KU LEUVEN

HUISARTSGENEESKUNDE

Vaccinatie tegen het Hepatitis B virus bij de diabetespatiënt in de huisartsenpraktijk.

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dr. Charlotte Vanderfaeillie, Huisarts-in-Opleiding, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Geert Goderis, KU Leuven

Praktijkopleider: Dr. Veerle Goossens, Huisartsen Rootse, Duisburg

Academiejaren 2014 - 2016

1. INHOUDSOPGAVE

1. INHOUDSOPGAVE 3
2. AFKORTINGEN 4
3. ABSTRACT 5
4. INLEIDING 6
   - 4.1 Diabetes mellitus 6
   - 4.2 Hepatitis B 7
     - i. Epidemiologie 7
     - ii. Pathogenese 8
     - iii. Serologie 10
     - iv. Huidig vaccinatiebeleid: (basisvaccinatieschema) 13
5. PROBLEEMSTELLING 14
6. ONDERZOEKSVRAAG 16
7. METHODOLOGIE 17
   - 7.1 Prevalentie van hepatitis B bij Vlaamse diabetici en niet-diabetici (Intego). 17
   - 7.2 Vaccinatiecampagne 17
     - i. Selectie doelgroep 17
     - ii. De interventie 18
8. RESULTATEN 20
   - 8.1 Prevalentie van hepatitis B bij Vlaamse diabetici en niet-diabetici (Intego). 20
   - 8.2 Vaccinatiecampagne 21
     - i. Patiëntenselectie 21
     - ii. Interventie 21
9. DISCUSSIE 25
   - 9.1 Vaccinatie tegen HBV bij diabetespatiënten < 60 jaar in Vlaanderen 25
   - 9.2 Het effect van een campagne op de vaccinatiegraad en op de gezondheid van diabetes mellitus patiënten. 27
   - 9.3 Sterktes en zwaktes studie 28
   - 9.4 Expert Opinion 29
10. CONCLUSIE 31
11. REFERENTIES 32
12. APPENDIX: SUPPLEMENTAIRE DATA 36

2. AFKORTINGEN

ACIP:	Advisory Committee on Immunization Practices
ALT:	Alanine-Aminotransferase
DM:	Diabetes Mellitus
EMD:	Elektronisch Medisch Dossier
GMD:	Globaal Medisch Dossier
HAiO:	Huisarts in Opleiding
HbA1c:	Geglyceerd hemoglobine
HBeAg:	Hepatitis B virus enveloppe antigeen
HBsAb:	Hepatitis B surface antistof
HBsAg:	Hepatitis B virus oppervlakte antigeen
HBV:	Hepatitis B virus
HCC:	Hepatocellulair carcinoom
HGR:	Hoge Gezondheidsraad
IDF:	International Diabetes Federation
IgG:	Immuunglobuline G
IgM:	Immuunglobuline M
Intego:	Geïntegreerd computernetwerk
NAFLD:	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH:	Non-Alcoholic SteatoHepatitis

3. ABSTRACT

Introduction

Below 60 years of age, patients with diabetes mellitus have an increased risk of hepatitis B virus (HBV) infection compared to non-diabetic patients. HBV infection can lead to possible life-threatening liver disease in these patients who are already prone to other diseases. Because of increased risk of HBV infection, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Belgian Superior Health Council (SHC) recommend vaccination against HBV.

In this study we want to assess the risk of HBV infection in diabetic patients in Flanders. Furthermore, we want to raise the rate of vaccination in diabetic patients by means of a vaccination campaign.

Materials and methods

Flemish prevalence data of HBV infection in diabetic and non-diabetic patients were requested from the Intego database. From these data, risk assessment was conducted and compared to American data. Next, we calculated vaccination rates before and after an information campaign about vaccination. These results were compared with a population where no campaign was organised.

Results

Relative risk of HBV infection in Flemish diabetic patients < 60 years is 3,32 when compared to non-diabetic patients. This is higher than the relative risk of 2,1 reported by American researchers. Before a vaccination campaign, vaccination rates for the intervention population and the control population are 42,3 % and 33,3 % respectively. After the campaign, the rate of vaccination in the intervention population raises to 76,9 % whereas no raise was observed in the control population.

Discussion and conclusion

Flemish diabetic patients below 60 years of age are at increased risk of HBV infection compared to non-diabetic patients. This finding supports the guidelines issued by ACIP and SHC to vaccinate these patients against HBV. Furthermore, a vaccination campaign proves to raise the vaccination rate in this population. By increasing vaccination rate, we expect to lower hepatitis B viral infection in the diabetic population that is already prone to other chronic and disabling diseases.

4. INLEIDING

4.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) is een chronische metabole ziekte die ontstaat wanneer de pancreas niet in staat is voldoende insuline te produceren of wanneer het lichaam de geproduceerde insuline niet effectief gebruikt. Onvoldoende insuline of inadequaat gebruik van insuline leidt tot een verstoring van het glucosemetabolisme waardoor in het bloed de suikerspiegel stijgt. Indien niet behandeld vormt een verhoogde bloedsuikerspiegel een risico op zowel korte als lange termijn. Op korte termijn impliceert dit de acute symptomatologie van een verhoogde suikerspiegel en uiteindelijk de evolutie naar een metabole coma. Op lange termijn worden kleine en grote bloedvaten en zenuwen aangetast wat tot significante morbiditeit kan leiden. (1)

Tussen 1980 en 2014 is de wereldwijde incidentie van diabetes mellitus tussen 18 en 79 jaar meer dan verdubbeld (van 3,3 naar 6,9 per 1000 mensen) (2). Van deze jaarlijkse nieuwe gevallen van diabetes, werden er 63 % gediagnosticeerd op een leeftijd tussen 40 en 64 jaar, 16 % op een leeftijd tussen 18 en 39 jaar en 21 % op een leeftijd tussen 65 en 79 jaar (3). De prevalentie neemt nog steeds toe en wordt geschat op 8,8 % van de populatie wereldwijd. Tegen 2040 is de verwachting dat de prevalentie verder toeneemt tot 10,4 % (1). Volgens de meest recente cijfers van de Internationale Diabetes Federatie (IDF) is de prevalentie in België 6,7 % tussen 20 – 79 jaar (1). Echter is er geen systematische registratie wanneer diabetes wordt vastgesteld zodat dit cijfer enkel een schatting is. De Vlaamse diabetes liga schat de prevalentie in België op 8% en verwacht dat dit cijfer minstens zal oplopen tot 9,6 % in 2030 (4).

De diagnose van diabetes mellitus impliceert een nuchtere glycemie van ≥126 mg/dL (7,0 mmol/L) die vastgesteld wordt tijdens twee metingen op verschillende dagen (5). Gezien de gezondheidsrisico's door diabetes mellitus op zowel korte als lange termijn, is preventieve geneeskunde in de diabetespopulatie erg belangrijk. Dit is zo vanuit gezondheidsperspectief, maar evenzeer vanuit economisch perspectief. Twaalf procent van de globale uitgaven van de gezondheidszorg gaan immers naar de behandeling van diabetes of gevolgen van de ziekte (1).

Een van die preventieve maatregelen is vaccinatie tegen infectieziekten. Als een diabetespatiënt een infectie doormaakt, is er een hoger risico op complicaties en de nood tot (verlengde) hospitalisaties. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt daarom aan patiënten met diabetes mellitus te vaccineren tegen tetanus, griep en pneumokokken (6–9). Echter blijkt dat de vaccinatiegraad bij diabetespatiënten nog steeds te laag is. De gevonden vaccinatiegraad tegen difterie-tetanus is 33,6%,

tegen influenza 29,6% en tegen pneumokokken 11,6% (10).

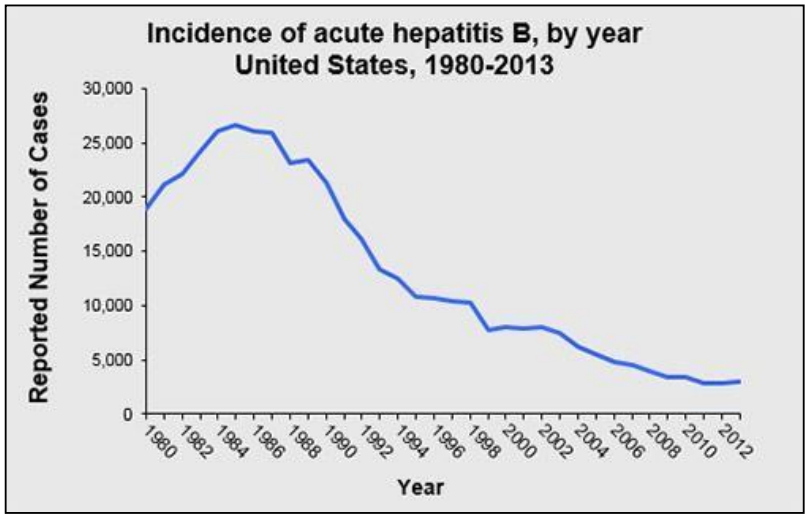
Op basis van recente artikels, wordt nu ook vaccinatie tegen hepatitis B aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad (11,12). De huidige vaccinatiegraad bij diabetespatiënten tegen hepatitis B bedraagt 9,2% (13).

4.2 Hepatitis B

i. Epidemiologie

Hepatitis ten gevolge van infectie met het hepatitis B virus (HBV) is de meest voorkomende chronische virale infectie in de wereld. Meer dan 2 miljard mensen wereldwijd zijn op een bepaald moment in hun leven geïnfecteerd met HBV waarvan 350 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd blijven en zo drager worden van het virus. Dit is ruw geschat zo'n 30 % van de totale bevolking. (14–18)

