

RIVM rapport 000001 001

**Naar een vaccinatieprogramma voor
Nederland in de 21^{ste} eeuw**

BAM van der Zeijst, MI Dijkman, PGN Kramers,
W Luytjes, HC Rümke, R Welte

september 2000

In samenwerking met: AJW. van Alphen, EC
Beuvery, MAE Conyn-van Spaendonck, Y van
Duynhoven, MLA Heijnen, MV Jacobs, GFA
Kersten, EJ Kuipers, JG Kusters, H de Melker, J
Rijlaarsdam, L Smits

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de directie van het RIVM, in het kader van project S/000001, Lange termijn planning RVP.

Abstract

A view is presented on the future vaccination policy in the Netherlands. The report addresses the following four subjects.

Improvement of the current national vaccination programme (RVP). Maintaining and improving the quality of the RVP requires efforts related to efficacy, safety and adverse effects, vaccination schemes, (re)vaccination of elderly people and the eradication of polio. Possible inclusion in the RVP of available vaccines or vaccines probably available before 2010. Twelve candidate vaccines were analysed with respect to preventable disease-burden, cost-effectiveness and feasibility of inclusion in the current vaccination programme. The analysis resulted in the identification of vaccines deemed suitable and less suitable for incorporation in the RVP with a number of recommendations for further action.

Vaccines in a stage of early development and possibly available between 2010 and 2020. Some of these vaccines (five) may be relevant for the Dutch public health. Progress in these fields should be monitored. In addition, active participation with respect to combination vaccines and alternative application routes (to parenteral immunisation) is paramount. Activities important for maintaining a successful RVP were identified.

Voorwoord

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is een belangrijk onderdeel van het Nederlandse volksgezondheidspreventiebeleid. De Minister van VWS is verantwoordelijk voor de inhoud van het vaccinatieprogramma en voor de beschikbaarheid van hoogwaardige vaccins en het bevorderen van een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad. Vaccinontwikkeling en vaccinproductie vallen dan ook onder de ministeriële verantwoordelijkheid. Het ontwikkelen en opzetten van vaccinatieprogramma's en de ondersteuning en evaluatie van de uitvoering van de programma's, zijn overheidstaken. Het RIVM is belast met de beschikbaarstelling van vaccins die in het kader van het RVP worden toegepast. Op deze wijze streeft de overheid naar waarborging van de continuïteit en beschikbaarheid van RVP-vaccins van goede kwaliteit.

Deze overheidstaken vereisen het regelmatig evalueren van het RVP en het tijdig en planmatig verder ontwikkelen van het vaccinpakket. Ook gezien de snelle veranderingen op de internationale vaccinmarkt is tijdige strategieontwikkeling van belang. Het doel van deze notitie is de planmatige aanpak van de verdere ontwikkeling van het RVP op gang te brengen.

Gegevens over infectieziekten, vaccins en vaccinatie in Nederland vormen de basis van deze notitie. Er is onder meer gebruik gemaakt van gegevens over de ziektelast door infectieziekten uit het rapport "Infectieziekten in Nederland: epidemiologie, diagnostiek en bestrijding" (54). Het RIVM rapport "The effects of vaccination on the incidence of the target diseases" (42) leverde informatie op over het voorkomen van de doelziekten van het RVP en hun complicaties over de jaren. Jaarlijkse rapportages door de IGZ leverden informatie over de vaccinatietoestand tot op het niveau van de gemeente (44) en in het kader van het PIENTER-project (56) is in 1995 en 1996 de immuunstatus ten opzichte van de verwekkers van de RVP-ziekten gepeild.

Voor deze notitie is daarnaast zo veel mogelijk gebruik gemaakt van internationaal wetenschappelijk en beleidsmatig werk op het terrein van vaccinontwikkeling en vaccinatie. Drie Amerikaanse rapporten waren daarbij van groot belang en dienen als voorbeeld voor het ontwikkelen en actueel houden van een strategie voor vaccinatie en vaccinontwikkeling. Het betreft "The Jordan Report: Accelerated Development of Vaccines" (1998) (31), "New Vaccine Development, establishing priorities" (1985) (21) en "Vaccine Research Priorities for the 21st Century. A tool for decisionmakers. Pre-publicatie copy" (45).

Er waren eerder aanzetten tot planmatige ontwikkeling van het RVP. Eind 1992 verscheen van de hand van dr. J.T. Poolman de notitie "Vaccinontwikkeling tot het jaar 2000" met voorstellen voor aanpassing van het RVP. In maart 1994 verscheen de discussienota "Plan voor evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma" en in april 1996 vond er intensief overleg plaats tussen de IGZ en het RIVM over de introductie van nieuwe vaccins. Met deze notitie, die regelmatig aan de nieuwste ontwikkelingen aangepast zal moeten worden, hoopt het RIVM een planmatige aanpak van het RVP voor de komende 10 jaar in gang te hebben gezet.

Inhoud

Samenvatting	6
1. Inleiding	11
1.1 <i>Achtergrond</i>	11
1.2 <i>Doelstelling</i>	11
1.3 <i>Overzicht van vaccins die besproken worden</i>	12
1.4 <i>Afbakening van de notitie</i>	13
1.5 <i>Opbouw van de notitie</i>	13
2. Het huidige RVP	15
2.1 <i>Veiligheid van vaccins</i>	15
2.2 <i>Bijwerkingen</i>	15
2.3 <i>Effectiviteit van vaccinatie: antigene variatie</i>	16
2.4 <i>Optimalisatie van vaccinatie: vaccinatieschema's</i>	16
2.5 <i>Vaccinatie van volwassenen</i>	16
2.6 <i>Stoppen met vaccinatie na eradicatie</i>	17
2.7 <i>Conclusie en aanbevelingen</i>	17
3. Methode voor de beoordeling van nieuwe vaccins voor het RVP	21
3.1 <i>Beoordeling van de epidemiologie en de ziektelast</i>	21
3.2 <i>Beoordeling van de gezondheidseconomische aspecten</i>	22
3.2.1 <i>Gezondheidseconomische analyses door het IOM</i>	23
3.3 <i>Beoordeling van de plaats van vaccins in het vaccinatieschema</i>	23
4. Beoordeling van vaccins voor opname in RVP2010	25
4.1 <i>Het effect van vaccinatie op de vermindering van de ziektelast</i>	25
4.2 <i>Resultaten van het literatuuronderzoek naar de kosteneffectiviteit</i>	26
4.3 <i>Zijn de vaccins geschikt voor het RVP2010?</i>	29
4.4 <i>Mogelijke samenstelling van het RVP in 2010</i>	30
4.5 <i>Conclusie</i>	31
4.6 <i>Aanbevelingen</i>	31
5. Vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling	33
5.1 <i>Algemene informatie over de vaccins</i>	33
5.2 <i>Het belang van combinatievaccins</i>	33
5.3 <i>Nieuwe toedieningsvormen van vaccins</i>	34
5.4 <i>Conclusie en aanbevelingen</i>	34
6. Continuering van een succesvol RVP	35
6.1 <i>Vaccinatiegraad</i>	35
6.1.1 <i>Bijwerkingen</i>	35
6.2 <i>Nieuwe vaccins en nieuwe doelgroepen</i>	36
6.2.1 <i>Vaccinatie tegen seksueel overdraagbare aandoeningen</i>	37
6.3 <i>Internationale invloeden</i>	37
6.4 <i>Aanbevelingen</i>	37
Afkortingen	39
Literatuur	40
Bijlage 1: Geschiedenis van het Rijksvaccinatieprogramma	47
Bijlage 2: De uitvoering van het RVP	49
Literatuur bij bijlage 2	50
Bijlage 3: Vaccins die opgenomen zijn in het huidige RVP	51
1. Bacteriële vaccins	52
1.1 <i>Difterie</i>	52
1.2 <i>Tetanus</i>	54

1.3. <i>Kinkhoest</i>	55
1.4. <i>Haemophilus influenzae</i>	58
2. Virale vaccins	60
2.1. <i>Polio</i>	60
2.2. <i>Bof</i>	62
2.3. <i>Mazelen</i>	62
2.4. <i>Rubella</i>	64
Literatuur bij bijlage 3	66
Bijlage 4: Beschikbare vaccins en vaccins die voor 2010 beschikbaar zijn	73
1. Bacteriële vaccins	74
1.1. <i>Meningokokken</i>	74
1.2. <i>Pneumokokken</i>	77
2. Virale vaccins	85
2.1. <i>Rotavirus</i>	85
2.2. <i>Hepatitis A virus</i>	87
2.3. <i>Hepatitis B virus</i>	90
2.4. <i>Waterpokken (Varicella zoster)</i>	93
2.5. <i>Influenza virus</i>	96
2.6. <i>Respiratoir syncytieel virus</i>	99
2.7. <i>Herpes simplex virus 2</i>	103
2.8. <i>Humaan papillomavirus</i>	105
Literatuur bij bijlage 4	111
Bijlage 5: Vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling	119
1. Bacteriële vaccins	119
1.1. <i>Helicobacter pylori</i>	119
1.2. <i>Chlamydia trachomatis</i>	122
1.3. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	123
2. Virale vaccins	126
2.1. <i>Cytomegalovirus</i>	126
2.2. <i>Hepatitis C virus</i>	127
Literatuur bij bijlage 5	129
Bijlage 6: Informatie over de berekening van de ziektelast	133
Literatuur bij bijlage 6	135
Bijlage 7: Selectie van gezondheidseconomische studies	137
1. Toepasbaarheid van de resultaten	138
2. Kwaliteit van de analyses	139
Literatuur bij bijlage 7	140
Bijlage 8: De bruikbaarheid van het IOM rapport	141
1. Resultaten	142
2. Bruikbaarheid van de gegevens voor de Nederlandse besluitvorming	143
Literatuur bij bijlage 8	146
Bijlage 9: Verzendlijst	147

Samenvatting

Het doel van deze notitie is een visie te presenteren voor een toekomstig vaccinatiebeleid in Nederland. Op basis van een analyse van relevante ontwikkelingen zijn voorstellen gedaan voor mogelijke aanpassingen van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), om besluitvorming door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) hierover te ondersteunen.

Deze notitie gaat specifiek in op:

- aanpassing van de vaccinaties zoals opgenomen in het huidige RVP;
- de mogelijke opname in het RVP van nieuwe vaccins die al beschikbaar zijn en van nieuwe vaccins die naar verwachting vóór 2010 beschikbaar zullen zijn;
- vaccins die in een vroeg stadium van ontwikkeling zijn en die mogelijk opgenomen kunnen worden in het RVP tussen 2010 en 2020;
- continuering van een succesvol RVP.

Verbetering van het huidige RVP

Het huidige RVP omvat vaccinaties tegen difterie-, kinkhoest-, tetanus- en polio-infecties, bof, mazelen en rubella en invasieve Hib-infecties (*Haemophilus influenzae*) met de (combinatie)vaccins DKTP, BMR en Hib. Om ook in de toekomst aan de eisen van het RVP te voldoen op het terrein van onder meer effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen, heeft uitvoering van de volgende activiteiten een hoge prioriteit:

- Voor de verbetering van de *effectiviteit* is met name aanpassing van de kinkhoestcomponent in de DKTP-combinatie belangrijk. Invoering van een boostervaccinatie met DaKTP op 4-jarige leeftijd kan de effectiviteit verhogen. Verder is effectiviteitsonderzoek wenselijk om te bepalen of de ontwikkeling noodzakelijk is van een vaccincomponent (cellulair of acellulair) die beter overeenkomt met in Nederland circulerende stammen. Als dit een cellulaire vaccincomponent is dan dient deze minder reactoog te zijn dan de huidige component.
- Voor de verbetering van de *veiligheid* is het relevant dat de bereiding van de difterie-, kinkhoest-, en tetanus- componenten aangepast wordt, zodat geen ingrediënten van dierlijke oorsprong meer nodig zijn. Het, naar de huidige inzichten zeer kleine, risico van contaminatie van vaccin met prionen (BSE/ziekte van Creutzfeldt-Jakob) en dierlijke virussen wordt hiermee weggenomen. Ook de bereiding van het poliovaccin dient aangepast te worden.
- De huidige RVP vaccins hebben minimale *bijwerkingen* met uitzondering van de kinkhoestcomponent van de DKTP-combinatie. Vermindering van de bijwerkingen van het huidige cellulaire kinkhoestcomponent of invoering van een acellulaire component is noodzakelijk om dit te verbeteren.
- De huidige *vaccinatieschema's* voldoen. Alleen voor BMR dient onderzocht te worden of aanpassing van het huidige schema gewenst is. Op termijn kan overwogen worden het aantal Hib vaccinaties terug te brengen van 4 naar 3.
- *Hervaccinatie van ouderen* is mogelijk relevant voor het instandhouden van een immunologisch geheugen, en om te verhinderen dat door infectie van volwassenen een reservoir ontstaat dat als besmettingsbron kan gaan dienen voor jongeren. Kinkhoestinfecties bij volwassenen verlopen vaak mild maar preventie kan wenselijk zijn met het oog op transmissie naar zuigelingen. Op basis van bestaande gegevens en de resultaten van het PIENTER-project kan onderzocht worden of het wenselijk is volwassenen systematisch binnen het RVP of in het kader van een speciaal programma van ouderen te gaan hervaccineren tegen kinkhoest.

- Mondiaal wordt gewerkt aan de *eradication* van polio. Om een afgewogen beslissing over het stoppen met vaccinatie mogelijk te maken is van belang i) surveillance om de afwezigheid van circulerend virus met zekerheid vast te kunnen stellen en ii) de formulering van eisen waaraan voldaan dient te worden voordat met vaccinatie gestopt kan worden.

Zicht op een RVP2010

Om tot een afgewogen oordeel te komen over de wenselijkheid van opnames van nieuwe vaccins in een toekomstig RVP, is een aantal kandidaat-vaccins nader beschouwd. Het betreft vaccins die al beschikbaar zijn (tegen hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), waterpokken, pneumokokken (23-valent vaccin), meningokokken C, rotavirus en influenzavirus A/B) of die naar verwachting voor 2010 beschikbaar zullen zijn (tegen meningokokken B/C, pneumokokken (geconjugiseerd vaccin), respiratoir syncytieel virus (RSV), herpes genitalis, en humaan papillomavirus (HPV)). Voor elk van deze vaccins zijn de volgende aspecten systematisch geanalyseerd:

1. de ziektelast die door vaccinatie kan worden voorkomen;
2. de kosteneffectiviteit (KEA) van de vaccinatie;
3. de haalbaarheid van inpassing van het vaccin in het huidige vaccinatieprogramma, gelet op vaccinatieschema's en gelet op het feit dat per sessie maximaal 2 injecties toegediend mogen worden.

De vaccins die op basis van de analyse als “zeer geschikt” of “mogelijk geschikt” beoordeeld zijn voor een RVP2010, zijn samen met de bestaande vaccinaties opgenomen in onderstaande tabel (1).

Tabel 1: Mogelijke samenstelling RVP2010.

Leeftijd	Injectie 1	Injectie 2	Oraal/nasaal
2 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin. ¹	Meningokok-pneumokok combin.	RSV (nasaal)
3 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin.	Meningokok-pneumokok combin.	
4 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin.	Meningokok-pneumokok combin.	RSV (nasaal)
11 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin.	Meningokok-pneumokok combin.	RSV (nasaal)
14 maanden	BMR	(Varicella zoster) ²	
4 jaar	DT(a)K(P)		
9 jaar	DT(P)	BMR	
10-12 jaar	HBV	HPV	
65 +		Pneumokok-23 valent	Influenza (nasaal)

¹De a voor kinkhoest is tussen haken geplaatst aangezien nog onduidelijk is of in 2010 antigene variatie een verbeterde kinkhoestvaccincomponent vereist en of deze verbeterde component acellulair of cellulair zou moeten zijn. Polio is tussen haken geplaatst omdat polio-eradication waarschijnlijk een feit is over 10 jaar.

²Nadere analyse van de ernst van waterpokken en van de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen Varicella zoster moet uitwijzen of vaccinatie gewenst is.

