiwit of genetisch materiaal van het virus meetbaar is in het bloed

Cirrose

ernstige vorm van fibrose

Direct werkende antivirale middelen

geneesmiddelen die direct tegen het hepatitis B- of C-virus werkzaam zijn, dat wil zeggen niet geactiveerd hoeven te worden in een lichaamscel

Doelmatigheidsonderzoek

onderzoek naar een medische voorziening waarbij naast de klinische effectiviteit van die voorziening ook andere aspecten ervan (vaak de kosten) beoordeeld worden.

Drager

een persoon met een chronische infectie met hepatitis B- of C-virus

Fibrose

littekenweefsel en bindweefsel in de lever (door chronische hepatitis)

Geelzucht

gele verkleuring van de huid en het oogwit, veroorzaakt door een verhoogd gehalte in het bloed van een afbraakproduct van hemoglobine (bilirubine), veroorzaakt door bijvoorbeeld hepatitis

HBV

hepatitis B-virus

HCV

hepatitis C-virus

Hepatitis B-virus

een DNA-virus dat behoort tot de familie van hepadna-virussen en (chronische) hepatitis kan veroorzaken

Hepatitis C-virus

een RNA-virus dat behoort tot de familie van flavivirussen en (chronische) hepatitis kan veroorzaken

Hepatitis

een ontsteking van de lever

Heropsporing

het oproepen van mensen bij wie ooit chronische hepatitis is vastgesteld, maar nu niet (meer) in zorg zijn

hiv

humaan immunodeficiëntievirus, een RNA-virus, verantwoordelijk voor het ziektebeeld aids (acquired immunodeficiency syndrome, verworven immunodeficiëntiesyndroom)

Iatrogene overdracht

als gevolg van medisch handelen veroorzaakte overdracht

Immunomodulator

middel dat het immuunsysteem beïnvloedt

Incubatieperiode

de periode tussen het moment van infectie en de eerste klinische verschijnselen

Intermediaire uitkomstmaat

een (klinische) effectmaat die in onderzoek naar hepatitis vaak wordt gebruikt als het uiteindelijke effect van de interventie niet of pas veel later gemeten kan worden.

Kosteneffectiviteitstudie

studie naar de verhouding tussen de effecten (resultaten) en de kosten van een medische voorziening

Lead-time

de tijd tussen diagnose en overlijden

Metanalyse

structureel overzicht van methodologische vergelijkbare wetenschappelijke publicaties om een meer nauwkeurige schattig te krijgen van de uitkomst van de gepubliceerde onderzoeken

Morbiditeit

aandoeningen, ziekte of complicaties daarvan

Mortaliteit

sterfte

Nucleosideanalogen

groep direct werkende antivirale middelen die de productie van nieuwe viruspartikels blokkeren, maar geen invloed hebben op het in de kern van de levercellen opgeslagen genetisch materiaal

Nucleotideanalogen

zie nucleosideanalogen

Observationeel onderzoek

wetenschappelijk onderzoek waarin verbanden tussen de onderzoeksgroepen worden onderzocht, maar waaruit oorzakelijke conclusies veelal moeilijk of niet zijn te trekken

Overdiagnose

een op zich terechte diagnose waardoor de prognose van de patiënt niet gunstig wordt beïnvloed

Overdracht

het overdragen van (in dit geval) hepatitisvirus door middel van besmetting van derden

PEG-IFN

geneesmiddel met antivirale activiteit, gebruikt bij de behandeling van patiënten met HBV en HCV

Polytransfusées

personen die meerdere bloedtransfusies hebben ontvangen, bijvoorbeeld patiënten met hemofilie

Prevalentie

een percentage dat aanduidt hoe vaak een risicofactor, aandoening of ziekte voorkomt in een bepaalde groep mensen

Prikaccident

situatie waarbij een persoon (meestal een gezondheidszorgmedewerker) zich verwondt aan een scherp voorwerp, meestal een gebruikte injectienaald

Primaire levercelkanker

een tumor die zijn oorspring vindt in de lever en dus geen metastase is van een tumor elders in het lichaam

Primaire preventie

preventieve interventie gericht op de aanwezigheid van algemene risicofactoren in de algehele bevolking.

QALY

voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar, maat die wordt gebruikt in kosteneffectiviteitstudies

Randomised controlled trial (RCT)

gerandomiseerd gecontroleerd wetenschappelijk onderzoek. Uit een RCT kunnen oorzakelijke conclusies worden getrokken ten aanzien van de primaire vraagstelling over de onderzoeksgroepen

Risicofactor

een meetbaar of herkenbaar kenmerk waardoor de kans op een aandoening, bijvoorbeeld hepatitis, verhoogd is

Risicogroep

mensen in de algehele populatie die als groep een of meer risicofactoren delen die de kans op een aandoening, bijvoorbeeld hepatitis, verhogen

Risicoloper

persoon die risico op besmetting (van zichzelf) loopt

Risicovormer

persoon die risico op besmetting (van derden) vormt

Screening

het testen van mensen voordat symptomen of klachten van een aandoening zijn opgetreden, met het doel om ziekte te voorkomen of te kunnen behandelen in een therapeutisch of prognostisch gunstiger stadium

Secundaire preventie

preventieve interventie gericht op mensen met een vroeg stadium van een aandoening – waarmee de patiënt nog niet bekend is – of op mensen die een of meerdere risicofactoren voor een aandoening hebben. Het doel is de ziekte vroegtijdig te behandelen, zodat deze eerder geneest of niet erger wordt, of een risicofactor voor een aandoening vroegtijdig te herkennen, zodat door behandeling, advisering en begeleiding de kans op ziekte wordt verminderd

Sensitiviteit

de gevoeligheid van een test, de mate waarin met een test de zieken kunnen worden gevonden in de groep zieken

Specificiteit

de mate waarin met een test de niet-zieken kunnen worden gevonden in de groep niet-zieken

Steatohepatitis

een hepatitisvariant waarbij zich vet in de lever ophoopt

Sustained Virological Response (SVR)

aanhoudende virologische respons, de verminderde aanwezigheid van het virus tot een niet (of nauwelijks) meetbaar niveau. De term wordt gebruikt als maat voor het succes van de behandeling van hepatitis

Tertiaire preventie

preventieve interventie gericht op mensen bij wie een aandoening of ziekte is vastgesteld en die daarvoor in behandeling zijn. Het doel is de prognose te verbeteren door complicaties of verergering van de ziekte te voorkomen

Validiteit

een testkenmerk dat aangeeft in hoeverre met een test kan worden gemeten wat wordt beoogd

Wet op het bevolkingsonderzoek

wet die bepaalde vormen van screening vergunningplichtig stelt

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewindslieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden

Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?

Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?

Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?

Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?

Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?

Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

www.gezondheidsraad.nl