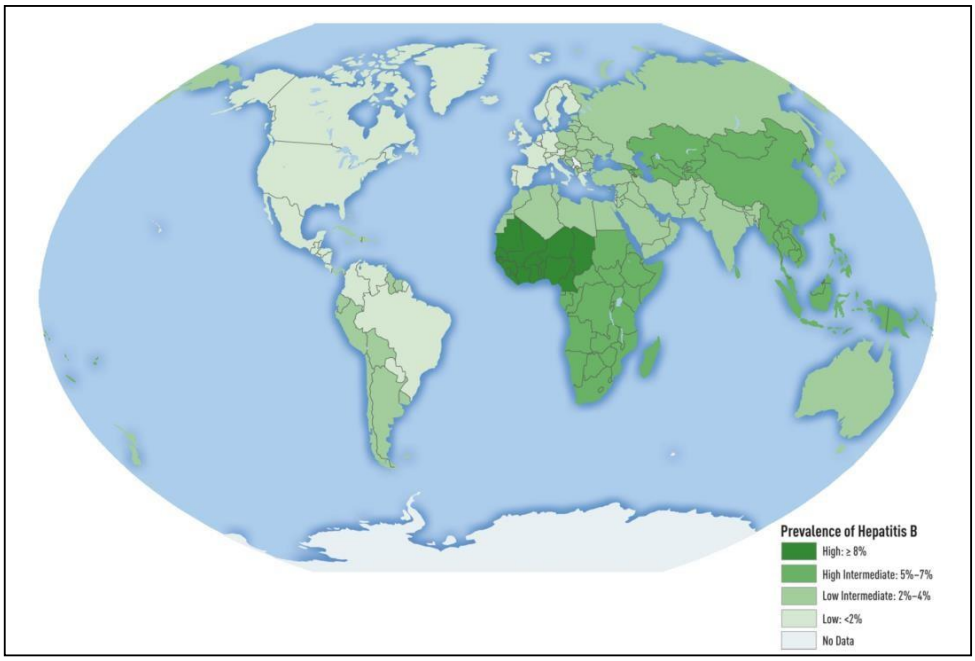
Dankzij de implementatie van routinematige vaccinatie tegen HBV is sinds 1991 de incidentie van acute hepatitis B gedaald met ongeveer 82 %. In 2013 waren er nog 3050 nieuwe gevallen van acute hepatitis door HBV in de Verenigde Staten, wat neerkomt op een incidentie van 0,9 per 100000 patiënten per jaar (Fig. 1). Omdat infectie met HBV vaak ofwel asymptomatisch is ofwel nooit gerapporteerd wordt, kan men aannemen dat dit cijfer in werkelijkheid tot 10 maal hoger ligt. (14,18)



Figuur 1 - Jaarlijkse incidentie van acute hepatitis B sinds 1980 (14)

In België is de prevalentie van besmetting met HBV laag (19,20) (Fig. 2). Zeven procent van de Belgische bevolking is ooit besmet geweest met HBV en ontwikkelde daardoor antistoffen tegen HBV. Dit resulteert in 0,3 – 0,7% van de Belgische bevolking die chronisch besmet is met HBV (circa 70000

patiënten). Jaarlijks zijn er 2000 nieuwe infecties, die zich uiteraard niet allemaal uiten als een symptomatische acute hepatitis. (21)



Figuur 2 - Prevalentie van chronische HBV infectie bij volwassenen wereldwijd (19,20)

ii. Pathogenese

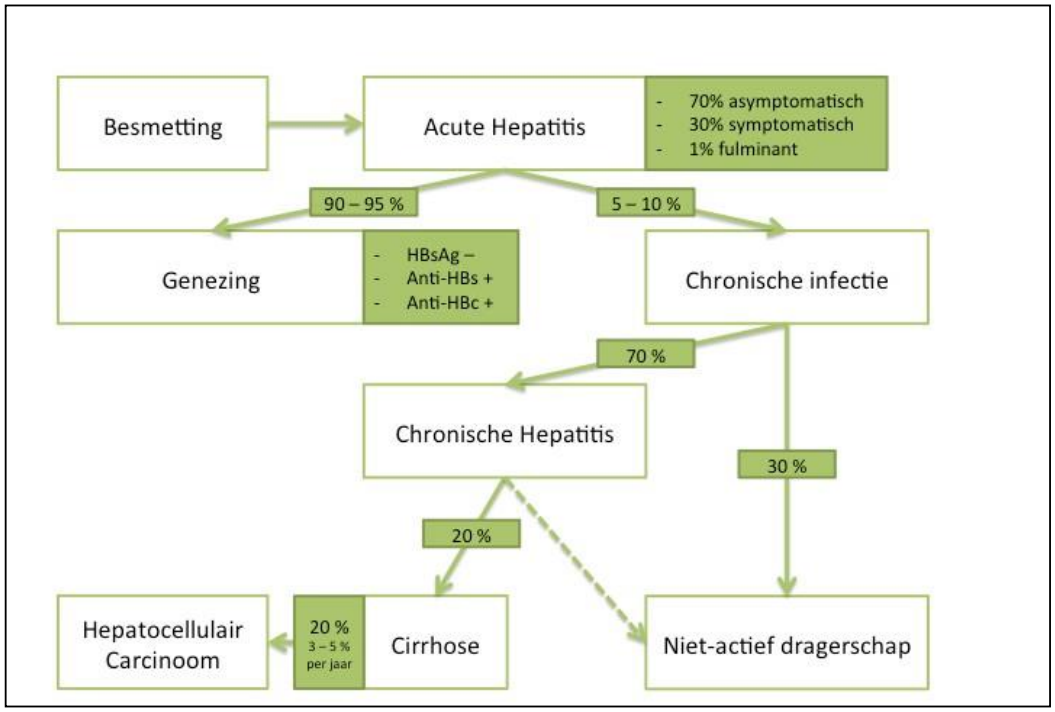
Het hepatitis B virus wordt overgedragen door percutane of mucosale blootstelling aan besmet bloed of lichaamsvochten. Het risico op transmissie van HBV bij bloedtransfusie of een prikaccident bedraagt 6 – 37 % wanneer de donorpatiënt seropositief is voor HBV oppervlakte antigen (HBsAg) en seronegatief voor HBV enveloppe antigen (HBeAg). Zo de donorpatiënt tevens seropositief is voor het HBeAg, is het risico op transmissie 30 – 62 %. (22)

Na besmetting met HBV ontwikkelt zich een acute hepatitis die in 70 % van de gevallen asymptomatisch verloopt. Dit betekent dat 30 % van de nieuwe besmettingen zich presenteert met de symptomatologie van een acute hepatitis (anorexia, nausea, geelzucht en ongemakken in de bovenbuik). De symptomen verdwijnen meestal na 1 tot 3 maanden, maar sommige patiënten klagen van een aanslepende vermoeidheid zelfs na normalisatie van serum aminotransferase concentraties. Zelden ontwikkelt zich een fulminante acute hepatitis die fataal kan zijn. (23)

Een besmettingsrisico is aanwezig vanaf 6 weken voor de eerste symptomen tot aan de genezing van de acute of chronische hepatitis, wat gedefinieerd wordt als verdwijnen van HBV surface antigeen (HBsAg) uit het bloed en seroconversie naar anti-HBV surface antistoffen (HBsAb). (23)

Na enkele weken tot maanden is 90 – 95 % van de patiënten met acute hepatitis B genezen. Serologische merkers blijven evenwel aanwezig (cfr. infra). Vijf tot tien procent van de patiënten ontwikkelt na enkele weken tot maanden echter een chronische HBV infectie. Van de patiënten met een chronische HBV infectie wordt 30 % drager van een inactief HBV en 70 % ontwikkelt een echte chronische hepatitis, die kan evolueren naar levercirrose. Levercirrose kan uiteindelijk de aanleiding geven tot leverkanker of hepatocellulair carcinoom (HCC). (17,24) (Fig. 3)

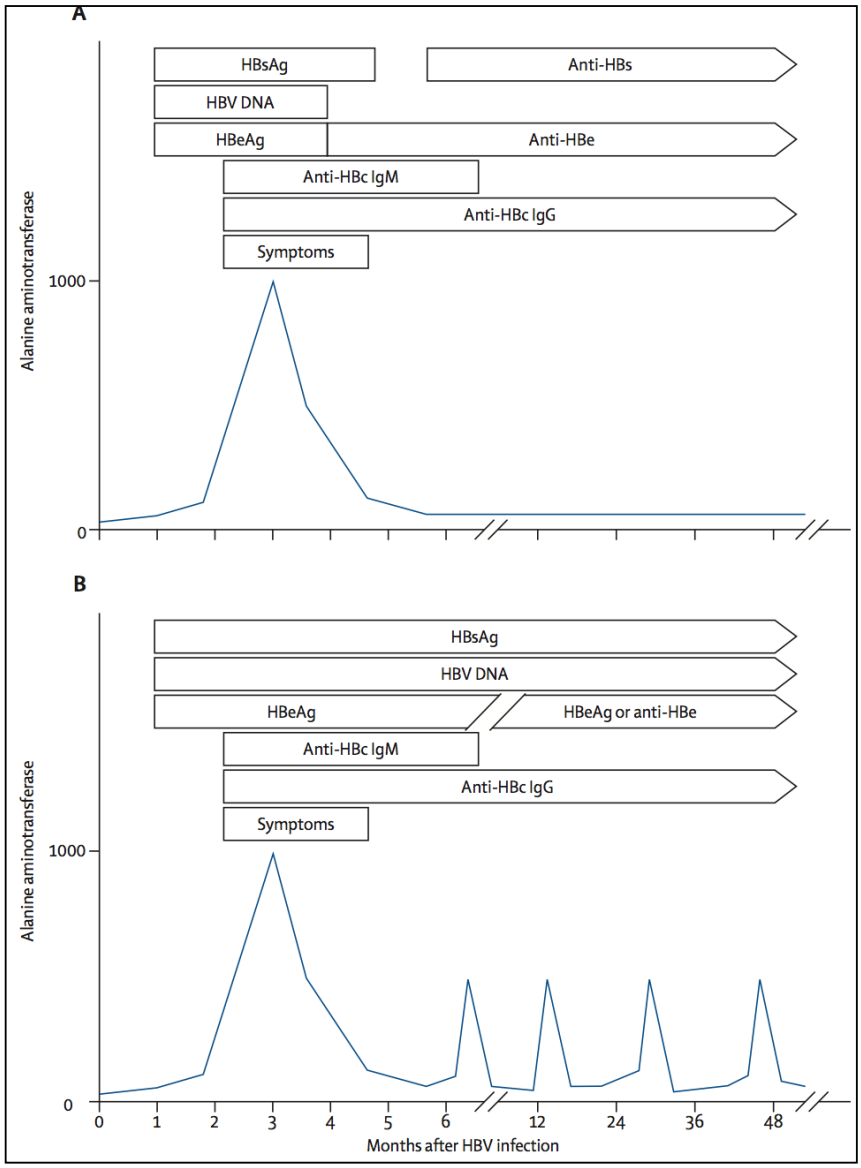
De leeftijd waarop iemand besmet wordt met HBV bepaalt het risico op het ontwikkelen van een chronische HBV infectie. Kinderen kunnen het virus immers minder goed klaren uit het bloed. Slechts 5 % van de pasgeborenen (1 – 30 dagen oud) die HBV via de moeder ontvangen kunnen HBV klaren waardoor 95 % van deze patiënten chronisch drager wordt. Bij volwassenen daarentegen wordt slechts 2 – 6 % chronisch drager. (17,25,26)



Figuur 3 – Pathogenese van HBV infectie. *Adaptatie van Stanislas et al.* **(24)**

iii. Serologie

Antigenen van het hepatitis B virus en antilichamen hiertegen kunnen routinematig bepaald worden als serologische merker. Serologische merkers voor HBV infectie zijn het hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-hepatitis B surface antistoffen (anti-HBs), hepatitis B virus DNA (HBV DNA), het hepatitis B envelope antigen (HBeAg), anti-hepatitis B envelope antistoffen (anti-HBe), anti-hepatitis B core antistoffen (anti-HBc) die zowel immuunglobuline M (IgM) als immuunglobuline G (IgG) kunnen zijn. (15) (Fig. 4)