Uit de resultaten van de analyses kan verder geconcludeerd worden dat vaccins tegen herpes genitalis, meningokokken C (monovalent vaccin) en HAV minder geschikt zijn voor opname in het RVP2010. Vaccins tegen HAV en HBV zijn wel geschikt voor continuering van het huidige doelgroepenbeleid. Toepassing van HBV in het RVP2010 wordt financieel aantrekkelijker als de prijs van het vaccin daalt eind 2002, wanneer patenten vervallen. Vaccinatie tegen rotavirus lijkt minder geschikt voor opname in het RVP2010, maar aanvullend onderzoek is noodzakelijk om hierover meer duidelijkheid te krijgen. Tenslotte zijn op basis van de analyse een aantal voorstellen voor actie geformuleerd:

- Onderzoek naar de incidentie en ziektelast van RSV-infecties bij ouderen. Aanvullend onderzoek naar de ziektelast van RSV-infecties bij kinderen en uitvoering van KEA's voor RSV-vaccinatie (ouderen en kinderen). Volgen van de ontwikkeling van RSV-vaccins en de consequenties hiervan bepalen voor de inpasbaarheid in het RVP.
- Nagaan of verder onderzoek naar de incidentie van pneumokokkeninfecties (pneumoniën, en invasieve infecties) en de ziektelast bij ouderen nodig is. Bepalen wat het effect van vaccinatie met het pneumokokkenvaccin, naast de reeds lopende vaccinatie tegen influenza, is bij ouderen. Op grond hiervan beslissen over de invoering van de vaccinatie.
- Analyse van de NIVEL-gegevens over waterpokken en bepaling van de kosteneffectiviteit en voorkombare ziektelast door varicella vaccinatie van kinderen.
- Volgen van de ontwikkeling van influenza A/B vaccins. Het betreft zowel de ontwikkeling van koude geadapteerde vaccins die nasaal kunnen worden toegediend (verwacht binnen 10 jaar) als de ontwikkeling van recombinant DNA influenza A/B vaccins (verwacht over meer dan 10 jaar).
- Kosteneffectiviteitsanalyses uitvoeren voor vaccinatie met een pneumokokken-meningokokken combinatievaccin.
- Kosteneffectiviteitsanalyse uitvoeren voor HPV-vaccinatie van 12 jarigen, de ontwikkeling van vaccins tegen HPV volgen, en de consequenties hiervan bepalen voor de inpasbaarheid in het RVP.
- Kosteneffectiviteitsanalyses uitvoeren voor HBV-vaccinatie, uitgaande van een lagere vaccinprijs, voor toediening op 12-jarige leeftijd en als onderdeel van een DKTP-Hib-HBV combinatie.
- Bepalen welke acties op langere termijn nodig zijn in verband met mogelijke vaccinatie tegen tuberculose. Deze ziekte is verder in deze notitie niet besproken, maar komt toch als belangrijk naar voren.
- Onderzoek naar de ziektelast die voorkomen kan worden door rotavirus-vaccinatie. Op basis van de resultaten kan beoordeeld worden of een kosteneffectiviteitsanalyse ook wenselijk is.

Vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling

Er is tenslotte een groep vaccins die relevant lijken voor de Nederlandse volksgezondheid en die naar verwachting binnen 20 jaar beschikbaar zullen zijn, maar die momenteel nog in een vroeg stadium van ontwikkeling zijn. Het betreft vaccins tegen *Helicobacter pylori*, chlamydia, gonorrhoe, cytomegalovirus en hepatitis C. De ontwikkeling van deze vaccins dient systematisch gevolgd te worden. Wanneer het RVP2010 werkelijkheid wordt, dan betekent dit een intensief vaccinatieprogramma. Er is nauwelijks plaats voor additionele injecties, waardoor in de toekomst het belang van combinatievaccins en andere toedieningsvormen (bijvoorbeeld oraal of nasaal) verder zal toenemen. In deze ontwikkelingen dient actief geparticipeerd te worden.

Handhaving van een succesvol RVP

Tot slot is een gezamenlijke inspanning van het Ministerie van VWS, de uitvoerders van het RVP en van het RIVM noodzakelijk om een succesvolle uitvoering van het RVP ook in de toekomst te waarborgen. De volgende activiteiten zijn belangrijk voor handhaving en verbetering van de resultaten van het RVP:

- Verbetering van het monitoren van zowel het vertrouwen van de bevolking in het RVP als veranderingen in de vaccinatiegraad, om sneller te kunnen anticiperen op negatieve veranderingen.
- Verhoging van de participatie in het RVP van personen uit moeilijk bereikbare groepen.

- Verbetering en stroomlijning van de surveillance van bijwerkingen, wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van bijwerkingen volgen en, waar mogelijk, hieraan bijdragen.
- Bestudering van de mogelijkheden en noodzaak om het RVP uit te breiden met vaccinatie van andere dan de huidige doelgroepen.
- Bestudering van maatschappelijke aspecten van vaccinatie tegen SOA.
- In kaart brengen, analyseren en waar nodig beïnvloeden van internationale ontwikkelingen, die van belang zijn voor de vaccinontwikkeling, de vaccinproductie en voor het RVP als geheel.

Vaccinontwikkeling en aanpassingen van vaccinatieprogramma's zijn processen die op zijn minst enkele jaren duren. Het is dus van belang een zo nauwkeurig mogelijke koers en tijdschema uit te zetten, deze nauwgezet te onderbouwen, en één en ander ook tijdig bij te stellen. Een regelmatige actualisering van deze notitie is daarom belangrijk.

1. Inleiding

1.1 Achtergrond

In 1796 voerde de Engelse plattelandsarts Jenner als eerste het proces van vaccinatie uit met materiaal dat minder pathogeen was dan de oorspronkelijke ziekteverwekker. Door het inbrengen van koepokkenvirus (vaccinia) in de huid van een 8-jarige jongen beschermde hij deze tegen een latere infectie met het voor de mens dodelijke humane pokkenvirus. De koepokkenvaccinatie is uiteindelijk wereldwijd toegepast. Dit is in 1979 bekroond met de uitroeiing van de ziekte; het agens komt alleen nog in een beperkt aantal laboratoria voor. Voor deze tijd stierven er wereldwijd ongeveer vijf miljoen mensen per jaar aan pokken. Tot bijna honderd jaar na Jenner kwamen er geen nieuwe vaccins totdat Louis Pasteur in 1880 de draad weer oppakte. Nieuwe vaccins kwamen beschikbaar en werden in nationale vaccinatieprogramma's opgenomen. Deze programma's hebben wereldwijd tot aanzienlijke gezondheidswinst geleid.

In Nederland vindt planmatige vaccinatie van kinderen plaats in het kader van het Vaccinatieprogramma AWBZ, meestal Rijksvaccinatieprogramma (RVP) genoemd. Het RIVM is belast met het leveren of doen leveren van alle vaccins in het kader van het RVP. Dit zijn op dit moment vaccins tegen Difterie, Kinkhoest, Tetanus, Poliomyelitis (DKTP), Bof, Mazelen, Rubella (BMR) en *Haemophilus influenzae* b (Hib) infecties. Het gaat om een vrijwillig programma, zonder vaccinatieplicht (32). Sinds het ontstaan van dit programma in 1957 is het RVP voortdurend aangepast (zie bijlage 1). Ook in de toekomst zullen veranderingen en aanvullingen noodzakelijk zijn.

1.2 Doelstelling

Doel van de notitie is ontwikkelingen die van belang zijn voor het toekomstige vaccinatiebeleid in Nederland in kaart te brengen en op basis daarvan lijnen uit te zetten voor de benodigde aanpassingen van het RVP.

De mogelijke aanpassingen van het RVP zijn in drie groepen ingedeeld:

- Aanpassing van de vaccins opgenomen in het huidige RVP. Het betreft verbetering van deze vaccins op het gebied van bijwerkingen, werkzaamheid en stabiliteit. Daarnaast kan stoppen met vaccinatie aan de orde zijn na eradicatie van een infectieziekte.
- De opname in het RVP van nieuwe vaccins die al beschikbaar zijn en van vaccins die naar verwachting voor 2010 beschikbaar komen.
- De opname in het RVP van vaccins die nog in een vroeg stadium van ontwikkeling zijn en waarschijnlijk pas op langere termijn beschikbaar komen.

Verschillende aspecten van vaccinatie, zoals de vermindering van de ziektelast, de kosten, en mogelijkheden voor toediening van het vaccin, zijn geanalyseerd. De resultaten zijn gebruikt om te beoordelen of vaccins meer of minder geschikt zijn voor opname in een mogelijk RVP2010. Naast de samenstelling van het RVP is ook de uitvoering van belang voor de effectiviteit en efficiëntie van het programma. De notitie brengt daarom ook ontwikkelingen in kaart die de uitvoering van het RVP beïnvloeden en doet aanbevelingen voor de handhaving en verbetering van de resultaten van het RVP.

De notitie biedt bouwstenen voor het bevorderen van een prospectieve, planmatige aanpak van het vaccinbeleid in Nederland, te beginnen binnen het RIVM. Conform de systematiek

voor besluitvorming over het RVP zal de Minister van VWS een eindbeslissing nemen over de toekomstige aanpak van het RVP.

Vaccinontwikkeling en aanpassingen van vaccinatieprogramma's zijn processen die op zijn minst enkele jaren duren. Het is dus van belang een zo nauwkeurig mogelijke koers en tijdschema uit te zetten en deze ook tijdig bij te stellen. Een regelmatige actualisering van deze notitie is daarom voorzien.

1.3 Overzicht van vaccins die besproken worden

Alle in de notitie opgenomen vaccins zijn relevant voor de Nederlandse volksgezondheid. De vaccins zijn in drie groepen verdeeld. Ten eerste vaccins die al in het RVP opgenomen zijn: DKTP, BMR en Hib. Ten tweede vaccins die al beschikbaar zijn maar niet opgenomen in het huidige RVP en vaccins die naar verwachting binnen 10 jaar beschikbaar zijn (zie tabel 1.1). Ten derde vaccins die zich in een vroeg stadium van ontwikkeling bevinden en die mogelijk binnen 20 jaar beschikbaar zijn (zie tabel 1.1).

Tabel 1.1: Status van de vaccins

Beschikbare vaccins	Status (van ontwikkeling)
Hepatitis A	Geregistreerd (voor kinderen ouder dan 1 jaar) en in gebruik voor doelgroepen
Hepatitis B	Geregistreerd en in gebruik voor doelgroepen
Influenza A/B	Geregistreerd en in gebruik voor doelgroepen
<i>Neisseria meningitidis C</i>	Niet geregistreerd in Nederland, wel elders
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (onconjugueerd polysaccharide)	Geregistreerd voor 2 jaar en ouder; In gebruik voor doelgroepen
<i>Varicella zoster</i>	Niet geregistreerd in Nederland, wel elders
Rotavirus	Vaccin van de markt gehaald, beschikbaarheid onzeker.
Vaccins die naar verwachting vóór 2010 beschikbaar zijn	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (geconjugueerd)	7-valent; registratie in Europa uiterlijk begin 2001 9-valent; fase III ³
Influenza A/B, nieuwe generatie	Fase III
<i>Neisseria meningitidis B/C</i> ⁴	Fase III
Respiratoir Syncytieel Virus	Fase II ²
Herpes simplex virus, type 2 (Herpes genitalis)	Fase II
Humaan papillomavirus	Fase II

Tabel 1.1A: Status van de vaccins

Vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling	Status (van ontwikkeling)
Cytomegalovirus	Fase II
<i>Helicobacter pylori</i>	Fase I ¹
Hepatitis C	Fundamenteel onderzoek
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Fundamenteel onderzoek
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fundamenteel onderzoek

¹ Fase I: Onderzoek naar de veiligheid van het vaccin. Meestal participeert een kleine groep gezonde volwassen vrijwilligers.

² Fase II: Onderzoek naar de immunogeniciteit en naar bijwerkingen van het vaccin. Meestal participeren enkele honderden gezonde vrijwilligers uit de doelpopulatie.

³ Fase III: Onderzoek naar de beschermende werkzaamheid van het vaccin bij de doelpopulatie op grote schaal. Het aantal participanten is afhankelijk van de incidentie van de ziekte.

⁴ In de notitie wordt gekeken naar een vaccin tegen *Neisseria meningitidis B/C*, dat momenteel door het RIVM ontwikkeld wordt. Dit vaccin dekt 80% van alle in Nederland voorkomende subtypen B en C.

Bij de keuze van de vaccins die in ontwikkeling zijn is gebruik gemaakt van een door het Institute of Medicine (IOM) opgestelde lijst met vaccins die naar verwachting binnen 20 jaar beschikbaar zijn (45), waarbij HIV buiten beschouwing is gelaten. De geselecteerde vaccins

zijn vaccins waarvoor voldoende gegevens over de Nederlandse epidemiologie beschikbaar zijn en/of vaccins die aandoeningen kunnen voorkomen waarmee hoge uitgaven voor curatieve zorg gemoeid zijn (bijvoorbeeld seksueel overdraagbare aandoeningen)¹. In tabel 1.1 en in tabel 1.1A is de status van de in de notitie besproken vaccins weergegeven. Vaccinatie tegen cytomegalovirus wordt pas over 20 jaar verwacht, alhoewel het momenteel dezelfde status heeft (Fase II) als enkele vaccins die binnen 10 jaar verwacht worden. De reden is dat cytomegalovirus een bijzonder gecompliceerd virus is waardoor ontwikkeling van een vaccin binnen 10 jaar onwaarschijnlijk wordt geacht (zie ook bijlage 5). Therapeutische vaccins zijn buiten beschouwing gelaten, omdat het RVP een preventieprogramma is.

1.4 Afbakening van de notitie

De nota beoogt slechts de benodigde gegevens te leveren voor de beoordeling van de wenselijkheid van uitbreiding van het RVP met nieuwe vaccinaties. Het maken van keuzes over de invoering van nieuwe vaccinaties, met andere woorden de beslissing of de te behalen gezondheidswinst de kosten waard is, behoort niet tot de doelstellingen van dit rapport en is een verantwoordelijkheid van de Minister.

In zijn huidige vorm betreft het RVP de planmatige vaccinatie van kinderen. Momenteel worden echter ook planmatige vaccinaties uitgevoerd bij ouderen en specifieke doelgroepen buiten het RVP om, bijvoorbeeld bij reizigers, militairen en chronisch zieken. De kosten van vaccinatie, demografische ontwikkelingen (vergrijzing) en epidemiologische ontwikkelingen (infectiedruk vanuit andere landen) maken dat in sommige gevallen de planmatige vaccinatie van anderen dan kinderen een effectieve en efficiënte manier is om de bevolking te beschermen tegen bepaalde infectieziekten. De notitie beperkt zich om die reden niet tot vaccins die voor vaccinatie van zuigelingen en peuters in aanmerking komen, maar bestudeert ook of vaccinatie van andere groepen de bescherming van de gehele bevolking ten goede kan komen.

Het internationaal aanwezige gedachtegoed met betrekking tot vaccins is vastgelegd in verwijzingen naar (sleutel)publicaties, zonder dat geprobeerd is alle informatie in de notitie op te nemen, zeker waar deze aanwezig is in eerdere (RIVM-) rapporten. Doel hiervan is het redeneerpad transparant te maken en te onderbouwen. In die gevallen waar belangrijke gegevens ontbreken is dit aangegeven en zijn voorstellen gedaan voor aanvullend onderzoek.

1.5 Opbouw van de notitie

In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de wenselijkheid van verbetering van de huidige RVP-vaccins. In bijlage 3 is een uitgebreide individuele bespreking opgenomen van de huidige RVP-vaccins. Voor elf nieuwe of binnenkort beschikbare vaccins is beoordeeld of ze in aanmerking komen voor een toekomstig RVP2010. In hoofdstuk 3 is aangegeven op welke wijze daartoe drie criteria (de ziektelast die door vaccinatie kan worden voorkomen, de kosteneffectiviteit van de vaccinatie, en de haalbaarheid van inpassing van het vaccin in het huidige vaccinatieprogramma) zijn toegepast. In hoofdstuk 4 worden daarvan de resultaten gegeven. In bijlage 4 is een uitgebreide individuele bespreking opgenomen van de elf beoordeelde vaccins. In hoofdstuk 5 worden vaccins besproken die zich in een vroeg stadium

¹ In het IOM rapport worden daarnaast de volgende vaccins besproken: streptokokken A en B, tuberculose, parainfluenza, *Borrelia*, Epstein-Barr virus, enterotoxinogene *E. coli*, en *Shigella*. Een gebrek aan epidemiologische gegevens en/of de indruk dat betreffende aandoeningen geen groot probleem zijn voor de Nederlandse volksgezondheid, heeft ertoe geleid dat aan deze vaccins in deze notitie geen aandacht wordt besteed.

van ontwikkeling bevinden en in bijlage 5 is een uitgebreide individuele bespreking opgenomen van deze vaccins. Hoofdstuk 6 gaat over de activiteiten die belangrijk zijn voor continuering van het huidige succes van het RVP in het algemeen en handhaving van de hoge vaccinatiegraad in het bijzonder.

2. Het huidige RVP

Bij de besluitvorming over optimalisering van het RVP in de huidige samenstelling (DKTP, BMR en Hib) zijn verschillende factoren van belang. De veiligheid en bijwerkingen van de in het RVP opgenomen vaccins moeten acceptabel zijn en de effectiviteit voldoende. Het vaccinatieschema kan in sommige gevallen geoptimaliseerd worden. Ook moet bekeken worden of het zinvol is om naast kinderen ook volwassenen of ouderen te vaccineren, om op die manier de bevolking als geheel beter te kunnen beschermen. Indien eradicatie van een ziekte op termijn verwacht wordt moet overwogen worden wanneer afschaffing van betreffende vaccinatie wenselijk is en welke maatregelen genomen moeten worden om de overgang zo veilig mogelijk te laten verlopen.