Figuur 4 – Veranderingen in serologische merkers over het verloop van HBV infectie (15)

HBsAg is aanwezig in het serum gedurende acute en chronische infectie met HBV. Het kan gedetecteerd worden vanaf enkele weken voor het ontstaan van symptomen tot maanden nadien. Detectie van HBsAg betekent dat er een infectierisico is. De acute fase van infectie wordt beëindigd wanneer HBsAg vervangen worden door anti-HBs antistoffen. Deze laatste blijven meestal levenslang aanwezig. Na vaccinatie zijn de anti-HBs antistoffen de enige antistoffen die verschijnen. Verder worden vroeg in de incubatieperiode ook HbeAg en HBV DNA gedetecteerd. Deze titers correleren met de mate van het infectierisico en de ernst van de primaire ziekte. (tabel 1) (15)

	Klinische Interpretatie
HBsAg	Teken van infectie Positief in de vroege fase van een acute infectie en blijvend positief i.g.v. chronische infectie
Anti-HBs	Recuperatie van acute infectie of immuniteit door vaccinatie
HBeAg	Immunotolerantie fase of immuniteits-klaring fase Gewoonlijk geassocieerd met hoge viral load
Anti-HBe	Laag replicatieve fase als het HBV-DNA laag is HBV-variant als het HBV-DNA hoog is
IgM Anti-HBc	Acute infectie Enige serologische merker tussen verdwijnen van HBsAg en ontwikkelen van Anti-HBs Kan positief zijn bij een ernstige exacerbatie van chronische HBV infectie
IgG Anti-HBc	Blootstelling aan infectie Aanwezig in associatie met HBsAg in chronische infectie Aanwezig in associatie met anti-HBs na recuperatie van acute infectie Geïsoleerde aanwezigheid kan wijzen op een occulte infectie

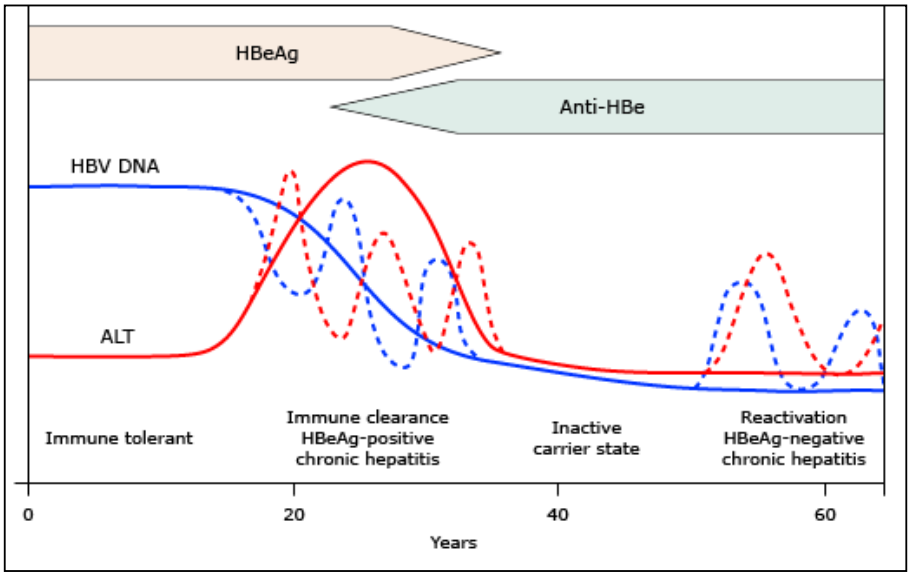
Tabel 1 – Klinische interpretatie van de serologische merkers van een HBV infectie (15)

Bij infectie en het doormaken van een acute hepatitis wordt ook een verhoogd serum alanine transferase (ALT) gemeten. Dit ALT zal normaliseren zo de acute infectie voorbij is. Bij transitie naar een chronische infectie en ook bij persisterende chronische hepatitis B kan men opnieuw stijgingen in het serum ALT meten.

De eerste antistoffen die verschijnen na infectie zijn anti-HBc antistoffen. Een positieve titer van anti-HBc antistoffen wijst erop dat een hepatitis B infectie hetzij aanwezig is, hetzij eerder werd doorgemaakt. Als er een hoge anti-HBc IgM titer aanwezig is duidt dit op een acute infectie met HBV. Deze hoge IgM titer verdwijnt meestal binnen 6 maanden, waarna de IgG antistoffen aantoonbaar worden. Deze IgG anti-HBc blijft meestal levenslang detecteerbaar in het serum. (16,17)

Na anti-HBc antistoffen verschijnen antilichamen tegen het hepatitis B enveloppe antigen, namelijk anti-HBe antistoffen. Hoe hoger de titer van anti-HBe antistoffen, hoe lager het infectierisico. Het vroegtijdig gedetecteerde HBeAg wordt namelijk vervangen door anti-HBe antistoffen wanneer de ziekte opklaart.

Genezing van hepatitis B gaat gepaard met normalisatie van het serum ALT, het verdwijnen van HBV DNA, seroconversie van HBeAg naar anti-Hbe antistoffen, vervolgens HBsAg seroconversie naar anti-HBs antistoffen en switch van anti-HBc IgM naar anti-HBc IgG antistoffen (Fig. 5). Na genezing van hepatitis B, blijven in het serum anti-HBs antistoffen en IgG anti-HBc antistoffen aanwezig. Positiviteit van deze 2 serologische merkers duidt dus op een doorgemaakte HBV infectie. (27,28)



Figuur 5 – Natuurlijk verloop van een chronische HBV infectie (27,28)

Chronische infectie met HBV wordt gekenmerkt door aanwezigheid van HBeAg (variabele periode), HBsAg en HBV DNA; anti-HBs wordt niet teruggevonden in het serum. Het persisteren van HBsAg in het serum voor meer dan 6 maanden na acute infectie wordt beschouwd als een indicator voor chronische infectie/dragerschap.

Chronische HBV infectie kan worden onderverdeeld in 4 fasen, die echter niet door alle patiënten doorlopen worden. Als eerste vermelden we een fase waarin er actieve virale replicatie is, echter zonder actieve leverziekte. Dit is de immunotolerantie fase. Verder is er een fase waarin er tevens actieve virale replicatie is, maar met actieve leverziekte. Dit is de immunoclearance fase (of HBeAg positieve chronische hepatitis). Indien er lage of afwezige virale replicatie is, spreken we over actief

dragerschap. Tot slot kan er reactivatie optreden bij inactie dragerschap, wat leidt tot een HBeAg negatieve chronische hepatitis). (18,28)

iv. Huidig vaccinatiebeleid: (basisvaccinatieschema)

In België is vaccinatie tegen hepatitis B niet verplicht. Het wordt echter wel aanbevolen. Sinds 1999 worden in België twee cohorten gevaccineerd. Het betreft de zuigelingen en de 11 tot 12 jarigen. De cohorte van 11 tot 12 jarigen werd dus vanaf 2012 reeds als zuigeling gevaccineerd, zodat heden nog slechts een cohorte van zuigelingen wordt gevaccineerd. Voor volwassenen is hepatitis B vaccinatie enkel aanbevolen (en terugbetaald) voor een aantal risicogroepen. (6,11)

Zuigelingen worden gevaccineerd met het hexavalente vaccin. Hier zit het polio vaccin in, dat wettelijk verplicht is. Voor kinderen die niet als zuigeling werden gevaccineerd, wordt een schema met drie dosissen Engerix B junior aanbevolen (0, 1 en 6 maanden). Voor de leeftijdsgroep van 11-15 jaar is tevens een vaccinatieschema met 2 dosissen (op 0 en 6 maand), mogelijk met het volwassenenvaccin Engerix B 20 µg (1 ml). Voor volwassenen bestaat de primovaccinatie uit 3 dosissen (0, 1 en 6 maanden). (6,29)

Patiënten die als kind het basisvaccinatieschema kregen worden geacht levenslang beschermd te zijn tegen infectie met hepatitis B. Bij volwassenen wordt 1 tot 3 maanden na de volledige hepatitis B vaccinatie een serologische antistoffen controle (anti-HBs antistoffen) aanbevolen, om de behaalde immuniteit te controleren. Volgens de huidige wetenschappelijke evidentie dient de anti-HBs antistoffen titer hoger of gelijk te zijn aan 10 IU/L om een levenslange bescherming tegen dragerschap en klinische hepatitis B infecties te bekomen. Zo de antistoffentiter minder dan 10 IU/L bedraagt, wordt de gevaccineerde als non-responder beschouwd, wat inhoudt dat er geen bescherming is tegen hepatitis B. Een hervaccinatieschema kan dan worden aangeboden. (30)

Negatieve anti-HBs antistoffen titers wijzen echter niet steeds op het ontbreken van immuniteit tegen hepatitis B. Na de primaire immunisatie zal de anti-HBs antistoffen titer immers snel zakken in het eerste jaar om nadien gestaag verder te dalen. Zo zal 15 – 50 % van de kinderen die initieel een anti-HBs antistoffen titer > 10 IU/ml hebben, na 5 – 15 jaar een lage of ondetecteerbare anti-HBs antistoffen titer hebben. Evenzeer geldt dit voor volwassen patiënten. Ondanks de negatieve titers is er bij deze patiënten toch een immuungeheugen opgebouwd. Een boosterdosis is niet nodig bij immuuncompetente patiënten, die reeds een volledig en correct uitgevoerd vaccinatieschema doorliepen. (30,31)

5. PROBLEEMSTELLING

Amerikaans onderzoek uit 2011 toont een relatief risico op ontwikkelen van acute hepatitis B bij patiënten van 23 tot en met 59 jaar met diabetes mellitus aan van 2,1 in vergelijking met gelijkaardige patiënten zonder diabetes mellitus. Voor patiënten ouder dan 60 jaar, bedraagt het relatief risico op het ontwikkelen van een acute hepatitis B 1,5. Het lagere relatieve risico op acute hepatitis B bij diabetespatiënten boven 60 jaar kan evenwel verklaard worden door onderdiagnostiek van de ziekte ten gevolge van het frequente asymptomatisch of atypische verloop van hepatitis B op deze leeftijd. (32)

Gezien het dubbel zo groot risico op infectie met hepatitis B en de tot 60 % hogere prevalentie van HBV infectie bij patiënten met diabetes mellitus van 23 tot 59 jaar (33), beveelt het Amerikaanse Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) aan deze patiëntengroep te vaccineren tegen hepatitis B. Patiënten > 60 jaar met diabetes mellitus hebben ook een verhoogd risico op infectie met hepatitis B maar dit resultaat is niet statistisch significant. Omwille van de lagere kans op doeltreffende vaccinatierespons en het lagere risico op infectie boven de leeftijd van 60 jaar, wordt routinematige vaccinatie in deze leeftijdsklasse niet aanbevolen. Voor deze patiënten boven 60 jaar adviseert het ACIP het individuele risico in te schatten en zo nodig vaccinatie voor te stellen. (12)

Het verhoogd risico op infectie met HBV bij diabetes mellitus patiënten kan verklaard worden door de hoge besmettelijkheid van het virus en de verhoogde ontvankelijkheid hiervoor bij diabetespatiënten. Voorts kan gebruik van onvoldoende gesteriliseerde glycometers door verschillende personen, al dan niet in zorginstellingen, een oorzaak zijn (34–37). Dit wordt gestaafd door de rapportage van 30 uitbraken van hepatitis B in zorginstellingen tussen 1996 en 2011 het Center for Disease Control and Prevention (CDC) (32). In 27 van de 30 gevallen werden diabetespatiënten getroffen door de uitbraak. Ook in België werd reeds zo'n uitbraak beschreven (38).

Tot slot hebben, in vergelijking met de normale populatie, diabetespatiënten die een HBV infectie doormaken een grotere kans dat deze infectie zich ontwikkelt tot een chronische infectie (32) waardoor het risico op een hogere kost voor de maatschappij door de grotere morbiditeit en mortaliteit ook groter is (31).

Het is op gronde van deze data en de aanbeveling van het Amerikaanse ACIP dat ook in België door de Hoge Gezondheidsraad de aanbeveling tot vaccineren tegen hepatitis B van alle diabetes mellitus patiënten (type 1 en type 2) tot en met 60 jaar werd uitgeschreven (11), en niet enkel bij patiënten

met chronisch leverfalen. Eerder schreef de HGR ook al aanbevelingen uit met betrekking tot de vaccinatie van diabetespatiënten tegen influenza, tetanus en pneumokokken (6–9,13).

6. ONDERZOEKSVRAAG

- Hoe verhouden de Vlaamse cijfers (INTEGO) zich tegenover de cijfers uit het onderzoek van Reilly et al. (32)? Is er in Vlaanderen eveneens een verhoogde prevalentie van hepatitis B in de populatie diabetespatiënten?
- Als reactie op de aanbeveling van de HGR om diabetespatiënten van 23 tot 59 jaar te vaccineren tegen hepatitis B (11), wordt een vaccinatiecampagne opgezet in een huisartsenpraktijk met doel de vaccinatiegraad te verhogen. Verhoogt het aantal gevaccineerde patiënten bij diabetespatiënten na deze vaccinatiecampagne in vergelijking met de proportie gevaccineerde patiënten voor de campagne?

7. METHODOLOGIE

7.1 Prevalentie van hepatitis B bij Vlaamse diabetici en niet-diabetici (Intego).

De Vlaamse gegevens over het voorkomen van hepatitis B werden opgevraagd uit de Intego databank. Intego is een project binnen het Academisch Centrum Huisartsengeneeskunde van de KU Leuven dat gedurende 20 jaar een databank opbouwde inzake diagnostiek, laboratoriumgegevens en medicatievoorschriften. De data worden jaarlijks verzameld in huisartsenpraktijken in Vlaanderen. Voor onze vraagstelling werd er gezocht in een databank met alle patiënten uit de jaarlijkse contactgroep van 2013 (= de patiënten die minstens één contact hadden met de huisarts in 2013), de meest recente volledige patiëntengroep.

Uit deze patiëntengroep uit 2013 werden patiënten geselecteerd die gekenmerkt staan als diabetes mellitus patiënt, patiënt met actieve of doorgemaakte hepatitis B of patiënt gevaccineerd tegen HBV. De absolute aantallen van deze groepen werden genoteerd. Ook de absolute aantallen van patiënten met meerdere van deze kenmerken (bv. diabetespatiënt én geïnfecteerd met HBV) werden genoteerd. Alle absolute waarden werden vertaald naar relatieve waarden (percentages). Gezien de significantie van de contactgroep worden deze percentages gebruikt ter representatie van de prevalentie in Vlaanderen in 2013.

De bekomen prevalenties worden vergeleken met data uit de literatuur van Reilly et al. (32). Verder zullen de Vlaamse cijfers betreffende voorkomen van hepatitis B en vaccinatie tegen HBV bij diabetespatiënten vergeleken worden met de cijfers bij niet-diabetespatiënten. Gezien er gewerkt wordt met kruistabellen en gezien de grootte van de steekproeven, wordt een χ kwadraat test gebruikt om te beoordelen of significante verschillen tussen de groepen kunnen worden aangetoond.

7.2 Vaccinatiecampagne

i. Selectie doelgroep

Diabetespatiënten tot 60 jaar oud kunnen worden gerekruteerd uit de huisartsenpraktijk waar de auteur werkt. Op basis van laboresultaten en de code gegeven aan diabetespatiënten in het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) worden diabetespatiënten t.e.m. 60 jaar geselecteerd. De software die gebruikt wordt voor het beheer van het EMD is WINDOC®. In het EMD gebeurt dit door een zoekopdracht (audit). De patiënten die nog niet in het EMD gecodeerd staan als diabetespatiënt jonger of gelijk aan 60 jaar, worden geselecteerd door een zoekopdracht te laten uitvoeren door het laboratorium. Conform de richtlijn die diabetes mellitus definieert (1,5) gebeurt een selectie van

patiënten met een nuchtere plasma glucosewaarde ≥ 126mg/dl (op 2 verschillende tijdstippen) en van patiënten van wie een HbA1c werd bepaald. Gegevens worden verzameld vanaf 2010 met als doel de doelgroep zeker te omvatten. Na identificatie van deze patiënten volgt een manuele selectie van de uiteindelijke doelpopulatie, rekening houdend met volgende exclusiecriteria: leeftijd > 60 jaar, geen Globaal Medisch Dossier (GMD) aanwezig, recente verhuis, overschakeling naar andere huisartsenpraktijk.

Van de uiteindelijke doelpopulatie van diabetespatiënten tot 60 jaar, wordt de vaccinatiestatus bepaald. Indien onbekend (vb. onvolledig dossier), wordt de patiënt telefonisch gecontacteerd om dit na te vragen. Indien de patiënt telefonisch niet te bereiken is, wordt een brief opgestuurd.

ii. De interventie

De interventie is gericht op de uiteindelijke doelpopulatie van diabetespatiënten tot 60 jaar, die nog niet gevaccineerd werden tegen HBV. Sensibilisatie voor vaccinatie tegen HBV zal worden gestart met behulp van affiches in de wachtzaal, een bericht op de website van de huisartsenpraktijk, telefonisch contact en met een schrijven gericht aan de patiënt. De informatie in dit campagnemateriaal bestaat uit de recente aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad en een uitnodiging tot verdere informatie en eventuele vaccinatie via de dagelijkse consultaties. De vaccinaties worden in de huisartsenpraktijk waar de auteur werkt uitgevoerd.

De studie heeft het design van een quasi-experimentele studie. Zo wordt er om een betrouwbaardere controlegroep te hebben, samen gewerkt met een andere Huisarts-In-Opleiding (HAIO) in een andere huisartsenpraktijk. Er wordt met hetzelfde medisch programma (WINDOC®) voor het EMD gewerkt. In deze praktijk wordt de interventie niet uitgevoerd. Voor en na de interventie in de huisartsenpraktijk van de auteur, zal ook de vaccinatiestatus tegen hepatitis B in de controle huisartsenpraktijk bepaald worden bij alle diabetespatiënten tot 60 jaar.

Het onderzoek duurt 6 maanden. Na 6 maanden wordt geëvalueerd of de interventie een effect heeft op de vaccinatiestatus. Hiervoor wordt de vaccinatiegraad in onze praktijk voor de interventie vergeleken met de vaccinatiegraad in de controlepraktijk m.b.v. een χ kwadraat test. Daarna wordt opnieuw met een χ kwadraat test de vaccinatiegraad in onze praktijk na de interventie vergeleken met de vaccinatiegraad in de controlepraktijk waar geen interventie gebeurde. Tot slot vergelijken we binnen onze praktijk de vaccinatiegraad voor en na de interventie m.b.v. een two-tailed McNemar test.

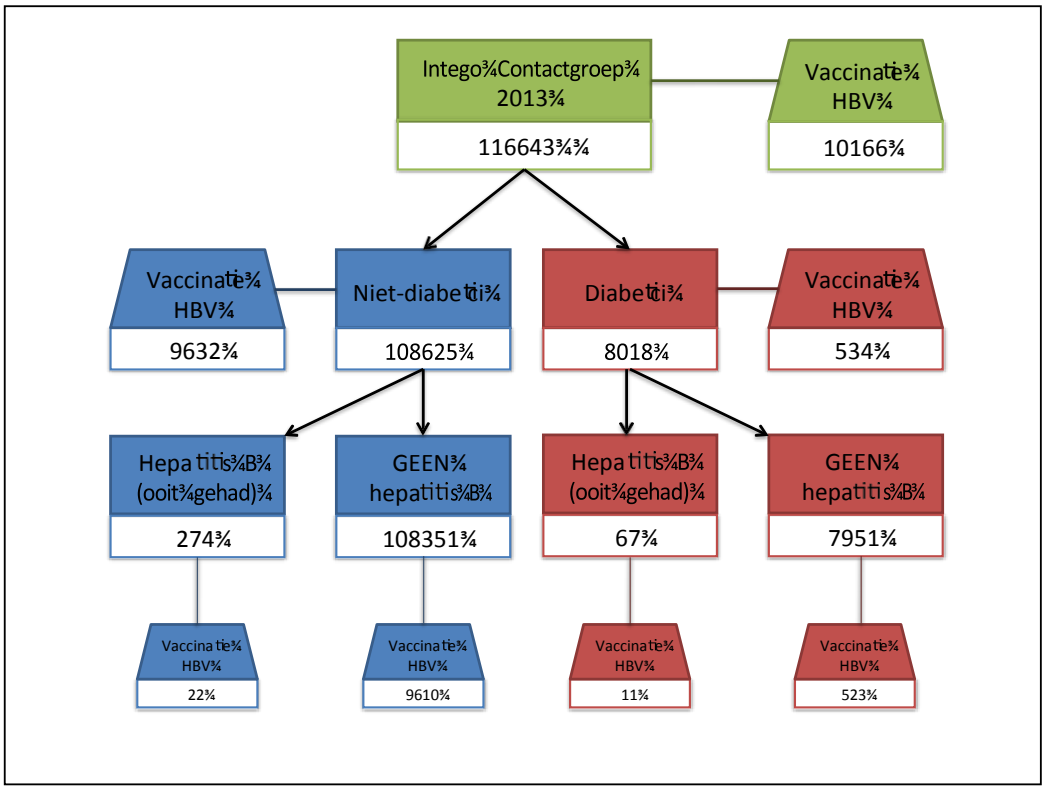
Om een schending van de privacy te voorkomen worden de patiëntengegevens gecodeerd. In de interventiegroep gebeurt dit door de onderzoeker. In de controlegroep worden de patiëntengegevens

gecodeerd door de HAIO die werkt in die praktijk, zodat enkel deze HAIO in staat is om de identiteit van de patiënt te bepalen.