Onderstaand worden de verschillende ontwikkelingen besproken die van belang zijn voor de besluitvorming over de verbetering van de huidige vaccins of afschaffing van vaccinatie. In §2.7 zijn aanbevelingen voor verbetering van het RVP in de huidige samenstelling opgenomen.

2.1 Veiligheid van vaccins

Kennis over de veiligheid van vaccins is vanzelfsprekend een voorwaarde voor de beslissing om vaccins al dan niet te gebruiken of aan te passen. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen leiden onafgebroken tot aanscherping van de veiligheidsvoorschriften voor de registratie van vaccins.

Op dit moment vereist bijvoorbeeld de prionenproblematiek aanpassing van productieprocessen van de kinkhoest-, difterie- en tetanusvaccins (zie ook bijlage 3). De uit Engeland afkomstige BSE-problematiek heeft geleid tot het besef dat prionen, de ziekteverwekker van BSE, aanwezig zouden kunnen zijn in grondstoffen en stabilisatoren van dierlijke oorsprong (met name van het rund). Dergelijke producten worden gebruikt voor de bereiding van sommige vaccins. Om in de toekomst de kans op besmetting met infectieuze agentia nog verder te beperken zullen er (inter)nationaal nieuwe eisen gesteld gaan worden aan de toevoeging van bloedproducten en aan het gebruik van uit dieren afkomstige ingrediënten tijdens de productie. Deze eisen zullen ook in de eisen voor registratie van vaccins tot uitdrukking komen. Er zal dan ook gestreefd moeten worden naar vervanging van uit dieren afkomstige ingrediënten door alternatieven.

2.2 Bijwerkingen

Voor registratie van een vaccin moet duidelijk zijn dat het veilig is en geen ernstige bijwerkingen heeft. Milde bijwerkingen van vaccins zijn onvermijdelijk. Deze, en zelfs sporadisch voorkomende ernstiger bijwerkingen, worden geaccepteerd wanneer de gezondheidswinst evident is. De balans tussen voordeel en risico van vaccinaties verschuift echter naarmate de vaccinatiegraad toeneemt en de incidentie van de ziekte afneemt. Op een gegeven moment kan de door de bevolking geschatte kans op (vermeende) bijwerkingen de door hen geschatte kans op ziekte overschrijden en de vaccinatiegraad kan daardoor afnemen (28). Er ontstaat een spanningsveld tussen individueel- en groepsbelang (13).

Bij het kinkhoestvaccin is momenteel sprake van een forse last aan bijwerkingen (zie bijlage 3). Om die reden dient het vaccin dan ook verbeterd te worden. Een verandering van het vaccin betekent dat aanvullend onderzoek noodzakelijk is om een verbeterde kinkhoestcomponent op te kunnen nemen in de combinatie waarin het vaccin nu wordt toegepast (DKTP). Zie ook §5.2 over combinatievaccins.

2.3 Effectiviteit van vaccinatie: antigene variatie

Van een aantal infectieuze agentia komen meerdere (sero)typen voor. Er is in principe geen kruisbescherming tussen deze serotypen, noch bij natuurlijke immuniteit, noch bij door vaccinatie opgewekte immuniteit. Het vóórkomen van veel serotypen is een aanwijzing dat het organisme makkelijk kan muteren en daardoor kan ontsnappen aan de door het voorafgaande serotype opgewekte immuniteit (“escape-mutanten”).

Antigene variatie van ziekteverwekkers stelt hoge eisen aan de te gebruiken vaccins. Ten eerste moeten er meerdere serotypen in het vaccin worden opgenomen om voldoende dekking te krijgen. Ten tweede zal, na de introductie van vaccinatie de ontwikkeling van vaccins gebaseerd op nieuwe serotypen door moeten gaan. De snelheid hiervan hangt in sterke mate af van de snelheid waarmee antigene varianten ontstaan. Ten derde zullen nieuwe serotypen snel in het vaccin geïncorporeerd moeten kunnen worden. Vaccins gebaseerd op geconserveerde epitopen, die bescherming kunnen bieden tegen verscheidene serotypen verdienen dan ook de voorkeur.

De effectiviteit van de huidige kinkhoestcomponent lijkt verminderd te zijn. Het is mogelijk dat dit te maken heeft met antigene variatie (zie ook bijlage 3). Als deze verwachting bevestigd wordt dan dient het huidige kinkhoestvaccin aangepast te worden aan de nu voorkomende typen.

2.4 Optimalisatie van vaccinatie: vaccinatieschema's

Tussen de vaccinatieschema's van landen bestaan aanzienlijke verschillen (3, 4, 40, 50). De overeenkomst is dat bij gebruik van niet-levende vaccins (zoals DKT(P)) in het algemeen door een aantal vaccinaties een basisimmuniteit wordt opgebouwd en dat daarna door hervaccinatie de immuniteit op peil gehouden wordt. Bij levend-verzwakte vaccins (zoals BMR) zijn hervaccinaties bedoeld om personen waarbij de vaccinatie in eerste instantie niet aansloeg een tweede kans te geven. Daarnaast spelen logistieke aspecten een rol. In het geval van combinatievaccins moet soms een compromis gezocht worden tussen de beste tijdstippen voor de toediening van deelcomponenten. De meeste schema's zijn slechts beperkt wetenschappelijk onderbouwd.

In de loop der jaren is het vaccinatieschema voor het RVP een aantal malen gewijzigd. Over het weglaten van de K-component in de hervaccinatie op 4-jarige leeftijd is destijds (19 februari 1965) aan de Minister geadviseerd uitgebracht door de voorzitter van de Gezondheidsraad. Sinds 1 januari 1999 is het vaccinatieschema voor DKTP en Hib vervroegd van 3, 4, 5 maanden naar 2, 3, 4 maanden (83). Een wijziging voor het schema van de BMR-vaccinatie, vervroeging van de tweede BMR enting van 9 jaar naar 4 jaar, is destijds overwogen door de Inspectie voor de Gezondheidszorg, maar werd vooralsnog niet nodig geacht. Op dit moment wordt dit door de Werkgroep Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad onderzocht.

2.5 Vaccinatie van volwassenen

Er zijn een aantal redenen om vaccinatieprogramma's voor volwassenen te overwegen met de huidige RVP vaccins:

- Voor het optimaal instandhouden van effectieve memory immuniteit, bijvoorbeeld tegen difterie (38), tetanus (62, 76) en kinkhoest door een boostervaccinatie. Circa 25% van alle volwassenen met een langdurige hoest heeft kinkhoest (10, 14, 87).
- Het verhinderen van de infectie door virussen of kolonisatie door bacteriën die ziekte kunnen veroorzaken bij volwassenen, zodat deze niet als reservoir kunnen dienen voor besmetting van jongeren, bijvoorbeeld kinkhoest (10, 14, 87).

In sero-epidemiologische studies (55, 57, 80) wordt gevonden dat veel ouderen niet of onvoldoende antistoffen tegen difterie en tetanustoxine hebben, en daarom mogelijk onbeschermd zijn tegen deze ziekten. Met een gericht revaccinatieprogramma zou dit epidemiologische gat te dichten zijn. De programmatische last zou waarschijnlijk echter niet opwegen tegen de uitzonderlijk lage ziektelast. Sinds 1970 zijn er in Nederland maar vier bewezen gevallen van difterie voorgekomen. Dit ondanks het feit dat difterie veel voorkomt in Oost-Europa en de voormalige Sovjet Republieken en waarschijnlijk een hogere infectiedruk veroorzaakt in West-Europa. Wel is het zinvol om in dit kader na te gaan of volwassenen zonder aantoonbare difterie-antistoffen een memory-respons hebben. De incidentie van tetanus in Nederland is gemiddeld drie gevallen per jaar. Een éénmalige inentingscampagne tegen tetanus, bijvoorbeeld van alle personen geboren vóór 1945, zou deze gevallen cumulatief over de komende jaren voorkomen. De sectoren ouderenzorg en geriatrie hebben desondanks aangegeven dat vaccinatie tegen difterie en tetanus in de doelgroep waarschijnlijk een erg lage prioriteit zal hebben.

Gegevens over het voorkomen van ziekten en over de immuniteit van de bevolking, zoals gemeten in het PIENTER-project (55-57) kunnen inzicht geven in de wenselijkheid volwassenen systematisch binnen het RVP of in het kader van een speciaal programma voor ouderen te gaan hervaccineren met (onderdelen van) RVP-vaccins.

2.6 Stoppen met vaccinatie na eradicatie

Op dit moment gaat wereldwijd veel aandacht uit naar de eradicatie van het poliovirus. Om te kunnen beslissen of met vaccinatie tegen polio gestopt kan worden is het van groot belang dat i) zeker is dat het virus niet meer circuleert in Nederland en ii) herintroductie van het virus in Nederland voorkomen wordt. Vooralsnog bestaat er geen manier waarop dit met zekerheid gesteld kan worden en is de beslissing om met vaccinatie te stoppen dus nog niet aan de orde. Het is al wel zinvol om enkele scenario's voor het tijdperk na de eradicatie te ontwikkelen. Hierbij zal onder meer aandacht besteed moeten worden aan de termijn waarop vaccinatie nog doorgezet zal moeten worden. Ook dient besloten te worden of en welke mogelijkheden Nederland open wil houden om in geval van nood toch nog vaccin te kunnen produceren. Dit is met name van belang omdat de productie van IPV alleen mogelijk is met gebruikmaking van virulente stammen (zie ook Bijlage 3). Deze zouden kunnen ontsnappen uit de productiefaciliteiten en tot een epidemie kunnen leiden. Als er minimaal 1 jaar geen sprake is van circulatie van wild poliovirus, dan zullen de productiefaciliteiten moeten gaan voldoen aan de eisen behorend bij "biosafety level 4" (BSL-4) (25). Dit zal aanzienlijke investeringen vereisen. Mogelijk worden de veiligheidseisen voor het werken met OPV-zaaistammen lager gesteld door de WHO. Wanneer dit het geval is dan kan de mogelijkheid om IPV te maken met OPV-zaaistammen bestudeerd worden.

Op termijn wordt mogelijk ook een eradicatie-programma voor mazelen gestart (18, 20). De ontwikkelingen ten aanzien van de eradicatie van mazelen moeten dan ook gevolgd worden.

2.7 Conclusie en aanbevelingen

Op basis van bovenstaande gegevens en de gegevens in bijlage 3 kan geconcludeerd worden dat aanpassingen van de RVP vaccins gewenst zijn. De aanpassingen zijn hieronder per vaccin genoemd. Zij hebben een hoge prioriteit, omdat regelgeving dergelijke aanpassingen vereist en/of omdat zij de effectiviteit van het RVP ten goede komen. (Zie ook tabel 2.1 voor een overzicht.)

Difterie

- Aanpassing productieproces; geen ingrediënten gebruiken van dierlijke oorsprong in het kweekmedium van de bacterie.
- Heroverweging D-dosering indien de samenstelling van DKTP veranderd wordt.
- Nagaan of de houdbaarheid van het difterie grondproduct verlengd kan worden. Deze bedraagt nu 3 jaar. Een verlenging naar 5 jaar is gewenst om productietechnische redenen.
- Onderzoek naar de wijze waarop het ontstaan van immunologisch geheugen gerelateerd is aan eerdere vaccinaties en aan het vaccinatie-interval ten opzichte van de laatste vaccinatie.

Kinkhoest

- Opname van een extern aangekochte acellulaire kinkhoestvaccincomponent (aK) in het DKTP-vaccin.
- Invoering van een boostervaccinatie met DaKTP op 4-jarige leeftijd en het effect bestuderen middels surveillance.
- Effectiviteitsonderzoek om te bepalen of de ontwikkeling noodzakelijk is van een vaccincomponent (cellulair of acellulair) die beter overeenkomt met in Nederland circulerende stammen en/of die immuniteit opwekt tegen additionele hechtingsfactoren. Als dit een cellulaire vaccincomponent is dan dient deze minder reactoegen te zijn dan de huidige component.
- Nagaan of booster vaccinatie voor kinkhoest ingevoerd zou moeten worden op volwassen leeftijd. Hiertoe moet nader inzicht worden gekregen in de leeftijdsspecifieke infectiefrequentie in aanvulling op gegevens over de ziektefrequentie. Tevens is onderzoek naar transmissie aangewezen om de belangrijkste bronnen van infectie voor kwetsbare zuigelingen vast te stellen (ouders en/of broertjes, zusjes, anderen).
- Zolang nog geënt wordt met het huidige, cellulaire, vaccin is de beperkte houdbaarheid een logistiek probleem bij de productie. Nagaan of hiervoor een (interim) oplossing gevonden kan worden.
- Het verder ontwikkelen en van een (gevalideerd) diermodel, waarin zowel voor acellulaire als voor cellulaire vaccins de bescherming voor kinderen kan worden voorspeld (59, 60).
- Opheldering beschermingsmechanisme en 'correlates of protection'. Dit vergemakkelijkt het uitvoeren van (veld)studies voor de registratie van verbeterde vaccins.

Tetanus

- Aanpassing van de bereiding van het tetanusvaccin zodat geen ingrediënten van dierlijke oorsprong meer noodzakelijk zijn voor die bereiding.
- Nadere definiëring van adviezen over revaccinatie-intervallen.

Polio

- Voor de bereiding van het IPV dient in plaats van primair apenniercelsubstraat gebruik te worden gemaakt van Verocellen (dit is een apenniercellijn). Het gebruik van deze cellijnen verhoogt de veiligheid en vermindert de kwetsbaarheid van het productieproces. Tevens zal op basis van een Vero IPV een nieuw DKTP-vaccin geformuleerd moeten worden.

Additionele activiteiten die verband houden met de mogelijke eradicatie van polio:

- Onderzoek naar de mate waarin bescherming tegen virusrePLICATIE gewaarborgd blijft nu circulerend virus uit Nederland is verdwenen. Indien gevaccineerden een latente infectie kunnen oplopen, bijvoorbeeld in het buitenland, vormen zij daarmee mogelijk een bedreiging voor niet-gevaccineerden.
- Het optimaliseren van een adequaat surveillancesysteem om de afwezigheid van circulerend virus vast te kunnen stellen.
- Formulering van eisen waaraan voldaan dient te worden voordat met vaccinatie gestopt

kan worden.

- Ontwikkeling van scenario's na eradicatie. Hierbij zal onder meer aandacht besteed moeten worden aan de termijn waarop vaccinatie nog doorgezet zal worden. Ook dient besloten te worden of en welke mogelijkheden Nederland open wil houden om in geval van nood toch nog vaccin te kunnen produceren. Daarbij dient aandacht besteed te worden aan de gevolgen (kosten) van het eventueel upgraden van de productiefaciliteiten naar Biosafety Level-4 niveau en de eventuele mogelijkheden voor overschakelen naar IPV-productie op basis van OPV-zaaistammen.

H. influenzae b

- Surveillance van *H. influenzae* moet gecontinueerd worden, om tijdig te kunnen reageren als andere (kapselloze) *H. influenzae*-stammen het huidige type vervangen, doordat vaccinatie leidt tot het leegraken van de Hib niche. Wanneer andere stammen de niche opvullen ontstaat mogelijk behoefte aan een nieuw vaccin.
- Opname van het vaccin in een DKTP-Hib combinatie, wanneer besloten wordt additionele vaccinaties aan het zuigelingenprogramma toe te voegen.
- Op termijn nagaan of het aantal vaccinaties van vier naar drie kan worden teruggebracht.

BMR

- Onderzoeken of het vaccinatieschema aangepast moet worden.
- Nagaan of de stabiliteit van de bof- en de mazelencomponent verbeterd kan worden door aanpassing van het productieproces. Dit vermindert de kwetsbaarheid van het BMR-productieproces en daarmee de kwetsbaarheid van de beschikbaarheid van het vaccin.

Mazelen

- Volgen van de internationale ontwikkelingen rond het opzetten van een eventueel eradicatieprogramma en hierop anticiperen.

Tabel 2.1: Overzicht van wenselijke aanpassingen van de huidige RVP vaccins.

Actie	Difterie	Kinkhoest	Tetanus	Polio	Hib	Bof	Mazelen	Rubella
Effectiviteit	-	X	-	-	-	-	-	-
Veiligheid	X	-	X	X	-	-	-	-
Bijwerkingen	-	X	-	-	-	-	-	-
Vaccinatieschema	-	X	-	-	X	(X)	(X)	(X)
(Her)vaccinatie volwassenen	-	X	-	-	-	-	-	-
Eradicatie	-	-	-	X	-	-	X	-

3. Methode voor de beoordeling van nieuwe vaccins voor het RVP

Om tot een afgewogen oordeel te komen over de wenselijkheid van opnames van additionele vaccins in een toekomstig RVP, zijn dertien potentiële nieuwe vaccins nader beschouwd (zie ook tabel 1.1). Het betreft vaccins die al beschikbaar zijn of die dat naar verwachting voor 2010 zullen zijn. Voor elk van deze zijn de volgende aspecten systematisch geanalyseerd:

1. de ziektelast die door vaccinatie kan worden voorkomen;
2. de kosteneffectiviteit van de vaccinatie;
3. de haalbaarheid van inpassing van het vaccin in het huidige vaccinatieprogramma, gelet op vaccinatieschema's en gelet op het feit dat per sessie maximaal 2 injecties toegediend mogen worden.