8. RESULTATEN

8.1 Prevalentie van hepatitis B bij Vlaamse diabetici en niet-diabetici (Intego).

Het totaal aantal patiënten van de contactgroep uit 2013 in Vlaanderen, geregistreerd door Intego in de databank, bedraagt 116643 patiënten. 8018 patiënten staan geregistreerd als diabetespatiënt, wat overeenkomt met een prevalentie van 6,9 %. Van de hele contactgroep zijn er 341 patiënten geïnfecteerd met HBV (prevalentie 0,3 %). Als we de diabetespatiënten bekijken, zijn er 67 van de 8018 patiënten die geïnfecteerd zijn met HBV. Hiertegenover staan 274 HBV geïnfecteerden van de 108625 in de groep van niet-diabetespatiënten. Hieruit volgt dat het absoluut risico op HBV infectie bij diabetespatiënten 0,83 % bedraagt tegenover 0,25 % bij niet-diabetici (χ^2 = 85,189; p < 0,0001). Dit hoger risico op infectie met HBV vertaalt zich als een hoger relatief risico bij diabetespatiënten van 0,83 / 0,25 = 3,32. (Fig. 6)



Figuur 6 – Prevalentie van HBV en HBV vaccinatie bij diabetici en niet-diabetici (verkregen uit de Intego database)

In de totale contactgroep, zijn er 10166 patiënten (8,7 %) die gevaccineerd werden tegen HBV. Bij de diabetespatiënten bedraagt dit aantal 534 van de 8018 patiënten (6,7 %). 9632 van de niet-diabetici werden gevaccineerd (8,9 %), wat significant afwijkt van de vaccinatiegraad bij diabetespatiënten (χ^2 = 45,445; p < 0,0001). (tabel 2)

	Diabetes	Geen Diabetes	Totaal	χ^2	p-waarde
HBV +	67 (0,83 %)	274 (0,25 %)	341 (0,3 %)	85,189	< 0,0001
Gevaccineerd	534 (6,7 %)	9632 (8,9 %)	10166 (8,7 %)	45,445	< 0,0001
Totaal	8018	108625	116643	/	/

Tabel 2 – Kruistabel prevalentie HBV en HBV vaccinatie bij diabetici en niet-diabetici

8.2 Vaccinatiecampagne

i. Patiëntenselectie

Volgens de methode hoger beschreven, werden in totaal 78 diabetes mellitus patiënten geïdentificeerd in de huisartsenpraktijk van de auteur. Negenveertig patiënten werden geëxcludeerd wegens ouder dan 60 jaar. Gezien een ontbrekend globaal medisch dossier (GMD), werden van de overige 29 patiënten nog 3 patiënten geëxcludeerd. Uiteindelijk identificeerden we 26 patiënten jonger of gelijk aan 60 jaar met diabetes mellitus die de doelpopulatie van de studie vormden. Van deze 26 patiënten zijn er 2 met diabetes mellitus type 1 (7,7 %). Vierentwintig patiënten van de 26 lijden aan diabetes mellitus type 2. De algemene karakteristieken van deze patiënten zijn terug te vinden in tabel S1 in appendix.

In de controle huisartsenpraktijk werden identieke inclusiecriteria toegepast. Dit leverde een totaal van 41 diabetes patiënten op. Van deze 41 controle patiënten, waren er 9 patiënten met diabetes mellitus type 1 (22 %) en 32 patiënten met diabetes mellitus type 2 (78 %). Veertien van de 41 patiënten waren vrouwen (34 %), tegenover 27 mannen (66 %). De algemene patiëntenkarakteristieken van de controle populatie zijn terug te vinden in tabel S2 in appendix.

ii. Interventie

Om de geïdentificeerde patiëntenpopulatie te bereiken werd een affiche opgehangen in de wachtruimte van de praktijk en een bericht op de praktijkwebsite geplaatst (Fig. 7). Na starten van de informatiecampagne werden de 26 patiënten afzonderlijk telefonisch gecontacteerd. Twee patiënten bleken telefonisch niet bereikbaar en werden op de hoogte gebracht via een schrijven.



Figuur 7 – Affiche die werd gebruikt in de informatiecampagne rond vaccinatie

Het telefonisch contact en het schrijven had als doel de patiënt uit te nodigen voor een afspraak om de patiënt mondeling te informeren en uitleg te verschaffen over de nieuwe aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad. Van de 26 patiënten waren reeds 11 patiënten (42,3 %) gevaccineerd tegen HBV. In de loop van de studietijd van 6 maanden, lieten 9 patiënten (34,6 %) zich vaccineren nadat zij op de hoogte gebracht waren van de nieuwe aanbeveling. Het totaal aantal gevaccineerde diabetespatiënten bedroeg hierdoor na afloop van de studieperiode 20 patiënten (76,9 %). Van de overige 6 patiënten besloten 5 patiënten (19,2 %) zich te beraden over een eventuele vaccinatie en 1 patiënt (3,8 %) wenste geen verdere informatie of vaccinatie.

Ook in de controle huisartsenpraktijk werd het aantal vaccinaties voor en na de loop van de studietijd bepaald, echter zonder dat hier een interventie gebeurde. Van de 41 patiënten waren er 26 patiënten die een ongekende vaccinatiestatus hadden (63 %). Deze worden ter verrekening van de resultaten geëxcludeerd. Indien de patiënten zouden gecontacteerd worden om de vaccinatiestatus te bepalen, zou dit een bias kunnen introduceren. Dit zou immers de patiënt kunnen stimuleren om zich te laten vaccineren, wat in feite neerkomt op het uitvoeren van een interventie. Daarom houden we enkel rekening met de 15 patiënten van wie de vaccinatiestatus gekend is.

Van deze 15 patiënten bleken er 5 patiënten reeds gevaccineerd vooraleer de studietijd inging (33,3 %). Tien patiënten waren nog niet gevaccineerd (66,7 %). Na afloop van de studietijd van 6 maanden,

werd er in de controlepopulatie waar geen interventie werd uitgevoerd, geen enkele nieuwe patiënt gevaccineerd, in tegenstelling tot de interventiegroep waar er een duidelijke stijging in het aantal gevaccineerde patiënten werd opgemerkt.

Vergelijken we beide patiëntengroepen met elkaar vooraleer de studietijd inging, dan merken we dat er geen significant verschil is in percentage gevaccineerde patiënten op voorhand: 42,3 % in de interventiegroep versus 33,3 % in de controlepopulatie (χ^2 = 0,322; p = 0,5704). (tabel 3)

	Interventie groep	*Controle populatie*	
Gevaccineerd	11 (42,3 %)	5 (33,3 %)	
Niet gevaccineerd	15 (57,7 %)	10 (66.7 %)	
	χ^2	0.322	p = 0.5704

Tabel 3 – 2x2 contingentie tabel ter vergelijking aantal gevaccineerde patiënten voor een interventie plaatsvindt (T_0)

Na de interventie in de studieperiode van 6 maanden, blijkt er wel een significant verschil in aantal gevaccineerde patiënten te zijn tussen de groep waar de interventie plaatsvond en de controlegroep: 76,9 % versus 33,3% (χ^2 = 7,5955; p = 0,00585). (tabel 4) Ook de gepaarde McNemar in de interventiegroep voor (T_0) en na (T_1) de interventie toont een significante wijziging in aantal gevaccineerde patiënten tussen deze 2 tijdspunten (p = 0.003906). (tabel 5)

	Interventie groep	*Controle populatie*	
Gevaccineerd	20 (76,9 %)	5 (33,3 %)	
Niet gevaccineerd	6 (23,1 %)	10 (66,7 %)	
	χ^2	7.5955	p = 0.00585

Tabel 4 – 2x2 contingentie tabel ter vergelijking aantal gevaccineerde patiënten na al dan niet een interventie (T_1)

	Gevaccineerd op T_0	*Niet gevaccineerd op T_0*	*Totaal*
Gevaccineerd op T_1	11	9	20
Niet gevaccineerd op T_1	0	6	6
Totaal	11	15	26
	Two-tail McNemar	p = 0.003906	

Tabel 5 – Gepaarde McNemar test ter vergelijking aantal gevaccineerde patiënten in de interventiegroep voor (T_0) en na (T_1) de interventie

Tot slot vermelden we ook het aantal gevaccineerde diabetespatiënten in de patiënten contactgroep van Intego dat 6,7 % bedraagt, wat beduidend lager is dan de percentages gevaccineerde patiënten in zowel de interventiegroep (42,3 %) en de controlegroep (33,3 %), nog voor er een interventie

plaatsvond. Ook de Vlaamse cijfers die eerder door Nelen et al. werden beschreven, tonen een duidelijk lagere vaccinatiegraad bij diabetespatiënten (9,2 %) dan in de beide huisartsenpraktijken werd geobserveerd. Bekijken we het aantal gevaccineerde patiënten na de interventie (76,9 %), dan is het verschil nog groter met het aantal gevaccineerden in de Intego database en met de vaccinatiegraad die blijkt uit het rapport van Nelen et al.

9. DISCUSSIE

9.1 Vaccinatie tegen HBV bij diabetespatiënten < 60 jaar in Vlaanderen

Reilly et al. Toonden een verhoogd risico aan op infectie door HBV bij diabetespatiënten in vergelijking met mensen zonder diabetes mellitus (32). De cijfers van de Vlaamse patiënten databank Intego bevestigen dat ook in Vlaanderen het risico op infectie door HBV hoger ligt bij diabetespatiënten jonger dan 60 jaar (0,83 % versus 0,25 %) met een relatief risico van 3,32. Dit relatief risico van 3,32 in Vlaanderen is hoger dan het relatief risico van 2,1 uit voorgaande Amerikaanse studie.

Ter verklaring van dit hoger relatief risico in Vlaanderen ten opzichte van de Amerikaanse cijfers is het enerzijds mogelijk dat in Vlaanderen het voorkomen van ziektes beter geregistreerd wordt in databanken, onder andere ten gevolge van zorgplannen en zorgtrajecten voor patiënten met diabetes mellitus. Een andere verklaring zijn de demografische verschillen tussen de Amerikaanse en de Vlaamse patiënten populatie. Diabetes mellitus (voornamelijk type 2) kent een hogere prevalentie in de Verenigde Staten van Amerika dan in Vlaanderen (1,4) . Het risico op infectie met HBV is hoger bij diabetespatiënten, maar is hier niet recht-evenredig mee. Er zijn namelijk nog andere risicofactoren die voorbeschikken voor een infectie met HBV. Zo zou het dus kunnen dat, naargelang er een grotere populatie diabetespatiënten is (zoals in de Verenigde Staten van Amerika), de proportie van diabetespatiënten die geïnfecteerd zijn door HBV kleiner is dan in een kleinere populatie diabetespatiënten. Gezien we niet beschikken over verdere patiëntendata uit de Intego databank, was het echter niet mogelijk te corrigeren voor eventuele confounding factoren.

Onafhankelijk van het verschil in grootte van het relatief risico op infectie met HBV met de Amerikaanse cijfers, bewijzen de Vlaamse cijfers van Intego dat ook in Vlaanderen patiënten met diabetes mellitus een hoger risico hebben op ontwikkelen van een HBV infectie. Gezien er een doeltreffende vaccinatie bestaat tegen HBV, lijkt een richtlijn analoog aan de richtlijn van Amerikaanse Advisory Committe of Immunization Practices (ACIP) aangewezen (12). Op basis van de Amerikaanse cijfers, incorporeerde de Hoge Gezondheidsraad deze aanbevelingen ondertussen in zijn eigen richtlijn voor vaccinatie van volwassenen tegen hepatitis B (11). De resultaten van onze analyse van de cijfers uit de Vlaamse databank Intego ondersteunen het advies van de Hoge Gezondheidsraad des te meer.

Ondanks het advies van de Hoge Gezondheidsraad om volwassenen met diabetes mellitus te vaccineren tegen HBV, is de vaccinatiegraad bij deze patiënten nog ondermaats in Vlaanderen. We rapporteren uit de cijfers van de Intego databank immers maar een vaccinatiegraad van 6,7 % bij patiënten met diabetes mellitus jonger dan 60 jaar. Ondanks dat net zij de patiënten zijn met een hoger

risico op HBV infectie, is de vaccinatiegraad bij hen significant lager dan bij patiënten jonger dan 60 jaar zonder diabetes mellitus (8,9 %). We durven hieruit op te merken dat een inhaalbeweging noodzakelijk is, zeker gezien de richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad ter vaccinatie reeds werd uitgeschreven in 2013 (11).

Waarom de vaccinatiegraad tegen HBV bij diabetespatiënten lager ligt dan bij niet-diabetespatiënten is niet eenduidig. Mogelijk staan de cijfers van de diabetespopulatie en de referentiepopulatie uit de Intego databank bloot aan een registratiebias, wat voor een verstoring van de resultaten kan zorgen. Intego levert namelijk gegevens over geregistreerde zorg, wat niet helemaal hetzelfde is als effectief geleverde zorg. De registratie kan als dusdanig verschillen bij diabetespatiënten tegenover de niet-diabetespatiënten. Deze registratiebias maakt dat de verschillen die worden genoteerd uit analyse van de cijfers van Intego daarom niet noodzakelijk een reëel verschil in geleverde zorg tonen, maar misschien enkel een verschil in registratie.

Andere mogelijke verklaringen voor het verschil in vaccinatiegraad tegen HBV kunnen schuilen in verschillen in patiëntenkarakteristieken van de diabetes- en referentiepopulatie van de Intego databank waarvoor de analyse zou moeten worden gecorrigeerd. Als voorbeeld zou het kunnen dat de referentiepopulatie gemiddeld jonger is dan de diabetespopulatie, gezien diabetes mellitus frequenter voorkomt naargelang de ouderdom. Indien dit inderdaad het geval is, dan zijn er in de referentiepopulatie meer patiënten die vallen onder het nieuwe vaccinatiebeleid dat werd geïmplementeerd in 2002 (met vaccinatie tegen HBV op jonge leeftijd), met bijgevolg meer vaccinatie in deze populatie in vergelijking met de diabetespopulatie, waar minder patiënten onder het nieuwe vaccinatiebeleid vielen. De patiëntenkarakteristieken van zowel de diabetes- als de referentiepopulatie hebben we echter niet ter beschikking tijdens ons onderzoek, zodat voor eventuele verstorende factoren niet kan worden gecorrigeerd.

De lage vaccinatiegraad bij diabetespatiënten die wordt genoteerd uit de Intego databank, wordt evenwel niet bevestigd in de cijfers uit de praktijk van de auteur en uit de controlepraktijk, waar de vaccinatiegraad bij diabetespatiënten onder 60 jaar respectievelijk 42,3 % en 33,3 % bedraagt. In beide praktijken ligt het percentage gevaccineerde diabetespatiënten duidelijk hoger dan de 6,7 % die we uit de Intego databank konden halen.

De belangrijkste bemerking over dit verschil tussen de studiepopulatie in beide praktijken en de Intego databank is dat de studiepopulatie in zowel de praktijk van de auteur als de controlepraktijk erg klein is (respectievelijk N = 26 en N = 15). Ook betreft het hier actieve opsporing van deze patiënten in de respectievelijke praktijken, i.t.t. de gegevens over geregistreerde zorg uit de Intego databank. Tot slot

kan het hoger percentage van vaccinatie tegen HBV bij diabetespatiënten verklaard worden door de aard van beide praktijken. Gezien in beide praktijken een HAIO werkzaam is, betekent dit dat dit praktijken zijn waar er sterke aandacht is voor opleiding van de arts en men dus meer evidence-based werkt. Gezien de aandacht voor evidence-based medicine zouden we kunnen veronderstellen dat er, in vergelijking met de algemene cijfers van de Intego databank, meer aandacht uitging in deze beide opleidingspraktijken naar werken volgens de richtlijnen, zoals de richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie tegen HBV bij diabetespatiënten.

9.2 Het effect van een campagne op de vaccinatiegraad en op de gezondheid van diabetes mellitus patiënten.

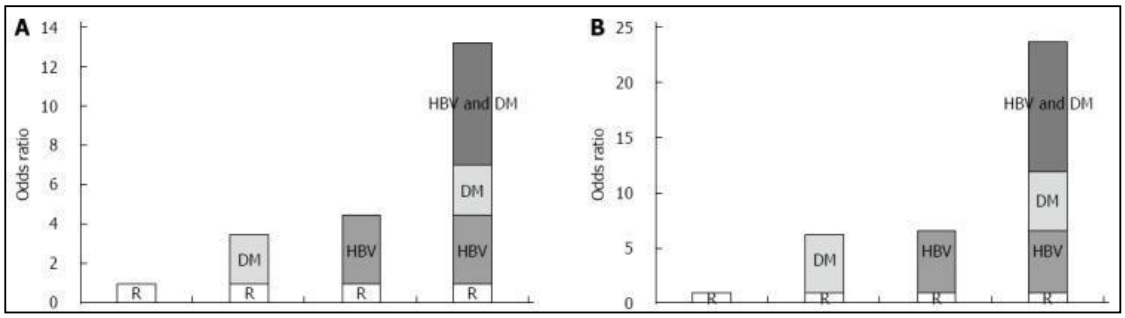
De vaccinatiecampagne die, als reactie op de aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad om patiënten met diabetes mellitus tussen 23 en 59 jaar te vaccineren tegen HBV en ondersteund door de analyse van de cijfers van de Intego databank, werd gestart in de huisartsenpraktijk van de auteur met als referentie een andere huisartsenpraktijk met een HAIO, toont een verhoging van de vaccinatiegraad in de betreffende populatie na het uitvoeren van een vaccinatiecampagne als interventie. Waar in de huisartsenpraktijk waar geen vaccinatiecampagne werd uitgevoerd, de proportie diabetespatiënten gevaccineerd tegen HBV constant bleef (33,3 %), steeg dit in de praktijk waar wel een campagne werd gevoerd van 42,3 % naar 76,9 %.

Hoewel het percentage gevaccineerde diabetespatiënten reeds voor de campagne duidelijk beter was dan de vaccinatiegraad uit de cijfers van de Intego databank, merken we dat een vaccinatiecampagne bestaande uit het informeren van de patiënt via diverse kanalen een sterke stijging van de vaccinatiegraad bewerkstelligt. Het niet uitvoeren van een vaccinatiecampagne daarentegen leidt tot een status quo van de vaccinatiegraad.

Door de hogere vaccinatiegraad bij diabetespatiënten verwachten we dat er minder van deze patiënten nog een HBV infectie zullen ontwikkelen. Het vermijden van een HBV infectie leidt tot minder infectieuze hepatitis bij diabetespatiënten. Dit is van belang gezien een patiënt met diabetes mellitus reeds een hoger risico heeft op andere leverziekten. Diabetes mellitus is immers geassocieerd met non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) en non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (1,39). NASH is een chronische ontstekingsreactie van de lever die kan leiden tot leverfibrose, en net zoals een infectieuze hepatitis tot cirrhose en hepatocellulair carcinoom. Het risico op ontwikkeling van chronische non-alcoholische leverziekten inclusief hepatocellulair carcinoom is dubbel zo groot bij een patiënt met diabetes mellitus, in vergelijking met een niet-diabetes patiënt, onafhankelijk van alcoholische leverziekten, virale hepatitis of demografische factoren (39). Gezien voorgaande het

reeds algemeen verhoogd risico op leverziekten bij de diabetespatiënt illustreert, is vermijden van een virale hepatitis aangewezen, wat vaccinatie tegen HBV impliceert.

Niet enkel het algemeen hoger risico op leverziekten bij diabetespatiënten is een reden om te vaccineren tegen HBV. Een synergistisch effect tussen infectie met HBV en diabetes mellitus ter bevordering van de ontwikkeling van cholangiocarcinoma is beschreven (40). (Fig. 8) Dit synergistisch effect wordt verklaard door de stimulatie van glucose-oxidatie, lipidenperoxidatie en glycosylatie van eiwitten door hyperglycemie. Hierdoor worden vrije radicalen geproduceerd, wat oxidatieve stress veroorzaakt. Deze oxidatieve stress promoot HBV genexpressie, reactivatie van virale replicatie en DNA schade van het leverweefsel. Door deze processen wordt de ontwikkeling van een cholangiocarcinoom bevorderd. Dit synergistisch effect van de effecten van oxidatieve stress enerzijds en leverschade door HBV infectie anderzijds kan verder worden ondersteund door de sleutelrol die oxidatieve stress speelt in de algemene progressie van diabetes mellitus en de complicaties van deze ziekte. (40)



Figuur 8 – Risico op ontwikkelen van een cholangiocarcinoma bij patiënten met diabetes mellitus, hepatitis B virus infectie of beide. A: alle cholangiocarcinomata; B: intrahepatische cholangiocarcinomata. DM: Diabetes Mellitus; HBV: Hepatitis B virus infection; R: Common reference category. (40)

9.3 Sterktes en zwaktes studie

Het laag aantal geïncludeerde patiënten in onze studie is een beperkende factor voor de uitkomst van de studie. Dit laag aantal geïncludeerde patiënten is te wijten aan de relatief kleine doelgroep. Interessant zou zijn om dit onderzoek te herhalen op een grotere patiëntengroep, met name door de populatie van meerdere praktijken te combineren.