Op basis van de eerste twee criteria zijn de verschillende vaccins gerangschikt. Het derde criterium is alleen toegepast wanneer de beoordeling op grond van de eerste twee relatief gunstig uitvalt. Op basis van de totale beoordeling is een mogelijk RVP voor 2010 samengesteld.

De praktische implicaties van uitbreiding van het RVP spelen geen rol bij deze beoordeling. Dit neemt niet weg dat bijvoorbeeld het bereiken van nieuwe groepen in de samenleving en de introductie van nieuwe vaccins die onbekend zijn bij de bevolking, ook nieuwe eisen zullen stellen aan de uitvoering van het RVP. De mogelijkheden en bereidheid om aan die eisen tegemoet te komen, spelen een rol bij de uiteindelijke besluitvorming over het RVP van de toekomst. Deze punten komen aan de orde in hoofdstuk 6 over de continuering van een succesvol RVP.

3.1 Beoordeling van de epidemiologie en de ziektelast

Bij de introductie van vaccins staan het voorkomen van ziekte en sterfte en het verlichten van menselijk lijden voorop. Om de ziektelast door verschillende aandoeningen, of de gezondheidswinst door verschillende interventies, zo goed mogelijk te kunnen vergelijken zijn methoden ontwikkeld die het mogelijk maken om gegevens over sterfte en (on)gezondheid te combineren in een gemeenschappelijke maat. DALY's (disability adjusted life years) en QALY's (quality adjusted life years) zijn daarvan voorbeelden. In dit rapport is de DALY-benadering als uitgangspunt gebruikt. DALY's (hier correcter: DALY's verloren door een ziekte) worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). Het aantal *verloren levensjaren* wordt berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting. Het aantal *ziektejaar-equivalenten* wordt berekend door het aantal jaren geleefd met een aandoening te vermenigvuldigen met een wegingsfactor die de kwaliteit van leven weergeeft. Die wegingsfactor varieert tussen 0 (geen gezondheidsverlies) en 1 (maximaal gezondheidsverlies, equivalent aan dood) (53).

Per vaccin is berekend, voor de specifieke doelgroep, hoeveel DALY's verloren worden door de betreffende ziekte, en hoeveel daarvan weer gewonnen kunnen worden door vaccinatie. De resultaten zijn samengevat in hoofdstuk 4, en uitvoerig gedocumenteerd in bijlage 4. In een minderheid van de gevallen kon worden teruggevallen op berekeningen uit VTV-1997 (53). Dikwijls zijn de berekeningen uit VTV-1997 ook gebruikt om schattingen van mogelijk vergelijkbare situaties te onderbouwen. Omdat er in de beschikbare gegevens aanzienlijke onzekerheden zijn en de berekeningen ook verschillende aannames vereisen (voor toelichting, zie bijlage 6) zijn in hoofdstuk 4 de resultaten in semi-kwantitatieve zin weergegeven, conform de presentatie in VTV-1997.

Idealiter vormt de berekening van de door vaccinatie vermeden ziektelast een bouwsteen van de KEA berekening. De KEA geeft de kosten per eenheid van vermeden ziektelast. Bij de huidige stand van beschikbare gegevens en analyses kon dit nog niet worden gerealiseerd, met name omdat voor een aantal vaccins nog geen kostenanalyses van de Nederlandse situatie beschikbaar zijn (zie verder sectie 3.2).

3.2 Beoordeling van de gezondheidseconomische aspecten

Door analyse van de gezondheidseconomische gevolgen van het gebruik van een nieuw vaccin wordt het mogelijk om te beoordelen in welke mate vaccinatie een efficiënte maatregel is om de gezondheid van de bevolking te verbeteren. De afgelopen jaren zijn er verschillende methoden ontwikkeld zoals kosteneffectiviteitsanalyses (KEA's) en kostenutiliteitsanalyses (KUA's) om de economische effecten van de invoering van vaccinatie te kunnen analyseren (26, 51). Met behulp van een KEA kan de kosteneffectiviteitsratio berekend worden. De effecten worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren. De KUA is een bijzonder soort KEA, waarbij de effectparameter de kwaliteit van leven reflecteert. Met een KUA kunnen de netto kosten per gewonnen QALY (Quality Adjusted Life Years) berekend worden. QALY's zijn de meest gebruikte effectparameter voor KUA's.

Conform de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek (17) is uitgegaan van een maatschappelijk perspectief. Dit houdt in dat alle kosten en gezondheidseffecten in de analyse worden meegenomen. De directe kosten, binnen (kosten voor medische zorg) en buiten de gezondheidszorg (zoals reiskosten voor de persoon die zich laat vaccineren), zijn in principe onderdeel van de analyse. Als indirecte kosten buiten de gezondheidszorg bekend zijn, bijvoorbeeld kosten van verloren arbeidsuren van ouders, dan worden deze apart vermeld. Het is een politieke beslissing of indirecte kosten wel of niet een motief zijn om het RVP uit te breiden met bepaalde vaccinaties.

De in de notitie verwerkte gezondheidseconomische gegevens zijn afkomstig van bestaande RIVM-studies en (inter)nationale publicaties over KEA's. Alhoewel voor veel vaccins in andere landen gezondheidseconomische analyses uitgevoerd zijn, zijn de resultaten vaak niet goed bruikbaar voor Nederlandse besluitvorming, omdat de uitgangspunten anders gekozen zijn dan gewenst of omdat gegevens betrekking hebben op een niet vergelijkbare situatie in een ander land (bijvoorbeeld een land met andere behandeling van de aandoening die het vaccin voorkomt). In bijlage 6 is toegelicht op basis van welke criteria studies zijn geselecteerd voor opname in deze notitie.

De resultaten van de gezondheidseconomische analyses zijn in vier categorieën geplaatst, kostenbesparend, zeer gunstig, gunstig en niet zo gunstig.

kostenbesparend:

Categorie I (1) kostenbesparend

zeer gunstig:

Categorie II (2) kost minder dan 10.000 EUR per gewonnen QALY (levensjaar)

gunstig:

Categorie III (3) kost 10.000 - 100.000 EUR per gewonnen QALY (levensjaar)

niet zo gunstig:

Categorie IV (4) kost meer dan 100.000 EUR per gewonnen QALY (levensjaar)

Dit is conform een indeling die door het IOM (45) in een recente studie naar de kosten en gezondheidseffecten van vaccinatie is gebruikt (zie ook §3.2.1). De kosten zijn uitgedrukt in EUR². Er wordt niet alleen gebruik gemaakt van KEA's die QALY's gebruiken als effectparameter (categorieën aangeduid met een Romeins cijfer I-IV), maar ook van KEA's die gewonnen levensjaren gebruiken als effectparameter (categorieën aangeduid met een Arabisch cijfer 1-4)³.

3.2.1 Gezondheidseconomische analyses door het IOM

In hoofdstuk 4 en 5 wordt aandacht besteed aan een recent afgerond (maar nog niet gepubliceerd) rapport van het Institute of Medicine "Vaccines for the 21st Century; a tool for decisionmaking" (45). Dit rapport is uniek, omdat de IOM verscheidene vaccins heeft geëvalueerd (inclusief enkele vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling) met gebruikmaking van identieke informatiebronnen voor kosten en effecten (QALY's). Daarom zijn de resultaten van de IOM studie onderling beter vergelijkbaar dan de resultaten van andere KEA's. In het rapport zijn per vaccin de kosten per gewonnen QALY berekend voor vaccinatie van verschillende groepen. Het IOM heeft vervolgens de vaccinaties ingedeeld in de hierboven genoemde categorieën I tot IV.

De uitleg over de analysemethode is echter nog niet beschikbaar. Hierdoor ontbreekt informatie over onder meer de gemaakte veronderstellingen en de gebruikte parameters. Dit bemoeilijkt een inschatting van de bruikbaarheid van de Amerikaanse gegevens voor de Nederlandse situatie (in bijlage 8 is een beoordeling van de bruikbaarheid van de IOM gegevens voor de Nederlandse situatie opgenomen). Zodra deze gegevens beschikbaar zijn zou bekeken moeten worden of de IOM methode geschikt is voor de berekening van de kosteneffectiviteit van de verschillende vaccins voor Nederland. Op deze manier kan waarschijnlijk op efficiënte wijze belangrijke informatie voor besluitvorming over het toekomstige RVP verkregen worden.

3.3 Beoordeling van de plaats van vaccins in het vaccinatieschema

De introductie van nieuwe vaccins vereist aanpassing van de huidige vaccinatieschema's. Bij de beoordeling van de plaats van nieuwe vaccins in het vaccinatieschema, zijn twee uitgangspunten geformuleerd:

- Nieuwe vaccinaties mogen niet ten koste gaan van reeds bestaande vaccinaties.
- Per vaccinatiesessie worden maximaal twee injecties gegeven, dit met het oog op acceptatie van een vaccinatieprogramma door zowel ouders als gezondheidswerkers (37, 86).

Bij de beoordeling van de vaccins is gekeken of de vaccinatieschema's voor bestaande en nieuwe vaccins verenigbaar zijn. Invoering van nieuwe vaccins in het bestaande schema heeft sterk de voorkeur, omdat aanpassing van het schema duur is en mogelijk de effectiviteit van het bestaande RVP negatief beïnvloedt. Wanneer een nieuw vaccin toegediend zou moeten worden in een sessie waarin kinderen al twee injecties krijgen, dan zijn of combinaties met bestaande vaccincomponenten of andere toedieningsvormen (bijvoorbeeld oraal of nasaal) nodig.

² Aanname: 1EUR = 1US\$

³ Voor een bepaald vaccinatieprogramma kan het aantal gewonnen levensjaren lager, identiek of hoger zijn dan het aantal gewonnen QALYs.

4. Beoordeling van vaccins voor opname in RVP2010

Voor 13 nieuwe of binnenkort beschikbare vaccins is beoordeeld of ze in aanmerking komen voor opname in een toekomstig RVP2010 (zie ook tabel 1.1.). In hoofdstuk 3 is aangegeven op welke wijze daartoe drie criteria zijn toegepast. In dit hoofdstuk worden daarvan de resultaten gegeven. Achtereenvolgens komen de drie criteria aan bod:

1. de ziektelast die door vaccinatie kan worden voorkomen;
2. de kosteneffectiviteit van de vaccinatie;
3. de haalbaarheid van inpassing van het vaccin in het huidige vaccinatieprogramma.

Op basis van de eerste twee criteria worden de vaccins beoordeeld als 'zeer geschikt', 'mogelijk geschikt' en 'minder geschikt' voor het RVP. Tenslotte worden de vaccins die als zeer geschikt en mogelijk geschikt beoordeeld zijn, in een vaccinatieschema voor een mogelijk RVP in 2010 geplaatst. Uitgebreide achtergrondinformatie over de verschillende berekeningen is te vinden in bijlage 4.

4.1 Het effect van vaccinatie op de vermindering van de ziektelast

Tabel 4.1 geeft een semi-kwantitatief overzicht van de resultaten van de DALY-berekeningen. Onder aan de tabel zijn ter vergelijking enkele andere ziekten uit VTV-1997 weergegeven (53). Semi-kwantitatief houdt hier in dat de verschillende ziekte-/vaccinatiecombinaties op basis van het aantal berekende DALY's zijn ingedeeld in categorieën, met grenzen die steeds circa een factor 3 verschillen. Deze presentatiewijze is conform die in VTV-1997, en is evenals daar gekozen om de onzekerheid in de getallen te illustreren.

Tabel 4.1: De totale ziektelast veroorzaakt door aandoeningen en de ziektelast die voorkomen kan worden middels vaccinatie van groepen in de bevolking.

Categorie voor DALY's	0 – 300	300 – 1.000	1.000 – 3.000	3.000 – 10.000	10.000–30.000 ²
Ziektelast in betreffende doelgroep	Herpes genitalis 12	Hepatitis A 5- Rotavirus 5- (Hepatitis B 12) ¹	Meningokok 5- Pneumokok 5- Pneumokok 65+ (Hepatitis B 12) RSV 5- Varicella zoster 5-	HPV 12 Influenza 65+	
Voorkombare ziektelast door vaccinatie	Herpes genitalis 12 (Rotavirus 5-) ¹	Pneumokok 5- Hepatitis A 5- (Rotavirus 5-) Hepatitis B 12 Varicella 5-	Meningokok 5- Pneumokok 65+ RSV 5-	HPV 12 Influenza 65+	
Ziektelast andere ziekten uit VTV-1997			Tuberculose	Down syndroom Geweld	Maagkanker Parkinson AIDS

Achter de vaccins staat de leeftijd van de groep die gevaccineerd wordt (jonger of gelijk aan 5 jaar (5-); 12 jaar (12); 65 en ouder (65+)). In bijlage 4 is de precieze spreiding van de DALY's per ziektebeeld aangegeven.

¹ De schattingen voor de ziektelast voor hepatitis B en rotavirus waren duidelijk verspreid over meerdere categorieën. Daarom zijn deze ,tussen haken, in betreffende kolommen geplaatst.

² De DALY-schaal loopt verder door; coronaire hartziekten, depressie en longkanker komen op meer dan 100.000 DALYs uit.

De regels in de tabel geven achtereenvolgens (1) de totale ziektelast in DALY's door de betreffende ziekteverwekker in de betreffende doelgroep (bijvoorbeeld 0-5 jaar, 65+), en (2)

het deel van deze ziektelast dat voorkombaar is door het beoogde vaccin. De voorkombare ziektelast is niet gediscoteerd. Disconteren wordt algemeen toegepast in KEA's, maar niet vanzelfsprekend bij ziektelastberekeningen. Het houdt in dat toekomstige verloren jaren progressief minder zwaar worden meegerekend. Hierdoor wordt in feite gezondheidsverlies in de (verre) toekomst minder ernstig beoordeeld. In dit geval is ervoor gekozen in eerste instantie niet te disconteren (zie bijlage 6 voor additionele informatie).

Impliciet aan de DALY-berekening is dat een ernstige fatale aandoening die een klein aantal personen treft evenveel verloren DALY's kan opleveren als een weinig ernstige aandoening die zeer veel voorkomt (in de tabel bijvoorbeeld AIDS versus influenza). De noodzaak iets te doen aan een zeldzame maar ernstige aandoening wordt mogelijk door de maatschappij zwaarder gewogen dan de noodzaak iets te doen aan een milde veel voorkomende aandoening. Voor een definitieve beoordeling van de vaccins zou door het Ministerie van VWS overwogen kunnen worden of in deze zin de aannames in de DALY-berekening de maatschappelijke beoordeling voldoende reflecteren (45, 53).

Vaccinatie van ouderen (65+) tegen influenza en van personen van 12 tegen HPV zou van alle vaccinaties de grootste gezondheidswinst (3.000-10.000 DALY) opleveren. Ook vaccinatie tegen RSV, meningokokken en pneumokokken (65+) levert een substantiële gezondheidswinst op. Voor RSV is niet duidelijk of dit een boven- of een ondergrens betreft, omdat relatief weinig epidemiologische gegevens beschikbaar waren. Bovendien zijn er aanwijzingen dat een deel van de ouderen die op basis van klinische symptomen gediagnosticeerd worden met griep, in werkelijkheid te maken hebben met een RSV infectie. Hierover is vooralsnog onvoldoende bekend om het nut van vaccinatie van ouderen te kunnen beoordelen. Nader onderzoek naar de incidentie en de ziektelast van RSV-infecties bij zowel kinderen als ouderen lijkt dan ook noodzakelijk. Vaccinatie tegen pneumokokken (5-), hepatitis A en B, en Varicella zoster, levert een redelijk grote gezondheidswinst op. Voor rotavirus is de spreiding in de getallen vrij groot. Het is dan ook onduidelijk of de te behalen gezondheidswinst klein of redelijk is. De te behalen gezondheidswinst is klein voor herpes genitalis.

Tenslotte blijkt uit tabel 4.1 dat vaccinatie tegen tuberculose mogelijk belangrijker is dan werd verondersteld. Bepaald moet worden welke acties op langere termijn nodig zijn in verband met mogelijke vaccinatie tegen tuberculose. Tuberculose wordt in deze notitie verder niet besproken.

4.2 Resultaten van het literatuuronderzoek naar de kosteneffectiviteit

In tabel 4.2 en 4.3 staan voor de bestudeerde vaccins de resultaten van het literatuuronderzoek naar de kosteneffectiviteit van vaccinatie weergegeven. In bijlage 4 is per vaccin uitgebreider informatie opgenomen. In deze paragraaf wordt volstaan met de presentatie van de resultaten. Enige voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de resultaten van internationale studies voor Nederlandse besluitvorming. In bijlage 7 staat beschreven hoe het literatuuronderzoek is uitgevoerd. Daarnaast wordt ingegaan op de mate van bruikbaarheid van de gegevens. Veel resultaten van de literatuurstudie zijn afkomstig uit het rapport van de IOM (45). De relevantie van die gegevens voor de Nederlandse situatie wordt dan ook nog apart belicht in bijlage 8.

Tabel 4.2: Kosteneffectiviteit van beschikbare vaccins

Vaccin tegen:	Doelgroep	Kosteneffectiviteit			
		Internationaal		Nationaal (NL)	
		Directe Kosten	Totale Kosten	Directe kosten	Totale kosten
		Categorieën ¹		Categorieën ¹ [EUR / gewonnen levensjaar]	
Hepatitis A	Reizigers naar hoog-endemische gebieden	-	-	-	-
Hepatitis B	Jonge kinderen	2-4 (85)	2-3 (85)	3 [24.300-71.200] ² (84)	-
Influenza virus (geregistreerd vaccin)	Personen van 65+	1-2 (61, 64, 65)	1	2 1.900 ³ (68)	-
Rotavirus	Jonge kinderen	2 (79) III (45)	1-2 (75, 77, 79)	-	-
Pneumokokken (23-valent)	Personen van 65+	1 (29, 41, 74)	-	2/3 800 ⁴ (7) 10.100 ⁵ (69)	-
Varicella zoster	Jonge kinderen	1-2 (8, 19, 43, 52)	1 (8, 23, 43, 52)	-	-

¹ 1 kostenbesparend

2 zeer gunstig - kost minder dan 10.000 EUR / gewonnen levensjaar

3 gunstig - kost 10.000 - 100.000 EUR / gewonnen levensjaar

III gunstig - kost 10.000 - 100.000 EUR / gewonnen QALY

4 niet zo gunstig - kost meer dan 100.000 EUR / gewonnen levensjaar

² Toekomstige kosten en levensjaren zijn gediscoteerd met 4%; referentiejaar voor de kosten is 1998.

³ Deze groep komt in aanmerking voor vaccinatie in Nederland, maar niet in het kader van het RVP.

⁴ Toekomstige kosten en levensjaren zijn gediscoteerd met 5% per jaar. De kosten (oorspronkelijk in 1995 Hfl) zijn geïnfleerd voor 1998 met gebruikmaking van OECD-GDP prijsindexen en vervolgens omgezet in EUR conform een OECD database (OECD Health Data 1999).

⁵ Toekomstige kosten en levensjaren zijn gediscoteerd met 4% per jaar. De kosten (oorspronkelijk in 1995 Hfl) zijn geïnfleerd voor 1998 met gebruikmaking van OECD-GDP prijsindexen en vervolgens omgezet in EUR conform een OECD database (OECD Health Data 1999).

Aangezien passieve immunisatie tegen hepatitis A in de meeste gevallen kosteneffectiever lijkt dan actieve immunisatie is geen categorie toegekend. Actieve immunisatie is economisch alleen aantrekkelijker wanneer personen binnen een periode van 10 jaar meerdere keren (of langer dan een half jaar) naar hoog-endemische gebieden gaan (5, 24, 27, 78). Dit is relevant voor specifieke doelgroepen die momenteel in Nederland ook gevaccineerd worden, al is het niet in het kader van het RVP. De grote variatie in de kosteneffectiviteitsratio van hepatitis B wordt veroorzaakt door de grote verschillen in de hoogst en laagst mogelijke incidentie van hepatitis B in Nederland (84). De KER voor influenzavaccinatie bij ouderen is gunstig. Er zijn aanwijzingen dat een deel van de ouderen die op basis van klinische symptomen gediagnosticeerd worden met griep, in werkelijkheid te maken hebben met een RSV infectie. Hierover is echter nog te weinig bekend om iets te kunnen zeggen over de kosteneffectiviteit van vaccinatie van ouderen tegen RSV. De KER voor vaccinatie van zuigelingen tegen rotavirus varieert van zeer gunstig tot gunstig. De KER's voor pneumokokkenvaccinatie van ouderen (65), blijken, net als de KER's voor vaccinatie van jonge kinderen tegen Varicella zoster kostenbesparend tot zeer gunstig.

Tabel 4.3: Kosteneffectiviteit van vaccins die waarschijnlijk voor 2010 beschikbaar zijn.

Vaccin tegen:	Doelgroep	Kosteneffectiviteit			
		Internationaal		Nationaal (NL)	
		Directe Kosten	Totale Kosten	Directe kosten EUR/DALY	Totale kosten EUR/DALY
		Categorieën ¹		Categorieën ¹ [EUR/QALY]	
Herpes simplex virus Type 1 en 2	Personen van 12 jaar	II (45)	-	-	-
Humaan papilloma virus	Personen van 12 jaar	II (45)	-	-	-
Influenza virus (nieuwe generatie)	De hele populatie iedere 5 jaar of 20% van de populatie ieder jaar	I (45)	-	-	-
Meningokokken B/C	Zuigelingen en peuters	-	-	III [11.400] ² (11)	III [11.400] ² (11)
Meningokokken B	Zuigelingen en peuters	IV(45)	-	-	-
Respiratoir syncytieel virus	Zuigelingen en peuters Meisjes van 12 jaar	II (45)	-	-	-
Pneumokokken (geconjugerd)	Zuigelingen en peuters	-	-	III [38.400] ² (11)	III [38.300] ² (11)
Pneumokokken (geconjugerd)	Zuigelingen, peuters en ouderen (65)	I (45)	-	-	-

¹I kostenbesparend

II zeer gunstig - kost minder dan 10.000 EUR/ gewonnen QALY

III gunstig - kost 10.000 - 100.000 EUR/ gewonnen QALY

IV niet zo gunstig - kost meer dan 100.000 EUR/ gewonnen QALY
tussen ronde haakjes: literatuurreferenties

² Kosten en gezondheidseffecten zijn gedisconteerd met 4% per jaar (referentiejaar kosten is 1998)

Dit zijn voorlopige nog niet gepubliceerde resultaten van een RIVM-onderzoek.

Alleen voor meningokokken- en pneumokokkenvaccinatie van zuigelingen en peuters waren Nederlandse studies beschikbaar. Vaccinatie tegen meningokokken B/C blijkt kosteneffectiever te zijn dan de pneumokokkenvaccinatie (11). Over de kosteneffectiviteit van meningokokken C vaccinatie waren geen bruikbare gegevens beschikbaar. De verwachting is echter dat vaccinatie met het monovalente meningokokken C vaccin veel minder kosteneffectief zal zijn dan vaccinatie tegen meningokokken B/C, omdat slechts 15% van de meningokokkeninfecties in Nederland door meningokokken C wordt veroorzaakt en 85% door meningokokken B (63, 66). De kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie van zuigelingen en peuters is waarschijnlijk in werkelijkheid gunstiger, aangezien de mogelijke effecten van vaccinatie op het voorkomen van otitis media niet verwerkt zijn in de KEA. Volgens het IOM is vaccinatie van zowel zuigelingen, peuters, als ouderen (65) met pneumokokkenconjugaatvaccins kostenbesparend.

Vaccinatie van 12-jarigen tegen herpes simplex type 1 en 2, en tegen humaan papilloma virus is zeer gunstig volgens het IOM rapport (45) evenals vaccinatie van zuigelingen, peuters en meisjes van 12 jaar tegen RSV. De IOM gegevens over vaccinatie tegen RSV zijn minder geschikt voor deze notitie, omdat uitgegaan is van vaccinatie van 12 jarigen om RSV infecties bij zuigelingen te voorkomen middels maternale immuniteit. Hiervoor is echter een vaccin nodig dat langdurige bescherming biedt en een dergelijk vaccin wordt niet binnen 10 jaar verwacht. Het vaccin dat naar verwachting wel binnen 10 jaar beschikbaar is, is alleen geschikt voor vaccinatie van zuigelingen en peuters. Dit zal ongetwijfeld van invloed zijn op de KER. Het IOM-resultaat is echter, bij gebrek aan betere informatie, toch gebruikt.

Vaccinatie van de gehele bevolking tegen influenza is volgens het IOM rapport kostenbesparend (45). Het IOM heeft de kosteneffectiviteit bekeken van een (te verwachten) nieuw generatie vaccin dat maar eens in de 5 jaar hoeft te worden toegediend. Er waren echter geen studies in Nederland uitgevoerd die deze mogelijkheid bestudeerden. Ook is het niet zeker dat binnen 10 jaar een dergelijk vaccin, dat voldoende bestand is tegen antigene drift, beschikbaar is. De ontwikkeling van dergelijke vaccins dient dan ook gevolgd te worden en wanneer het vaccin beschikbaar komt zullen additionele studies noodzakelijk zijn om de kosteneffectiviteit en wenselijkheid van invoering voor de hele bevolking te bepalen.

4.3 Zijn de vaccins geschikt voor het RVP2010?

In tabel 4.4 zijn de vaccins in een matrix ingedeeld naar kosteneffectiviteit en voorkombare ziektelast. De gunstigste situatie is rechtsboven, de ongunstigste linksonder. Om te beoordelen of vaccins zeer-, mogelijk- of minder geschikt zijn voor opname in het RVP is een (in zekere zin willekeurige) scheidslijn aangebracht. Vaccins die minder dan 300 DALY's kunnen voorkomen (of meer dan 100.000 EUR per QALY of gewonnen levensjaar kosten) zijn als minder geschikt beoordeeld. Vaccins die 3.000-10.000 DALY's kunnen voorkomen (of kostenbesparend zijn) zijn als zeer geschikt beoordeeld. Alle overige combinaties zijn als mogelijk geschikt voor het RVP aangemerkt.

Tabel 4.4: Indeling van de vaccins naar kosteneffectiviteit en voorkombare ziektelast.

Kostenbesparend	Voorkombare ziektelast (DALY)			
	100-300	300-1.000	1.000-3.000	3.000-10.000
<10.000 EUR per gewonnen QALY / levensjaar	Herpes genitalis 12 (Rotavirus 5-)	Varicella zoster 5- (Rotavirus 5-)	RSV 5- Pneumokokken 65	HPV 12 Influenza 65+
10.000-100.000 EUR per gewonnen QALY / levensjaar	(Rotavirus 5-)	Pneumokokken 5- Hepatitis B 12 (Rotavirus 5-)	Meningokokken 5-	
>100.000 EUR per gewonnen QALY / levensjaar				

Achter de vaccins staat de leeftijd van de groep die gevaccineerd wordt (jonger of gelijk aan 5 jaar (5-); 12 jaar (12); 65 jaar en ouder (65+)).

Uit tabel 4.4 volgt dat vaccinaties van 12 jarigen tegen HPV en van 65-plussers tegen influenza zeer geschikt zijn voor toepassing in het kader van het RVP2010. Vaccinaties tegen pneumokokken (zuigelingen en peuters, en ouderen 65⁴), en tegen meningokokken B/C, Varicella zoster, hepatitis B en RSV (zuigelingen en peuters) zijn mogelijk geschikt voor toepassing in het RVP. Zoals gesteld in de vorige paragraaf zijn de IOM gegevens over vaccinatie tegen RSV minder geschikt voor deze notitie, omdat uitgegaan is van een vaccin dat nog niet binnen 10 jaar beschikbaar is en dat gebruikt kan worden voor vaccinatie van zuigelingen, peuters en 12 jarige meisjes. De gegevens zijn toch gebruikt bij gebrek aan betere informatie. Bij de berekening van de DALY's is uitgegaan van een vaccin dat naar verwachting wel binnen 10 jaar beschikbaar is, maar alleen gebruikt kan worden voor vaccinatie van zuigelingen en peuters. Onduidelijk is of een dergelijk vaccin kosteneffectiever zou zijn dan het door het IOM veronderstelde vaccin. Dit moet blijken uit toekomstige KEA's. Vaccinatie tegen rotavirus lijkt minder geschikt voor opname in het RVP2010, maar de gegevens (zowel over de voorkombare ziektelast als over de

⁴ Het betreft hier overigens twee verschillende soorten vaccins. Geconjugeerd vaccin voor kleine kinderen en multivalent ongeconjugeerd vaccin voor ouderen.

kosteneffectiviteit) vertonen een dermate grote spreiding, dat voor een conclusie nader onderzoek vereist is.

Vaccinatie tegen herpes genitalis⁵ (12 jarigen) lijkt niet geschikt voor opname in het RVP2010. Zowel het vaccin tegen hepatitis A als het vaccin tegen hepatitis B is geschikt voor vaccinatie van specifieke doelgroepen (buiten het RVP om).

4.4 Mogelijke samenstelling van het RVP in 2010

De vaccins die zeer geschikt of mogelijk geschikt zijn, zijn in een vaccinatieschema geplaatst voor een mogelijk RVP voor 2010 (zie tabel 4.5). Uitgangspunten daarbij waren, dat nieuwe vaccinaties niet ten koste mogen gaan van reeds bestaande vaccinaties en dat per vaccinatiesessie maximaal twee injecties gegeven worden.

Tabel 4.5 : Mogelijke samenstelling van het RVP in 2010.

Leeftijd	Injectie 1	Injectie 2	Oraal/nasaal
2 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin. ¹	Meningokok-pneumokok combin.	RSV (nasaal)
3 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin.	Meningokok-pneumokok combin.	
4 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin.	Meningokok-pneumokok combin.	RSV (nasaal)
11 maanden	D(a)KT(P)-Hib combin.	Meningokok-pneumokok combin.	RSV (nasaal)
14 maanden	BMR	(Varicella zoster) ²	
4 jaar	DT(a)K(P)		
9 jaar	DT(P)	BMR	
10-12 jaar	Hep B	HPV	
65 +		Pneumokok-23 valent	Influenza (nasaal)

¹De a voor kinkhoest is tussen haken geplaatst aangezien nog onduidelijk is of in 2010 antigene variatie een verbeterde kinkhoestvaccincomponent vereist en of deze verbeterde component acellulair of cellulair zou moeten zijn. Polio is tussen haken geplaatst omdat polio-eradicatie waarschijnlijk een feit is over 10 jaar.

²Nadere analyse van de ernst van waterpokken en van de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen Varicella zoster moet uitwijzen of vaccinatie gewenst is.

Uit tabel 4.5 blijkt dat het mogelijke vaccinatieprogramma in 2010 intensiever zal zijn dan nu het geval is, met name voor kinderen onder het jaar en rond de 12 jaar. Wanneer besloten wordt een pneumokokken-meningokokken combinatie in te voeren, dan zal Hib hiermee of met D(a)KTP gecombineerd moeten worden om het aantal injecties tot twee te kunnen beperken. Invoering van een combinatie met D(a)KTP heeft vooralsnog de voorkeur, omdat dit een zeer gangbare combinatie is. De a vóór kinkhoest in DKTP is tussen haken geplaatst aangezien nog onduidelijk is of in 2010 antigene variatie een verbeterde kinkhoestvaccincomponent vereist en of deze verbeterde component acellulair of cellulair zou moeten zijn. Polio is tussen haken geplaatst omdat polio-eradicatie waarschijnlijk een feit is over 10 jaar. Echter, afhankelijk van het afbouwplan zullen dan misschien bepaalde vaccinaties tegen polio nog een tijd gehandhaafd worden. Een hepatitis B vaccinatie en een HPV vaccinatie zijn geschikt voor vaccinatie van personen tussen de 10 en 12 jaar. Hepatitis B en HPV zullen beide boostervaccinaties vereisen. Omdat het HPV-vaccin nog niet ontwikkeld is, kan over de intervallen nog geen zekerheid worden gegeven. Hepatitis B zou, om logistieke en om kostentechnische redenen ook goed in een combinatie DKTP-Hib-HepB opgenomen kunnen worden.

⁵ Voor de KEA is gekeken naar Herpes simplex type 1 en 2, terwijl voor de DALY berekening alleen naar type 2 is gekeken. De verwachting is dat de KER voor vaccinatie tegen type 1 en 2 niet bijzonder verschilt van de KER van vaccinatie tegen alleen type 2 (herpes genitalis). Dit omdat noch de kosten van vaccinatie, noch de uitgaven voor de zorg die bespaard worden erg zullen verschillen.

De samenstelling van het RVP2010 is gebaseerd op de verwachting dat een RSV-vaccin, geproduceerd met behulp van recombinant DNA technieken (infectieuze kloon), binnen 10 jaar beschikbaar is en nasaal kan worden toegediend. Een tweede verwachting is dat er tegen die tijd een koude geadapteerd influenza A/B vaccin beschikbaar is dat eveneens nasaal kan worden toegediend.