De vaccinatiecampagne bleek in onze huisartsenpraktijk een succes. Patiënten waren laagdrempelig te bereiken en waren zeer gemotiveerd om zich te laten vaccineren. Mogelijk is dit echter niet te projecteren op de volledige Vlaamse bevolkingsgroep. Het vaccin is immers niet of, afhankelijk van mutualiteit deels, terugbetaald. Gezien de huisartsenpraktijk van het onderzoek gelegen is in een rijkere gemeente met een algemeen welstellende bevolkingsgroep, vonden de patiënten het geen

probleem het vaccin zelf te bekostigen. Dit kan in een armere populatie een argument zijn om zich niet te laten vaccineren.

9.4 Expert Opinion

De richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad betreffende vaccinatie tegen HBV bij diabetespatiënten werd aan enkele endocrinologen voorgelegd om te toetsen of zij deze richtlijn ondersteunen en in de praktijk reeds toepassen. Mits ondersteuning door de eerstelijnsgezondheidszorg, achten zij vaccinatie tegen HBV zeker haalbaar. Hoewel er geen tegenstand is tegen deze nieuwe richtlijn, wordt deze nog niet standaard in de tweedelijnszorg geïmplementeerd. Enige nuancering is noodzakelijk.

De aangeschreven endocrinologen menen voornamelijk een voordeel te zien in vaccinatie tegen HBV bij rusthuispatiënten. Deze patiënten kregen immers op kinderleeftijd nog geen vaccinatie tegen HBV. Een ander argument dat vaccinatie bij rusthuispatiënten onderbouwt, is de verhoogde incidentie van hepatitis B in de rusthuissetting met risico op HBV outbreaks (38). Deze patiënten zijn een oudere populatie dan de doelgroep van de richtlijn van het ACIP en de HGR. Echter, wanneer je patiënten vaccineert volgens de richtlijnen van het ACIP en de HGR, zal in de toekomst de rusthuispopulatie een gevaccineerde populatie zijn, waardoor het risico op HBV infectie zal verminderen.

Een ander argument dat pleit voor het vaccineren van patiënten met diabetes mellitus, is het feit dat veel van deze patiënten vroeg of laat met nierinsufficiëntie t.g.v. een diabetische nefropathie worden geconfronteerd. Patiënten met een chronische nierziekte hebben een verminderde weerstand tegen infecties, en dus ook tegen HBV infectie. Daarnaast kan progressie van een diabetische nefropathie leiden tot een nierfunctievervangende therapie zoals dialyse of transplantatie. De weerstand tegen infecties is kleiner bij patiënten met een nierfunctievervangende therapie, bv. tengevolge van immuunsupprimerende medicatie na transplantatie, en bij deze patiënten wordt vaccinatie tegen HBV aangeraden.

Een van de bemerkingen voor het nog niet invoeren van de richtlijn van de HGR in de tweedelijnszorg, is dat de resultaten van de studie van Reilly et al. (32) en de aansluitende richtlijn van het ACIP (12) niet volledig toepasbaar zijn op de Vlaamse gezondheidszorg. De cultuur rond behandeling van diabetespatiënten in de Verenigde Staten is anders dan in Vlaanderen. Zo kent men in Vlaanderen niet het gebruik van gedeelde naalden en glucometers, wat in de Verenigde Staten wel gebeurt, wat een hoger besmettingsrisico met HBV inhoudt, hoewel volgens onze hoger beschreven cijfers het risico op HBV infectie bij diabetespatiënten in Vlaanderen hoger is dan in de Verenigde Staten. Gezien de verschillen in zorgcultuur, zou het netto nut dat vaccineren tegen HBV bij diabetespatiënten oplevert

in Vlaanderen dus wel eens kleiner kunnen zijn dan in de Verenigde Staten. Dit kunnen we echter niet staven.

Tot slot zien de bevraagde specialisten ook het mogelijk verzet van de patiënt en de kostprijs van vaccinatie tegen HBV als een mogelijk limiterende factor voor het implementeren van de richtlijn. Echter, de grotere morbiditeit en mortaliteit bij diabetespatiënten die een HBV infectie oplopen in vergelijking met niet-diabetes patiënten, kan ook aanleiding geven tot een hogere kost voor de maatschappij (31).

10. CONCLUSIE

Net zoals in de Verenigde Staten hebben in Vlaanderen patiënten jonger dan 60 jaar met diabetes mellitus een verhoogd risico op infectie met HBV. In Vlaanderen is dit risico nog hoger dan uit Amerikaanse gegevens blijkt. Dit verhoogd risico op ontwikkelen van hepatitis B bij diabetespatiënten jonger dan 60 jaar ondersteunt de richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad betreffende de vaccinatie van diabetespatiënten tegen HBV. Op dit moment wordt de richtlijn nog onvoldoende geïmplementeerd, getuige de lage vaccinatiegraad van deze patiënten die blijkt uit de cijfers van Intego in vergelijking met patiënten zonder diabetes.

Een eenvoudige vaccinatiecampagne, bestaande uit het informeren van de patiënt via diverse kanalen, resulteert in een hogere vaccinatiegraad tegen HBV bij patiënten met diabetes mellitus jonger dan 60 jaar. We verwachten dat deze hogere vaccinatiegraad zal leiden tot minder infectieuze leverziekten, in een groep patiënten die reeds voorbeschikt is tot niet-infectieuze leverziekten zoals NAFLD, NASH, hepatocellulair carcinoom en cholangiocarcinoom.

Hoewel dit onderzoek uit kleine patiëntenaantallen bestaat, menen we toch voldoende argumenten te hebben om de richtlijn van de HGR te ondersteunen. De opinie van experten toont dat vaccinatie in eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg haalbaar moet zijn. Deze specialisten menen voornamelijk een voordeel te zien enerzijds ter preventie van hepatitis B in de rusthuispopulatie wanneer deze diabetespatiënten reeds op jongere leeftijd (< 60 jaar) gevaccineerd zijn en anderzijds ter preventie van hepatitis B i.k.v. nierfunctievervangende therapie.

Deze resultaten in combinatie met de expertenopinie maken dat we routinematige vaccinatie tegen HBV voor diabetespatiënten jonger dan 60 jaar aanbevelen in de eerstelijnsgezondheidszorg. De richtlijn van de HGR is hiervoor een belangrijke leidraad voor andere huisartsenpraktijken.

11. REFERENTIES

1. Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguate L, Hambleton I, Li R, et al. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. 2015.

2. CDC. Centers for Disease Control and Prevention: Crude and Age-Adjusted Incidence of Diagnosed Diabetes per 1,000 Population Aged 18-79 Years, United States, 1980-2014 [Internet]. 2016. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm

3. CDC. Centers for Disease Control and Prevention: Distribution of Age at Diagnosis of Diabetes Among Adult Incident Cases Aged 18–79 Years, United States, 2011 [Internet]. 2011. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fig1.ht

4. Vlaamse Diabetes Liga: Diabetes Cijfers [Internet]. 2016. Available from: https://www.diabetes.be/diabetes-cijfers

5. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, Feyen L, Sunaert P, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus Type 2. Domus Medica. 2015.

6. HGR. Vaccinatiegids van de Hoge Gezondheidsraad [Internet]. 2009. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-vaccinatie-hoge-gezondheidsraad

7. HGR. Vaccinatie tegen tetanus [Internet]. 2013. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-vaccinatie-hoge-gezondheidsraad

8. HGR. Advies van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9296: Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep, Winterseizoen 2015-2016 [Internet]. 2015. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-vaccinatie-hoge-gezondheidsraad

9. HGR. Vaccinatie tegen pneumokokken [Internet]. 2014. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-vaccinatie-hoge-gezondheidsraad

10. Nelen M, Vandermeulen C, Flamaing J. Vaccinatiegraad bij volwassenen met diabetes in Vlaanderen (België). 2015.

11. HGR. Vaccinatie van volwassenen tegen Hepatitis B [Internet]. 2013. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-vaccinatie-hoge-gezondheidsraad

12. Sawyer MH, Hoerger TJ, Murphy T V., Schillie SF, Hu D, Spradling PR, et al. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(50):1709–11.

13. Nelen M. Vaccinatiegraad bij volwassenen met diabetes in Vlaanderen (België). 2015.

14. CDC. Centers for Disease Control and Prevention: Viral Hepatitis - Hepatitis B Information [Internet]. 2016. Available from: http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#overview

15. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384(9959):2053–63.

16. Previsani N, Lavanchy D, Zuckerman AJ. World Health Organization report: Hepatitis B. 2002.

17. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.

18. Van Damme P, Ward J, Shouval D, Wiersma S, Zanetti A. Hepatitis B vaccines. Vaccines. 2013. 205-234 p.

19. Averhoff F. Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis B. In: CDC Yellow Book [Internet]. 2016. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b

20. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. Elsevier Ltd; 2012;30(12):2212–9.

21. Hepafocus. Hepafocus.be [Internet]. 2016. Available from: www.hepafocus.be

22. CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2001;50(RR-11):1–52.

23. Broderick A, Jonas MM, Rand EB. Overview of hepatitis B virus infection in children [Internet]. UpToDate. 2016. p. 1–26. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents

24. Stanislas P. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. Hépato-Gastro Oncol Dig. 2008;14(5):6–15.

25. CDC. Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis B [Internet]. 2016. Available from: http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/index.htm

26. Teo E-K, Lok AS. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection [Internet]. UpToDate. 2014. p. 1–12. Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-

b-virus-infection

27. Yim HJ, Lok AS-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology. 2006;43(2):S173–81.

28. Lok AS. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection [Internet]. UpToDate. 2015. p. 1–24. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-hepatitis-b-virus-infection

29. HGR. Vaccinatie tegen hepatitis B. Vaccinatie van kinderen. Herziening 2013 [Internet]. 2013 p. 1–2. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/adviezen-vaccinatie-hoge-gezondheidsraad

30. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose. Clin Infect Dis. 2011;53(1):68–75.

31. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1–18.

32. Reilly ML, Schillie SF, Smith E, Poissant T, Vonderwahl CW, Gerard K, et al. Increased risk of acute hepatitis B among adults with diagnosed diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(4):858–66.

33. Schillie SF, Xing J, Murphy T V., Hu DJ. Prevalence of hepatitis B virus infection among persons with diagnosed diabetes mellitus in the United States, 1999-2010. J Viral Hepat. 2012;19(9):674–6.

34. Diercke M, Monazahian M, Petermann H, Gerlich WH, Schüttler CG, Wend U, et al. Hepatitis B Outbreak in a Nursing Home Associated with Reusable Lancet Devices for Blood Glucose Monitoring, Northern Germany 2010. J Med Virol. 2015;87:583–8.

35. CDC. Transmission of hepatitis B virus among persons undergoing blood glucose monitoring in long-term-care facilities--Mississippi, North Carolina, and Los Angeles County, California, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54(9):220–3.