Opname van Varicella zoster in het huidige vaccinatieschema is technisch geen probleem. De redelijke omvang van de ziektelast die voorkomen kan worden en de relatief gunstige KEA maken dit vaccin op het eerste gezicht aantrekkelijk. Momenteel maakt iedereen in Nederland een waterpokkeninfectie door op jonge leeftijd. De heersende opvatting is dat dit niet gevaarlijk is en de kans op blijvend letsel verwaarloosbaar klein is. Dit zou een reden kunnen zijn om vaccinatie tegen waterpokken niet in het RVP op te nemen. Daarom staat waterpokken ook tussen haken geplaatst. Deze mening over de ernst van een waterpokkeninfectie op jonge leeftijd is echter vooral gebaseerd op het ontbreken van gegevens over complicaties en mortaliteit. Eind 2000 komen dergelijke gegevens beschikbaar en kan een betere uitspraak gedaan worden over de ernst van de aandoening.

4.5 Conclusie

- Zie tabel 4.5 voor de samenstelling van een mogelijk RVP2010.
- Vaccins tegen meningokokken C (monovalent vaccin), hepatitis A en herpes genitalis zijn minder geschikt voor opname in het RVP2010.
- Het vaccin tegen rotavirus lijkt minder geschikt voor opname in het RVP2010. Nader epidemiologisch onderzoek en een Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyse zouden hierover meer duidelijkheid moeten geven.
- Vaccins tegen hepatitis A en hepatitis B zijn beide geschikt voor vaccinatie van specifieke doelgroepen conform het huidige beleid. Toepassing van hepatitis B in het RVP2010 wordt financieel aantrekkelijker als de prijs van het hepatitis B vaccin daalt eind 2002. Hepatitis B zou, om logistieke en om kostentechnische redenen ook goed in een combinatie DKTP-Hib-HepB opgenomen kunnen worden.
- Er zijn te weinig gegevens om te kunnen beoordelen of het influenza vaccin (vaccinatie van de gehele bevolking) en het RSV vaccin (ouderen) geschikt zijn voor opname in het RVP2010. Dit geldt ook voor pneumokkenvaccinatie van ouderen.

4.6 Aanbevelingen

De volgende acties moeten ondernomen worden:

- Onderzoek naar de incidentie en ziektelast van RSV-infecties bij ouderen. Aanvullend onderzoek naar de ziektelast van RSV-infecties bij kinderen en KEA's uitvoeren voor RSV-vaccinatie (ouderen en kinderen). Volgen van de ontwikkeling van RSV-vaccins en de consequenties hiervan bepalen voor de inpasbaarheid in het RVP.
- Nagaan of verder onderzoek naar de incidentie van pneumokokkeninfecties (pneumoniën, en invasieve infecties) en de ziektelast bij ouderen nodig is. Bepalen wat het effect van vaccinatie met het pneumokkenvaccin, naast de reeds lopende vaccinatie tegen influenza, is bij ouderen. Op grond hiervan beslissen over de invoering van de vaccinatie.
- Analyse van de NIVEL-gegevens over waterpokken en bepaling van de kosteneffectiviteit en voorkombare ziektelast door Varicella zoster vaccinatie van kinderen.
- Volgen van de ontwikkeling van influenza A/B vaccins. Het betreft zowel de ontwikkeling van koude geadapteerde vaccins die nasaal kunnen worden toegediend (verwacht binnen 10 jaar) als de ontwikkeling van recombinant DNA influenza A/B

vaccins (verwacht over meer dan 10 jaar). Dit laatste vaccin zal mogelijk immuniteit kunnen opwekken die onafhankelijk is van antigene drift en maar eens in de 5 jaar toegediend hoeven worden. In dat geval is het mogelijk geschikt voor vaccinatie van de gehele bevolking (zie ook bijlage 4) (45). Wanneer er aanwijzingen zijn dat een dergelijk vaccin beschikbaar komt, dan zou de kosteneffectiviteit van vaccinatie van de gehele bevolking in Nederland bestudeerd kunnen worden.

- Kosteneffectiviteitsanalyses uitvoeren voor vaccinatie met een pneumokokken-meningokokken combinatievaccin.
- Kosteneffectiviteitsanalyse uitvoeren voor HPV-vaccinatie van 12 jarigen, de ontwikkeling van vaccins tegen HPV volgen, en de consequenties hiervan bepalen voor de inpasbaarheid in het RVP.
- Kosteneffectiviteitsanalyses uitvoeren voor hepatitis B-vaccinatie, uitgaande van een lagere vaccinprijs, voor toediening op 12-jarige leeftijd en als onderdeel van een DKTP-Hib-HepB combinatie.
- Kosteneffectiviteitsanalyses uitvoeren voor rotavirus- en herpes genitalis vaccinatie.
- Bepalen welke acties op langere termijn nodig zijn in verband met mogelijke vaccinatie tegen tuberculose. Deze ziekte is verder in deze notitie niet besproken (zie tabel 1.1), maar komt toch (uit tabel 4.1) als belangrijk naar voren.
- Onderzoek naar de ziektelast die voorkomen kan worden door rotavirusvaccinatie en uitvoering van een kosteneffectiviteitsanalyse.

5. Vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling

5.1 Algemene informatie over de vaccins

De vaccins die zich in een vroeg stadium van ontwikkeling bevinden, kunnen ziekte voorkomen veroorzaakt door *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, hepatitis C virus en een tweetal verwekkers van seksueel overdraagbare aandoeningen (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*). Mogelijk komt overigens in de komende twintig jaar ook een vaccin tegen HIV beschikbaar; daar wordt verder niet op in gegaan.

Het is onzeker of al deze vaccins uiteindelijk ook op de markt terecht zullen komen. Ten eerste zijn er mogelijke ontwikkelingsproblemen, aangezien de ontwikkeling van al deze vaccins gecompliceerd is. De ontwikkeling van vaccins tegen *Helicobacter pylori*, *Chlamydia trachomatis* en cytomegalovirus verloopt redelijk voorspoedig, te oordelen aan de klinische trials die lopen met deze vaccins. De ontwikkeling van vaccins tegen hepatitis C, *Neisseria gonorrhoeae* en HIV is om verschillende redenen bijzonder complex. Genitale infecties met *Neisseria gonorrhoeae* induceren nauwelijks een antilichaamrespons (39). Dit bemoeilijkt vaccinontwikkeling. Het hepatitis C virus is niet kweekbaar en muteert zeer snel, mogelijk resulterend in antigene variatie, wat de ontwikkeling van een vaccin enorm bemoeilijkt (16).

Ten tweede kan het zijn dat alternatieven voor vaccinatie, zoals een betere screening en behandeling, uiteindelijk de voorkeur verdienen. In het geval van *H. pylori* is de verwachting dat eerst (binnen 10 jaar) een therapeutisch vaccin beschikbaar zal komen. Afhankelijk van de resultaten die hiermee behaald worden, zal de behoefte aan een preventief vaccin misschien afnemen, waardoor ook de interesse in de ontwikkeling van een dergelijk vaccin zal afnemen.

Tenslotte zijn er nog een aantal praktische aspecten die in de toekomst van invloed zullen zijn op de bruikbaarheid van nieuwe vaccins voor het RVP. De wenselijkheid van vaccinatie tegen seksueel overdraagbare aandoeningen zoals *Chlamydia* en gonorroe moet beoordeeld worden (zie §6.2.1 voor additionele informatie). Wanneer het RVP2010 werkelijkheid wordt, dan betekent dit een intensief vaccinatieprogramma. Er is nauwelijks plaats voor additionele injecties, waardoor het belang van combinatievaccins en alternatieve toedieningsvormen zal toenemen. Onderstaand worden deze twee onderwerpen verder uitgewerkt.

5.2 Het belang van combinatievaccins

Zowel in de periode voor 2010 als daarna blijven een goede acceptatie van het vaccinatieprogramma en lage implementatiekosten van groot belang. Daarom staat het gebruik van combinatievaccins hoog op de prioriteitenlijst. Combinatievaccins beperken namelijk het aantal injecties en daarmee reduceren ze naar verwachting ook de kosten van vaccinatie. Naarmate meer componenten aan het RVP zullen worden toegevoegd zal het maken van de juiste combinaties -of alternatieven hiervoor- belangrijker worden. Als regel wordt tot nu toe een maximum van 2 injecties per sessie aangehouden. Mogelijk kan dit naar 3 worden opgevoerd. Ouders blijken over het algemeen minder problemen met meerdere injecties te hebben dan personen uit de gezondheidszorg (37, 86). Dit heeft echter niet de voorkeur.

Het maken van combinatievaccins is gecompliceerd en vereist (kostbaar) aanvullend onderzoek op een aantal belangrijke terreinen. De veiligheid van het mengsel moet opnieuw worden vastgesteld. Daarnaast moet de interactie van de gebruikte componenten onderling en met het gebruikte adjuvans worden onderzocht. Vaak zijn voor de afzonderlijke vaccins

verschillende adjuvantia gebruikt, terwijl voor het combinatievaccin slechts één adjuvans gebruikt kan worden. Via veldonderzoek moet worden bepaald of er geen onaanvaardbare interferentie is tussen de verschillende componenten, die er toe leidt dat de immunrespons tegen één of meer vaccincomponenten onder het kritische niveau daalt. Voor de registratie van nieuwe combinatievaccins is met name het immunogeniciteitsonderzoek bij de mens van belang.

Veel combinatievaccins sluiten elkaar uit doordat zij elkaar gedeeltelijk overlappen in samenstelling. Dit betekent dat het vaak niet mogelijk is om de (kwalitatief beste) vaccins van verschillende fabrikanten samen toe te dienen. Bij de planning van de uitbreiding van het RVP dient hiermee rekening te worden gehouden (2, 71).

5.3 Nieuwe toedieningsvormen van vaccins

Gezien de kosten en problemen verbonden aan het ontwikkelen van combinatievaccins ligt het voor de hand meer aandacht aan alternatieven te besteden. De minst ingrijpende benadering is een overgang naar het gebruik van voorgevulde injectiespuiten met meerdere compartimenten waarmee meerdere vaccins tegelijkertijd toegediend kunnen worden. Hierdoor is de ontwikkeling van combinatievaccins niet nodig. Er is nog wel veldonderzoek naar de veiligheid en mogelijke interferentie van de verschillende vaccin(componenten) noodzakelijk.

Ook is er de mogelijkheid van naaldvrije injectiesystemen (“jet-injector”) waarmee in het verleden al veel ervaring is opgedaan. Door optredende besmettingen (hepatitis B en HIV) is de belangstelling gedaald, maar nu vindt er weer een opleving plaats, omdat “jet injectors” voor éénmalig gebruik zijn ontwikkeld. Te denken valt ook aan orale of nasale (vooral belangrijk voor vaccins tegen respiratoire aandoeningen) toediening. Afgezien van het feit dat de ontwikkeling van dergelijke vaccins waarschijnlijk goedkoper is, zal introductie van de “vaccinatie” eenvoudiger zijn en naar verwachting makkelijker geaccepteerd worden door de bevolking dan bijvoorbeeld additionele injecties. Wanneer het aantal vaccins verder toeneemt moet misschien ook gedacht worden aan toediening van meerdere nasale vaccins, orale vaccins of een combinatie daarvan.

Ook is transdermale vaccinatie een mogelijkheid. Gebleken is dat het in proefdieren mogelijk is via de naakte intacte huid een goede antilichaamrespons op te wekken tegen een aantal antigenen (34-36). Dit preklinisch onderzoek wordt uitgebreid met onderzoek bij de mens door het hiervoor opgerichte bedrijf Iomai.

5.4 Conclusie en aanbevelingen

De komende periode moeten de ontwikkelingen met betrekking tot de hier besproken vaccins systematisch gevolgd worden. De wenselijkheid van strategische samenwerkingsverbanden moet onderzocht worden. Daarnaast valt het te overwegen activiteiten te ondernemen op het gebied van nieuwe toedieningsvormen, omdat toegang hiertoe van belangrijk strategisch belang lijkt te worden.

6. Continuering van een succesvol RVP

Voor de effectiviteit van het RVP is naast kwalitatief goede vaccins ook een hoge vaccinatiegraad van essentieel belang. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op factoren die de vaccinatiegraad beïnvloeden, zoals het vertrouwen van de bevolking in het RVP en bijwerkingen. Handhaving van die vaccinatiegraad is ook een factor van betekenis bij besluitvorming over uitbreiding van het RVP met nieuwe vaccins. Het vertrouwen van de bevolking in deze nieuwe componenten moet gewekt (kunnen) worden en er moeten mogelijkheden zijn om eventuele nieuwe doelgroepen te bereiken. Dit is met name voor seksueel overdraagbare aandoeningen een punt van aandacht. Tot slot wordt aandacht besteedt aan internationale invloeden (met name op het terrein van regelgeving) die van invloed zijn op de samenstelling en de uitvoering van het RVP.

6.1 Vaccinatiegraad

Een hoge vaccinatiegraad is van wezenlijk belang voor een succesvol nationaal vaccinatieprogramma en hangt nauw samen met zowel functionerende uitvoeringsorganisaties als een participerende bevolking. Tot nu toe is de vaccinatiegraad in Nederland hoog. Uit het laatste overzicht blijkt dat landelijk gezien 95% de vier DKTP en Hib vaccinaties heeft ontvangen en 96% de twee BMR vaccinaties (44). De laatste jaren is de vaccinatiegraad vrijwel gelijk gebleven.

Toch is er wel enige zorg over gemeenten die een vaccinatiegraad hebben die onder de WHO norm ligt (9 voor DKTP en 42 voor BMR). Dit het gevolg van enerzijds principiële weigering van ouders (voornamelijk religieus bezwaarden en antroposofen) om hun kinderen te laten vaccineren (32). Anderzijds gaat het om vaccinatie van moeilijk te bereiken groepen, met name allochtone bevolkingsgroepen in grote steden (22). Maatregelen gericht op het opheffen van taalbarrières en sociale barrières en contacten met sleutelfiguren uit de groep van religieus bezwaarden zijn aanbevolen (32) en worden in praktijk gebracht.

Ook de komende jaren dient het vertrouwen in het RVP groot te blijven. Voorbeelden uit het buitenland tonen aan dat langzame erosie van vertrouwen, zoals in het geval van kinkhoest in een aantal landen, zeer ernstige gevolgen kan hebben. Zo steeg in Zweden de incidentie van kinkhoest om deze reden aanzienlijk (tot een niveau meer dan 100 maal hoger dan in het buurland Noorwegen) (30). Anti-vaccinatie groepen kunnen ook het vertrouwen van de bevolking in vaccinatieprogramma's schaden (30). Vooral wanneer tegenstanders van vaccinatie herkenbaar zijn (geweest) in de wetenschap of de geneeskunde kunnen ze veel onrust veroorzaken, die zich in de nieuwsmedia in een moeilijk te controleren richting kan ontwikkelen. Bijwerkingen van vaccins vormen in dergelijke discussies vaak een belangrijke component (zie ook hieronder).

Het huidige systeem voor het onderzoek van de vaccinatiegraad is ongeschikt om tijdig een verminderde acceptatie aan te tonen. Ook de tijdigheid van vaccinaties kan onvoldoende sensitief worden onderzocht. Wel is er een rappelsysteem voor kinderen waarvan vaccinatiekaarten te laat op de entadministraties binnenkomen.

6.1.1 Bijwerkingen

Vaccins zijn als oorzaak genoemd van vele aandoeningen, maar vrijwel alle correlaties zijn, na onderzoek, onjuist gebleken (12, 47, 67, 82). Niet alleen bewijzen van feitelijke bijwerkingen, maar ook angst voor vermeende bijwerkingen kunnen het vertrouwen in het RVP ernstig aantasten. Risico's van bijwerkingen worden door het publiek afgewogen tegen de mogelijke ernst van de ziekte, die echter onderschat wordt sinds vaccinatie die effectief

heeft gereduceerd. Naast minimalisatie van de bijwerkingen van vaccins zijn dan ook zowel het verstrekken van de juiste feiten over bijwerkingen, als het op een juiste wijze communiceren over die bijwerkingen van belang (6).

Op dit moment vraagt een mogelijke relatie tussen vaccinatie en diabetes de aandacht (15, 33). Ook een link met allergieën, waaronder astma, wordt regelmatig gelegd (73). Veelal worden deze verdenkingen ingebed in de “hygiëne hypothesis” (Give us this day our daily germs), waarbij men ervan uit gaat dat het doormaken van de normale ziekteverwekkende infectie gunstige effecten heeft op het immuunsysteem (1, 72). De wetenschappelijke onderbouwing van deze hypothese is zwak. De ontwikkelingen dienen dan ook gevolgd te worden. Immuniteit gemedieerd door T-helper 2 (Th2)-cellen speelt een rol bij het ontstaan van atopie. Wetenschappelijk gezien is er enige grond om aan te nemen dat vaccins de balans tussen Th1- en Th2-cellen in de richting van de laatste kunnen laten doorslaan. Dit zou het ontstaan van allergieën kunnen bevorderen. Anderzijds kan de causaliteit net andersom liggen. Kinderen met atopie reageerden beduidend slechter op tetanus toxoïd (70). Onderzoek naar de maturatie van het immuunsysteem, inclusief de Th1-Th2-balans, en naar de rol van adjuvantia bij de inductie van relevante T-cel responsen, zou hier verder licht op kunnen werpen. Onderzoek naar de maturatie van het immuunsysteem is door het RIVM, in samenwerking met universitaire groepen, opgestart.

Monitoring van de ontwikkelingen op het terrein van bijwerkingen is, gelet op het bovenstaande belangrijk. Een surveillancesysteem waaruit de benodigde informatie over bijwerkingen van vaccinatie kan worden gehaald dient dan ook optimaal te functioneren. Een dergelijk surveillancesysteem bestaat momenteel alleen maar in Nederland, de Verenigde Staten, Canada en Australië (9). Het systeem in Nederland functioneert goed, wordt ook internationaal gewaardeerd (58, 81), maar heeft enige achterstand. Verdere verbetering en stroomlijning lijken wenselijk, met name ook in de afbakening van taken tussen het CBG en het RIVM.

Internationale samenwerking om de kennis over de veiligheid en kwaliteit van vaccins te optimaliseren is wenselijk. Dit kan goed door aansluiting te zoeken bij het “Cochrane Vaccine Field”. Dit is een internationaal netwerk dat beoogt “evidence-based vaccinology” te propageren. Gegevens over veiligheid van vaccins, de kwaliteit van vaccins en de kosteneffectiviteit van vaccinatie (46, 48, 49) worden verzameld en kunnen gebruikt worden in Nederland voor de keuze van vaccins.

6.2 Nieuwe vaccins en nieuwe doelgroepen

Immunisatie van zuigelingen en peuters is succesvol doordat de ouders participeren en vertrouwen hebben in het huidige vaccinatieprogramma. Dit vertrouwen en de bereidheid om te participeren zijn niet vanzelfsprekend aanwezig wanneer nieuwe vaccins geïntroduceerd worden en/of wanneer nieuwe doelgroepen (kinderen van 10-12 jaar, volwassenen en ouderen) benaderd gaan worden. Met uitzondering van vaccinatieprogramma's voor ouderen is er tot nu toe weinig systematisch onderzoek gedaan naar het ontwerpen van routine vaccinatieprogramma's voor andere bevolkingsgroepen dan kleine kinderen. Zoals aangegeven zijn veel vaccins die momenteel in (een vergevorderd stadium van) ontwikkeling zijn, belangrijk voor jeugd rond de leeftijd van 12 jaar. Over het bereik van vaccinatie van deze groep is echter nog nauwelijks iets bekend. Bij de berekening van de ziektelast die kan worden voorkomen is uitgegaan van een vaccinatiegraad die vergelijkbaar is met die van het huidige RVP. Dit is mogelijk niet haalbaar.

Onderzoek naar de mogelijkheden voor implementatie van een uitgebreid RVP en de invoering ervan zal dan ook naar verwachting een enorme extra inspanning vereisen. Deze

aspecten zijn van belang voor de uiteindelijke besluitvorming over de samenstelling van het RVP van de toekomst.

6.2.1 Vaccinatie tegen seksueel overdraagbare aandoeningen

Aandoeningen als humaan papilloma virus, hepatitis B, en herpes simplex virus type 2 worden een probleem vanaf het begin van de pubertijd. Vaccinatie tegen deze aandoeningen in het kader van het RVP2010 lijkt dan ook wenselijk rond 12-jarige leeftijd. Er zijn een aantal aspecten, naast epidemiologische en gezondheidseconomische, die van belang zijn voor besluitvorming over eventuele invoering van dergelijke vaccinaties. Ten eerste vereist vaccinatie van betrokken partijen in de maatschappij (ouders, aanbieders van zorg etc.) dat zij het feit accepteren dat jongeren vanaf het begin van de pubertijd potentieel seksueel actief zijn. Ten tweede zou vaccinatie tegen SOA ten onrechte de indruk kunnen wekken dat veilig vrijen overbodig is geworden. Het verdient dan ook aanbeveling deze en mogelijk nog andere ethische/maatschappelijke aspecten van vaccinatie tegen SOA tijdig te bestuderen. Met name ook omdat in de toekomst nog meer vaccins uit deze categorie (gonorroe, chlamydia en HIV) verwacht worden.

6.3 Internationale invloeden

Internationale regelgeving en afspraken kunnen van invloed zijn op het RVP. Zo heeft harmonisatie van regelgeving binnen de Europese Unie gevolgen voor de eisen die aan de productie en registratie van vaccins gesteld worden. Daarmee heeft harmonisatie potentieel ook een effect op het RVP. Ook WHO adviezen kunnen verstrekkende gevolgen hebben voor het RVP. De WHO adviseert bijvoorbeeld dat per 1996 een universele vaccinatie tegen hepatitis B ingevoerd zou moeten zijn in alle geïndustrialiseerde landen. Nederland, het Verenigd Koninkrijk en enkele Scandinavische landen zijn de enigen die de hepatitis B vaccinatie nog niet hebben ingevoerd. WHO adviezen in het kader van eradicatieprogramma's (op dit moment polio) kunnen op termijn van Nederland vragen dat onder strengere (duurdere) condities vaccin geproduceerd wordt en zullen waarschijnlijk ook een beslissing over het al dan niet stoppen met poliovaccinatie beïnvloeden. Tenslotte kan ook door individuele landen druk uitgeoefend worden op Nederland om bepaalde vaccinaties in te voeren. Vanuit de VS wordt wel kritiek geleverd op het feit dat in de VS uitbraken van waterpokken optreden omdat andere landen hiertegen niet vaccineren.

Om de kwaliteit en continuïteit van de RVP vaccins te kunnen blijven garanderen dienen internationale ontwikkelingen gevolgd, geanalyseerd en waar nodig beïnvloed te worden.

6.4 Aanbevelingen

De volgende activiteiten zijn belangrijk voor handhaving en verbetering van de resultaten van het RVP:

- Verbetering van het monitoren van zowel het vertrouwen van de bevolking in het RVP als van dalingen in de vaccinatiegraad, om sneller te kunnen anticiperen op negatieve veranderingen.
- Verhoging van de participatie in het RVP van personen uit moeilijk bereikbare groepen.
- Verbetering en stroomlijning van de surveillance van bijwerkingen, en wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van bijwerkingen volgen.
- Bevordering van de internationale samenwerking op het terrein van bijwerkingen. Dit kan onder meer door aansluiting te zoeken bij het "Cochrane Vaccine Field".
- Bestudering van de mogelijkheden voor implementatie van een uitgebreid RVP wanneer vaccinatie van andere dan de huidige doelgroepen wenselijk lijkt.
- Bestudering van maatschappelijke aspecten van vaccinatie tegen SOA.

- In kaart brengen, analyseren en waar nodig beïnvloeden van internationale ontwikkelingen, die van belang zijn voor de vaccinontwikkeling, de vaccinproductie en voor het RVP als geheel.

Afkortingen

ACV	- Acellulair vaccin
Ag	- Antigen
AWBZ	- Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten
BMR	- Bof, Mazelen, Rubella
BSE	- Bovine Spongiforme Encephalopathie
BSL	- Biosafety Level
CDC	- Center for Disease Control
CRS	- Congenitaal Rubella Syndroom
CTL	- Cytotoxic T Lymphocyte
DNA	- Deoxyribonucleic Acid
DTP	- Difterie, Tetanus, Polio
DKTP	- Difterie, Kinkhoest, Tetanus, Polio
DaKTP	- Difterie, acellulair Kinkhoest, Tetanus, Polio
FHA	- Filamenteus Hemagglutinine
FIM	- Fimbriae
FDA	- Food and Drug Administration
HCV	- Hepatitis C Virus
Hib	- <i>Haemophilus influenzae</i>
HPV	- Humaan papilloma virus
HSV	- Herpes simplex virus
IGZ	- Inspectie voor de Gezondheidszorg
IPV	- Inactivated Polio Vaccine
KEA	- Kosten Effectiviteitsanalyse
KRZ	- Kwaliteits- en Registratiezaken
LCB	- Laboratorium voor Controle Biologische Producten
LPO	- Laboratorium voor Product- en Procesontwikkeling
LVO	- Laboratorium voor Veldonderzoek
LVR	- Laboratorium voor Vaccinresearch
Men-B	- Meningokokken B
NL	- Nederland
OPV	- Oral Polio Vaccine
PEA	- Provinciale Ent Administraties
RIVM	- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RSV	- Respiratoir Syncytieel Virus
RVP	- Rijksvaccinatieprogramma
SOA	- Seksueel Overdraagbare Aandoening
SVM	- Stichting tot Bevordering van de Volksgezondheid en Milieuhygiëne
Th	- T help
UNICEF	- United Nations Children's Fund
VS	- Verenigde Staten
VWS	- Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WCV	- Whole Cell Vaccine
WHO	- World Health Organization

Literatuur

1. Anonymous. *Plagued by cures*. *The Economist*, 111-112. (1997).
2. Anonymous. *Combination vaccines for childhood immunization.*, *Morb.Mortal.Wkly.Rep.* **48**:1-14 (1999).
3. Anonymous. *Recommended childhood immunization schedule*. (1999).
4. Anonymous. *Vaccination Coverage Among Adolescents 1 Year Before the Institution of a Seventh Grade School Entry Vaccination Requirement -- San Diego, California, 1998*, *Morb.Mortal.Wkly.Rep.***49**:101-102 (2000).
5. Arnal, J. M., Frisas, O., Garuz, R., and Antonanzas F. *Cost-effectiveness of hepatitis A immunisation in Spain*. *Pharmacoeconomics* **12**, 361-373. (1997).
6. Ball, L. K., G. Evans, and A. Bostrom. *Risky business: challenges in vaccine risk communication*, *Pediatrics* **101**:453-8 (1998).
7. Baltussen, R. M. P. M., A. J. H. A. Ament, R. M. Leidl, and van R. Furth. *Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in the Netherlands.*, *E.J.P.H.* **7**:153-161 (1997).
8. Beutels, P., R. Clara, G. Tormans, E. van Doorslaer, and P. Van Damme. *Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children*, *J.Infect.Dis.* **174 Suppl 3**:S335-S341(1996).
9. Birmingham, K. and M. Cimon. *Reactions to MMR immunization scare*, *Nature Medicine* **4**:478-9 (1998).
10. Black, S. *Epidemiology of pertussis*, *Ped.Infect.Dis.Journal* **16**:85-9 (1997).
11. Bos, J. M., H. C. Rümke, R. Welte, M. J. Postma, E. Zwanepol, and J. C. Jager. *Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen invasieve pneumokokken en meningokokken infecties bij kinderen*. **RIVM rapport 403505001 (in bewerking)**. (2000).
12. Chen, R. T. and F. DeStefano. *Vaccine adverse events: casual or coincidental?*, *Lancet* **351**:611-2 (1998).
13. Chen, R. T., S. C. Rastogi, J. R. Mullen, S. W. Hayes, S. L. Cochi, J. A. Donlon, and S. G. Wassilak. *The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*, *Vaccine* **12**:542-50 (1994).
14. Cherry, J. D. *Pertussis in adults*, *Ann.Intern.Med.* **128**:64-66 (1998).
15. Classen, D. C. and J. B. Classen. *The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus*, *Infect.Dis.Clin.Pract.* **6**:449-454 (1997).
16. Cohen, J. *The scientific challenge of hepatitis C*, *Science* **285**:26-30 (1999).
17. College voor zorgverzekeringen. *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek*. (1999). Amstelveen.
18. Copenhagen, Denmark WHO Regional Office for Europe. *Strategic plan for the elimination of measles in the European Region*. (1997).

19. Coudeville, L., F. Pairee, T. Lebrun, and J. Saily. *The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France.*, Vaccine **17**:142-151 (1999).
20. Cutts, F. T. and R. Steinglass. *Should measles be eradicated?*, B.M.J. **316**:765-767 (1998).
21. Development Committee on Issues and Priorities for New Vaccine. *New Vaccine Development. Establishing Priorities*, National Academy Press, Washington D.C., (1985).
22. Diepe, A. C. M. and H. Pauw-Plomp. *De Amsterdamse vaccinatietoestand nader bekeken*. Sector Jeugdgezondheidszorg. **JGZ-95-001**. (1995). Amsterdam, GG&GD Amsterdam.
23. Domingo, J. D., Ridao, M., Latour, J., and Ballester, A. *A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain.* Vaccine **17**, 1306-1311. (1999).
24. Doorslaer, Van E., G. Tormans, and P. Van Damme. *Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers*, J.Med.Virol. **44**:463-469 (1994).
25. Dowdle, W. *Laboratory containment of wild polioviruses. Changes to the Global Plan of Action.* (1999). Geneve, WHO.
26. Drummond, M. F., B. J. O'Brien, G. L. Stoddart, and G. W. Torrance. *Methods for the economic evaluation of health care programs.*, Oxford University Press, Oxford, (1997).
27. Fenn, P., A. McGuire, and A. Gray. *An economic evaluation of vaccination against hepatitis A for frequent travellers*, J.Infect. **36**:17-22 (1998).
28. Fine, P. E. and J. A. Clarkson. *Individual versus public priorities in the determination of optimal vaccination policies*, Am.J.Epidem. **124**:1012-20 (1986).
29. Gable, C. B., S. S. Holzer, L. Engelhart, R. B. Friedman, F. Smeltz, D. Schroeder, and K. Baum. *Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings*, JAMA **264**:2910-2915 (1990).
30. Gangarosa, E. J., A. M. Galazka, C. R. Wolfe, L. M. Phillips, R. E. Gangarosa, E. Miller, and R. T. Chen. *Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story*, Lancet **351**:356-61 (1998).
31. Gellin, B. *The Jordan report. Accelerated Development of Vaccines.* (1998).
32. Gezondheidsraad. *Poliomyelitis*. Commissie Poliomyelitis. **Publikatie nr 1995/19**. (1995). Den Haag, Gezondheidsraad.
33. Gibbon, C., T. Smith, P. Egger, P. Betts, and D. Phillips. *Early infection and subsequent insulin dependent diabetes*, Archives Of Disease In Childhood **77**:384-5 (1997).
34. Glenn, G. M., M. Rao, G. R. Matyas, and C. R. Alving. *Skin immunization made possible by cholera toxin*, Nature **391**:851(1998).
35. Glenn, G. M., T. Scharon-Kersten, R. Vassell, C. P. Mallett, T. L. Hale, and C. R. Alving. *Transcutaneous immunization with cholera toxin protects mice against lethal mucosal toxin challenge*, J.Immunol. **161**:3211-3214 (1998).
36. Glenn, G. M., T. Scharon-Kersten, R. Vassell, G. R. Matyas, and C. R. Alving. *Transcutaneous immunization with bacterial ADP-ribosylating exotoxins as antigens and adjuvants*, Infect.Immun. **67**:1100-1106 (1999).

37. Halperin, B. A., B. J. Eastwood, and S. A. Halperin. *Comparison of parental and health care professional preferences for the acellular or whole cell pertussis vaccine*, Pediatric Infect.Dis.J. **17**:103-9 (1998).
38. Health Council of the Netherlands. *Protection against diphtheria*. Diphtheria Committee. **Publication no 1996/14**. (1996). Rijswijk, Health Council of the Netherlands.
39. Hedges, S. R., M. S. Mayo, J. Mestecky, E. W. Hook, and M. W. Russell. *Limited local and systemic antibody responses to Neisseria gonorrhoeae during uncomplicated genital infections*, Infect.Immun. **67**:3937-3946 (1999).
40. Helwig, H., J. Mertsola, D. Harvey, D. Nicolopoulos, J. C. Schaack, and W. Sedlak. *Childhood immunisation in the European Union. Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP)*, Eur.J.Pediatr. **157**:676-80 (1998).
41. Herman, C. M., Chen, G. J., and High, K. P. *Pneumococcal penicillin resistance and the cost-effectiveness of pneumococcal vaccine*. Inf.Med. **15**, 233-275. (1998).
42. Hof, van den S, M. A. E. Conyn-van Spaendonck, H. E. de Melker, E. L. P. E. Geubbels, A. W. M. Suijkerbuijk, E. Talsma, A. D. Plantinga; H. C. Rümke. *The effects of vaccination, the incidence of the target diseases*. **RIVM rapport 213676008**. (1998).
43. Huse, D. M., H. C. Meissner, M. J. Lacey, and G. Oster. *Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs*, J.Pediatr. **124**:869-874 (1994).
44. Inspectie voor de Gezondheidszorg. *Vaccinatietoestand in Nederland per 1 januari 1997*. (1999). Den Haag, IGZ.
45. IOM. *Vaccines for the 21st century: a tool for decisionmaking. Prepublication copy*. Stratton, K. R., Durch J.S., and Lawrence R.S. (2000). Washington DC, National Academy Press.
46. Jefferson, T. *New and not so new vaccines*, B.M.J. **313**:768 (1996).
47. Jefferson, T. *Vaccination and its adverse effects: real or perceived. Society should think about means of linking exposure to potential long term effect*, B.M.J. (Clinical Research Ed.) **317**:159-60 (1998).
48. Jefferson, T. *Vaccine trial data systematically assembled, pooled and disseminated by the Cochrane Collaboration*, Vaccine **16**:1487-95 (1998).
49. Jefferson, T., V. Demicheli, and M. Pratt. *Evidence-based vaccinology: The work of the Cochrane Vaccine Field*, Epidemiol Community Health **52**:207-208 (1998).
50. Kimura, M. *Immunization schedule*, Asian Med.J. **38**:134-141 (1995).
51. Levine, O. S. and B. Schwartz, *Economic analyses of vaccines and vaccination programs: evaluating the economic rationale for immunization*, in: "New Generation Vaccines", M.M.Levine et al., eds., Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 69-77 (1997).
52. Lieu, T. A., S. L. Cochi, S. B. Black, M. E. Halloran, H. R. Shinefield, S. J. Holmes, M. Wharton, and A. E. Washington. *Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children*, JAMA **271**:375-381 (1994).
53. Maas, van der P. J. and P. G. N. Kramers. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III Gezondheid en levensverwachting gewogen*. **RIVM Rapport 431501021**. (1997).