36. Thompson ND, Perz JF. Eliminating the blood: ongoing outbreaks of hepatitis B virus infection and the need for innovative glucose monitoring technologies. J diabetes Sci Technol. 2009;3(2):283–8.

37. Bender TJ, Wise ME, Utah O, Moorman AC, Sharapov U, Drobeniuc J, et al. Outbreak of Hepatitis B Virus Infections Associated with Assisted Monitoring of Blood Glucose in an Assisted Living Facility-Virginia, 2010. 2012;7(12):8–14.

38. De Schrijver K, Maes I, Van Damme P, Tersago J, Moës E, Van Ranst M. An outbreak of nosocomial hepatitis B virus infection in a nursing home for the elderly in Antwerp (Belgium). Acta Clin Belg. 2005;60(2):63–9.

39. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2004;126(2):460–8.

40. Lee BS, Park EC, Park SW, Nam CM, Roh J. Hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, and their synergism for cholangiocarcinoma development: a case-control study in Korea. World J Gastroenterol. 2015;21(2):502–10.

12. APPENDIX: SUPPLEMENTAIRE DATA

Patiënt	*Geslacht*	*Leeftijd (j)*	*HbA1C (%)*	*BMI (kg/m2)*	*LDL (mg/dL)*	*Tot. Chol. (mg/dl)*	*BD syst. (mmHg)*	*BD diast (mmHg)*
1	m	48	6,4	29,4	150	220	120	70
2	v	52	7,3	34,8	113	191	120	90
3	m	55	6,4	23,6	104	170	130	70
4	m	56	8,4	28	144	206	160	100
5	v	59	6,5	24	107	168	130	70
6	m	60	6,2	33	48	141	140	85
7	v	57	7,2	33	61	117	120	70
8	v	14	6,3	21,9	107	168	121	66
9	m	15	8	22,7	85	149	141	67
10	m	47	7,4	28,4	83	180	146	80
11	v	52	6,2	24,5	104	209	140	80
12	v	56	6,4	23	113	196	116	56
13	m	51	5,8	28	78	142	105	70
14	m	48	8,5	28,3	76	139	135	85
15	m	59	/	33	107	175	160	90
16	m	38	7,1	24	92	182	110	70
17	v	43	6,3	26	103	206	150	90
18	v	38	6,6	37	144	202	140	95
19	m	54	5,9	36	99	171	120	80
20	m	58	6,5	21	85	134	120	80
21	m	60	5,9	30	95	176	130	70
22	v	58	8	30,3	82	132	130	70
23	m	55	7,7	26,2	103	194	120	80
24	v	47	5,6	29,6	61	111	100	70
25	m	57	6,1	26	69	128	110	70
26	v	52	6,9	35	182	262	160	90
Gemiddelde		49,58	6,78	28,33	99,81	171,88	129,77	77,46
SD		12,03	0,83	4,65	30,03	35,69	16,74	10,67
Mediaan		53	6,5	28,15	101	173	130	75

Tabel S1 – Algemene patiëntenkarakteristieken van de interventiegroep

Patiënt	Geslacht	Leeftijd (j)	HbA1c (%)	LDL (mg/dL)	Tot. Chol. (mg/dl)	BD syst. (mmHg)	BD diast. (mmHg)
1	v	50	/	76	145	157	56
2	m	54	6.7	86	165	128	80
3	m	34	8.9	72	130	122	60
4	v	44	7.6	52	156	/	/
5	v	56	8.4	109	188	110	70
6	v	59	6.2	126	216	122	70
7	v	38	/	128	198	/	/
8	m	51	7.0	51	110	120	80
9	m	60	6.1	106	188	/	/
10	m	53	/	133	206	110	75
11	m	38	8.1	122	212	120	80
12	m	52	8.5	196	231	115	70
13	m	60	6.1	161	241	140	85
14	m	44	9.1	96	210	148	86
15	m	59	5.8	100	175	/	/
16	v	53	/	60	188	110	70
17	m	40	9.9	104	206	120	60
18	m	53	/	154	219	155	80
19	v	51	/	151	229	/	/
20	v	52	8.9	94	174	122	70
21	m	53	7.7	33	92	136	70
22	m	56	/	159	210	134	90
23	v	59	/	132	220	150	90
24	m	54	6.2	111	194	/	/
25	v	53	6.8	69	145	118	70
26	v	55	11.3	248	286	190	100
27	m	49	8.0	80	157	120	70
28	m	47	/	185	206	120	85
29	m	49	6.8	67	117	130	80
30	m	57	9.1	105	177	124	70
31	m	41	7.9	95	153	130	70
32	m	50	8.7	109	199	120	95
33	m	51	6.5	152	227	125	70
34	m	59	6.5	80	165	140	80
35	v	33	/	131	210	110	70
36	m	52	5.7	144	257	128	70
37	v	55	6.7	99	164	140	75
38	m	58	5.8	100	165	125	75
39	m	60	/	139	208	/	/
40	v	51	8.3	91	170	125	80
41	m	55	/	107	175	130	80
Gemiddelde		51.17	7.56	112.51	187.41	129.24	75.94
SD		7.10	3.67	42.31	39.49	51.44	30.24
Mediaan		53.00	7.62	106.00	188.00	125.00	75.00

Tabel S2 – Algemene patiëntenkarakteristieken van de controlegroep

Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Samenvatting aanvraag

Hepatitis B vaccinatie bij diabetespatiënten, een praktijkverbeterend project

Student(en):

Charlotte Vanderfaeillie (charlotte.vanderfaeillie@student.kuleuven.be)

Faculteit:

Geneeskunde

Opleiding:

Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:

monocentrisch

De opdrachtgever is:

academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:

Het onderzoek is praktijkverbeterend.

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Het onderwerp van deze thesis kwam tot stand naar aanleiding van de nieuwe aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad omtrent Hepatitis B vaccinatie bij diabetespatiënten.

Uit een Amerikaanse studie (1) blijkt dat patiënten tussen 23 en 59 jaar een dubbel zo groot risico hebben op besmetting met hepatitis B. Gezien er in België heel wat mensen in deze categorie nog niet gevaccineerd zijn voor Hepatitis B lijkt het mij nuttig om hier een praktijkverbeterend project van te maken.

Vraagstelling:

- 1. Blijkt uit Belgische cijfers (INTEGO) eveneens dat diabetespatiënten een vehoogde prevalentie van hepatitis vertonen ten opzichte van niet-diabetes patiënten?
- 2. Wat is de vaccinatiegraad bij type 2 diabetespatiënten in onze praktijk voor en na een vaccinatiecampagne?

Methodologie:

I. Selectie doelgroep

We plannen uit onze eigen praktijkpopulatie diabetespatiënten te rekruteren. Op basis van laboresultaten en o.b.v. gecodeerde diabetespatiënten in het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) zoeken we het aantal diabetespatiënten jonger dan 60 jaar. In het EMD gebeurt dit door een zoekopdracht (audit). De patiënten die nog niet in het EMD gecodeerd staan als diabetespatiënt jonger dan 60 jaar, zullen we selecteren door de patiënten met volgende laboresultaten op te zoeken: nuchtere glucosewaarden >126mg/dl (= conform richtlijn definitie diabetes mellitus), afwijkend HbA1c).

Vervolgens zoeken we van deze groep diabetespatiënten onder 60 jaar de vaccinatiestatus voor hepatitis B op. Indien onbekend (vb. onvolledig dossier), zal de patiënt telefonisch gecontacteerd worden om dit na te vragen.

II. De interventie

Patiënten die niet gevaccineerd zijn voor hepatitis B worden gesensibiliseerd via affiches in de wachtzaal, bericht op de website van de praktijk, telefonisch contact. De vaccinaties worden in onze praktijk uitgevoerd. Vervolgens evalueren we na 6 maanden hoeveel patiënten meer gevaccineerd zijn dan voor de interventie.

De studie heeft een incomplete block design. Zo wordt er om een betrouwbaardere controlegroep te hebben, samen gewerkt met een andere Huisarts-In-Opleiding (HAIO) in een praktijk in West-Vlaanderen en die met hetzelfde medische programma werkt (windoc®). In deze praktijk wordt de interventie niet uitgevoerd. Zij zal in haar praktijk ook hepatitis B vaccinatiestatus bepalen bij alle diabetespatiënten < 60 jaar voor en na de interventie in onze praktijk.

Het onderzoek zal 6 maanden duren. Na 6 maanden wordt geëvalueerd of de interventie een effect heeft op de vaccinatiestatus.

Om een schending van de privacy te voorkomen worden de patiëntengegevens gecodeerd. In de interventiegroep gebeurt dit door de onderzoeker. In de controlegroep worden de patiëntengegevens gecodeerd door de HAIO die werkt in die praktijk, zodat enkel zij in staat is om de identiteit van de patiënt te bepalen.

Referenties:

1. Reilly ML et al. Increased risk of acute hepatitis B among adults with diagnosed Diabetes Mellitus. J Diabetes Sci Technol. Jul 2012; 6(4):858-866

2. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60(50):1709-1711

- http://www.vaxinfopro.be/spip.php?rubrique32&lang=nl

Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:
Promotor:
Geert Goderis
Hoofdonderzoeker:
Vanderfaeillie Charlotte
Registratienummer:
mp04941

Geert Goderis <geert.goderis@med.kuleuven.be>
di 3-3-2015 13:36
Inbox
Aan:
Charlotte Vanderfaeillie;

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Uw aanvraag werd goedgekeurd door uw promotor en doorgestuurd naar de opleidingsspecifieke begeleidingscommissie..

Met vriendelijke groeten

An Stockmans <an.stockmans@icho.be>
vr 3-4-2015 09:25
Inbox
Aan:
Geert Goderis;
CC:
Charlotte Vanderfaeillie;

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Beste student
Dear student

Uw aanvraag werd aanvaard door de ethische commissie van het UZ Leuven. Dit wil zeggen dat de ethische commissie van oordeel is dat uw studie volgens de gangbare ethische normen wordt uitgevoerd.
Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan u deze mail als bewijs van goedkeuring door een ethische commissie aan het betreffende tijdschrift doorgeven.

Your application was accepted by the Ethics Committee of the University Hospitals Leuven. This means that the Ethics Committee acknowledges that your study is carried out according to the prevailing ethical standards.
If you plan to publish your masterthesis you can use this mail as approval by the ethics committee.

De OBC Huisartsgeneeskunde wijst op het volgende: gezien de belangrijke kost die gegenereerd wordt voor de patiënt, moet in het Informed Consent aangegeven worden wat de kost is voor de patiënt (3* vaccin+ remgeld drie consultaties). Uiteraard moet voor de patiënt duidelijk zijn dat hij/zij kan weigeren deel te nemen. Gelieve uw Informed Consent in die zin aan te passen. Gelieve uw document in die zin aan te passen

Met vriendelijke groeten

An Stockmans

HUISARTSGENEESKUNDE
3000 LEUVEN, België
charlotte.vanderfaeillie@student.kuleuven.be
www.kuleuven.be