54. Melker, de H. E. *Infectieziekten in Nederland: Epidemiologie, diagnostiek en bestrijding*. Staatsuitgeverij, Den Haag. (1997).
55. Melker, de H. E., G. A. Berbers, N. J. Nagelkerke, and M. A. Conyn-van Spaendonck. *Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study*, Emerg.Infect. Dis. **5**:694-700 (1999).
56. Melker, de H. E. and M. A. Conyn-van Spaendonck. *Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach*, Epidemiol.Infect. **121**:637-643 (1998).
57. Melker, de H. E., Hof S. van den, G. A. Berbers, N. J. Nagelkerke, H. C. Rümke, and M. A. Conyn-van Spaendonck. *A population-based study on tetanus antitoxin levels in The Netherlands*, Vaccine **18**:100-108 (1999).
58. Miller, E. *Collapse reactions after whole cell pertussis vaccination*, B.M.J. (Clinical Research Ed.) **316**:876(1998).
59. Mills, K. H., M. Brady, E. Ryan, and B. P. Mahon. *A respiratory challenge model for infection with Bordetella pertussis: application in the assessment of pertussis vaccine potency and in defining the mechanism of protective immunity*, Dev.Biol.Stand. **95**:31-41 (1998).
60. Mills, K. H., M. Ryan, E. Ryan, and B. P. Mahon. *A murine model in which protection correlates with pertussis vaccine efficacy in children reveals complementary roles for humoral and cell-mediated immunity in protection against Bordetella pertussis*, Infect. Immun. **66**:594-602 (1998).
61. Mullooly, J. P., M. D. Bennett, M. C. Hornbrook, W. H. Barker, W. W. Williams, P. A. Patriarca, and P. H. Rhodes. *Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization*, Ann.Intern.Med. **121**:947-952 (1994).
62. Murphy, S. M., D. M. Hegarty, C. S. Feighery, J. B. Walsh, Y. Williams, and D. P. Coakley. *Tetanus immunity in elderly people*, Age and Ageing **24**:99-102 (1995).
63. Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis. *Jaarverslagen Nationaal Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis. (1997-1998)*. (1998). Amsterdam, AMC/RIVM.
64. Nichol, K. L., K. L. Margolis, J. Wuorenma, and T. von Sternberg. *The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community*, N.Engl.J.Med. **331**:778-784 (1994).
65. Nichol, K. L., J. Wuorenma, and T. von Sternberg. *Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high- risk senior citizens*, Arch.Intern.Med. **158**:1769-1776 (1998).
66. Noah, N. and Henderson, B. *Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1997/98*. PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. (1999). Londen.
67. Peltola, H., A. Patja, P. Leinikki, M. Valle, I. Davidkin, and M. Paunio. *No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study*, Lancet **351**:1327-8 (1998).
68. Postma, M. J., J. M. Bos, M. van Gennep, J. C. Jager, R. Baltussen, and M. J. W. Sprenger. *Economic evaluation of influenza vaccination. Assessment for The Netherlands*, Pharmacoeconomics **16 Suppl 1**:33-40 (1999).

69. Postma, M. J., M. L. A. Heijnen, and J. C. Jager. *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for Dutch elderly.*, Pharmacoeconomics **In press.**:(2000).
70. Prescott, S. L., P. D. Sly, and P. G. Holt. *Raised serum IgE associated with reduced responsiveness to DPT vaccination during infancy*, Lancet **351**:1489(1998).
71. Ronald, W. E. *Combination vaccines: development, clinical reasearch and approval.*, Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, (1999).
72. Rook, G. A. and J. L. Stanford. *Give us this day our daily germs*, Immunol. Today **19**:113-6 (1998).
73. Shaheen, S. O., P. Aaby, A. J. Hall, D. J. Barker, C. B. Heyes, A. W. Shiell, and A. Goudiaby. *Measles and atopy in Guinea-Bissau*, Lancet **347**: 1792-6 (1996).
74. Sisk, J. E., A. J. Moskowitz, W. Whang, J. D. Lin, D. S. Fedson, A. M. McBean, J. F. Plouffe, M. S. Cetron, and J. C. Butler. *Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people*, JAMA **278**: 1333-1339 (1997).
75. Smith, J. C., A. C. Haddix, S. M. Teutsch, and R. I. Glass. *Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States*, Pediatrics **96**:609-615 (1995).
76. Steger, M. M., C. Maczek, P. Berger, and B. Grubeck-Loebenstein. *Vaccination against tetanus in the elderly: do recommended vaccination strategies give sufficient protection*, Lancet **348**:762(1996).
77. Takala, A. K., E. Koskenniemi, J. Joensuu, M. Makela, and T. Vesikari. *Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine*, Clin.Infect.Dis. **27**:272-282 (1998).
78. Tormans, G., P. Van Damme, and E. van Doorslaer. *Recommendations for Prevention of Hepatitis A Based on a Cost- Effectiveness Analysis*, J.Travel.Med. **1**:127-135 (1994).
79. Tucker, A. W., A. C. Haddix, J. S. Bresee, R. C. Holman, U. D. Parashar, and R. I. Glass. *Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States*, JAMA **279**:1371-1376 (1998).
80. Veer, van der M., L. M. van Noorle Jansen, J. Nagel, G. van Steenis, A. D. Plantinga, and H. C. Rümke. *Antistofpatronen in een doorsnede van de Nederlandse bevolking. Onderzoek peilstations in 1980 en 1985.* **RIVM Rapport: 927901007.** (1993).
81. Vermeer, de Bondt P. E., J. Labadie, and H. C. Rümke. *Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow up study*, B.M.J. (Clinical Research Ed.) **316**:902-3 (1998).
82. Wakefield, A. J., S. H. Murch, A. Anthony, J. Linnell, D. M. Casson, M. Malik, M. Berelowitz, A. P. Dhillon, M. A. Thomson, P. Harvey, A. Valentine, S. E. Davies, and J. A. Walker-Smith. *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*, Lancet **351**:637-41 (1998).
83. Wijngaarden, van J. K. *Vervroeging Rijksvaccinatieprogramma per 1-1-1999*, Ned.Tijdschr.Geneeskd. **142**:(1998).
84. Wit, De G. A., Kretzschmar, M. M. E., Smits, L. J. M., Struijs, J. H., Postma, M. J., Laar, Van de M. J., and Jager, J. C. *Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B.* **RIVM report 403 505 004.** (2000).

85. Wit, De G. A. and R. Welte. *Economic evaluation of hepatitis B vaccination strategies. A systematic review of literature.* **RIVM Rapport 403505003.** (1999).
86. Woodin, K. A., L. E. Rodewald, S. G. Humiston, M. S. Carges, S. J. Schaffer, and P. G. Szilagyi. *Physician and parent opinions. Are children becoming pincushions from immunizations?*, Arch.Pediatr.Adolesc.Med. **149:845-9** (1995).
87. Wright, S. W. *Pertussis infection in adults*, Southern Medical Journal **91:702-708** (1998).

Bijlage 1: Geschiedenis van het Rijksvaccinatieprogramma

Door de jaren heen is het vaccinatiebeleid in Nederland aan veranderingen onderhevig geweest, zoals hieronder chronologisch is weergegeven.

- 1799 - eerste koepokvaccinatie
- 1823-1857 - pokkenvaccinatie verplicht bij schoolbezoek
- 1872 - pokkenvaccinatie verplicht bij schoolbezoek (Wet op de Besmettelijke Ziekten)
- 1928 - opschorting vaccinatieplicht pokken
- 1939-1975 - vaccinatieplicht voor pokken op grond van Inentingswet
- 1952 - introductie gecombineerd vaccin tegen difterie, kinkhoest en tetanus (DKT)
- 1957 - start RVP, met DKT en afzonderlijke poliovaccinatie (P)
- 1962 - invoering combinatievaccin DKTP
- 1974 - invoering rubellavaccinatie voor meisjes (R)
- 1976 - pokkenvaccinatie gestaakt
- 1976 - invoering mazelenvaccinatie (M)
- 1987 - invoering combinatievaccin bof, mazelen, rubella (BMR)
- 1993 - invoering vaccinatie tegen ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type B (Hib)

Vanaf 1 januari 1999 ziet het RVP eruit als weergegeven in tabel B1.1.

Tabel B1.1: Het Rijksvaccinatieprogramma vanaf 1 januari 1999

Leeftijd	Vaccinaties
2 maanden	DKTP 1 + Hib 1
3 maanden	DKTP 2 + Hib 2
4 maanden	DKTP 3 + Hib 3
11 maanden	DKTP 4 + Hib 4
14 maanden	BMR 1
4 jaar	DTP 5
9 jaar	DTP 6 + BMR 2

Bijlage 2: De uitvoering van het RVP

Het RVP wordt gefinancierd krachtens de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten.

De aan het RIVM gelieerde Stichting tot Bevordering van de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (SVM) levert namens het RIVM de vaccins voor het RVP. D(K)TP en BMR worden door SVM geproduceerd. Hib wordt extern aangekocht. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) autoriseert de door het RIVM aangeleverde registratiedossiers van de vaccins. Het toezicht op de uitvoering van het RVP ligt bij de Inspectie voor Gezondheidszorg (IGZ). De IGZ kan een probleem signaleren aan de Minister en adviseren om de Gezondheidsraad in te schakelen voor een advies.

De SVM levert namens het RIVM de vaccins aan de 13 Provinciale Ent-administraties (PEA's). De PEA's bevoorraden de gebruikers, voornamelijk consultatiebureaus, thuiszorgorganisaties en GGD'en. De PEA's zijn verantwoordelijk voor de administratieve bewaking van het RVP. Hiertoe wordt een computer-database bijgehouden waarin elk kind vanaf de geboorte tot 13-jarige leeftijd opgenomen wordt.

Bijwerkingen worden via een speciaal telefoonnummer aan het RIVM gemeld. Sinds het in werking treden van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, op 15 juli 1993, speelt het CBG ook een rol bij de registratie van bepaalde vormen van bijwerkingen. De Gezondheidsraad rapporteert jaarlijks over de bijwerkingen aan de Minister en de Minister informeert hierover de Tweede Kamer.

De Gezondheidsraad verzorgt ook de wetenschappelijke advisering van de Minister over het RVP. Vaak is een probleemsituatie aanleiding voor een advies over aanpassing van het RVP (1-3).

Literatuur bij bijlage 2

1. Gezondheidsraad. *Poliomyelitis*. Commissie Poliomyelitis. **Publikatie nr 1995/19** (1995). Den Haag, Gezondheidsraad.
2. Health Council of the Netherlands. *Protection against diphtheria*. Diphtheria Committee. **Publication no 1996/14** (1996). Rijswijk, Health Council of the Netherlands.
3. Health Council of the Netherlands. *Pertussis: a critical appraisal* (1997).

Bijlage 3: Vaccins die opgenomen zijn in het huidige RVP

In deze bijlage worden de thans gebruikte vaccincomponenten van de in het RVP toegepaste combinatievaccins (DKTP, DTP en BMR) onder de loep genomen. Alle beschrijvingen zijn beknopt gehouden. Meer uitgebreide informatie is te vinden in twee RIVM rapporten (35, 67), het boek “Vaccinaties bij kinderen” (13) en in naslagwerken als “Vaccines” (64). Aanvullende informatie uit het PIENTER-project is beschikbaar voor de difterie-, kinkhoest, tetanus-, polio-, bof-, mazelen- en rubella-componenten (6, 20, 30, 37, 46, 50, 51).

1. Bacteriële vaccins

1.1. Difterie

Ziekte: Difterie

Agens: *Corynebacterium diphtheriae*

Beschrijving ziektebeeld(en):

Membraneuze laryngitis met stikken, ulcererende tracheïtis, toxisch oedeem hals, burgemeestersnek. Toxische verschijnselen (hartritmestoornissen, convulsies) vaak na een langer interval van 3 tot 6 weken wanneer ook de tweede sterftepiek optreedt. Huiddifterie met ulcera (ook zeer besmettelijk).

Epidemiologische aspecten:

Al dalende voor de start van het RVP. In 1942-44 trad een grote epidemie op; in 1962-63 werden de laatste endemische gevallen gediagnosticeerd. Momenteel is de incidentie bijzonder laag; slechts 4 bewezen gevallen sinds 1970 (32, 35).

Internationaal onderzoek wijst uit dat de ziekte al verdwijnt bij een beschermingsgraad van 60% (55, 71). De beschermingsgraad, geschat op basis van antistofpeilingen in de Nederlandse bevolking, is niet hoog: rond 70-80% van de onderzochte personen die na 1950 zijn geboren en die dus zeer waarschijnlijk ook gevaccineerd zijn, heeft een antistofniveau >0.1 IU/ml. De antistofprevalentie onder andere Nederlanders is veel lager (tot slechts 20% met antistofgehalten boven het genoemde niveau (46, 81, 83)). De 'herd immunity' wordt mogelijk niet onderhouden doordat sinds begin van de jaren 60 de bacterie in Nederland vrijwel niet meer voorkomt.

Herintroductie van de bacterie uit het buitenland zou dan ook problemen kunnen geven. Na het uiteenvallen van de Sovjet-Unie daalde in de Nieuwe Onafhankelijke Staten en de Baltische Staten de vaccinatiegraad, waardoor de incidentie van difterie sterk steeg. Er bestond toen (begin jaren 90) gevaar voor import in Nederland. Naar aanleiding van deze dreiging is een advies van de Gezondheidsraad uitgebracht (32). In Nederland zijn ondanks deze dreiging geen difteriegevallen geweest met een connectie naar de Oost-Europese landen met hoge incidentie, hoewel ook niet vaststaat dat er vanuit die landen een noemenswaardige infectiedruk is geweest. De Gezondheidsraad heeft dan ook geen verscherping van het vaccinatiebeleid geadviseerd (32). Wel is het zinvol om in dit kader na te gaan of volwassenen zonder aantoonbare difterie-antistoffen een geheugenrespons hebben.

Beschrijving vaccin:

Difterietoxoïd wordt verkregen door inactivering van het gezuiverde toxine met formaldehyde. De vaccincomponent is circa 70 jaar geleden ontwikkeld.

Werkingsmechanisme vaccin:

Vaccinatie leidt tot anti-toxine immuniteit, die gebaseerd is op de vorming van neutraliserende antistoffen (IgG). Het beschermend antistof niveau is 0.1 IU/ml, terwijl een niveau van 0.01-0.1 IU/ml nog partieel beschermt (39, 8). Werkzame antilichamen worden aangetoond met behulp van een Verocel-neutralisatietest.

Duur immuniteit:

De difteriecomponent in DKTP- en DTP-vaccins induceert toxine-neutraliserende antistoffen (43, 77). De persistentie van anti-difterie antistoffen is echter minder dan die van anti-tetanus antistoffen. In het RVP blijkt rond 40% van de kinderen kort voor hun DTP vaccinaties rond de leeftijd van 4 en 9 jaar antistofniveaus <0.1 IU/ml te hebben, maar nagenoeg alle kinderen hebben een toereikende respons op deze revaccinatie (77). Hieruit kan worden afgeleid dat de difteriecomponent in DKTP matig immunogeen is (althans minder hoge en persisterende antistoffen opwekt dan tetanustoxoïd), maar wel een goede priming geeft. Vooralsnog is er dan ook geen dringende reden om de difterietoxoïd concentratie (15 Lf) in het huidige DKTP-vaccin te verhogen.

De hoogte van de difterietoxoïd concentratie moet zeker worden heroverwogen indien de samenstelling van DKTP wordt veranderd (bijvoorbeeld bij gebruik van een ander adjuvans of een andere kinkhoestcomponent). De immunogeniciteit van difterietoxoïd in DKTP is namelijk afhankelijk van de adjuverende werking van aluminiumfosfaat en van de cellulaire kinkhoestcomponent van het vaccin. Hoewel met DKTP van het RIVM geen studies zijn gedaan naar het effect van verandering van de difterietoxoïd concentratie, is het een redelijke veronderstelling dat een concentratieverhoging een hogere antistofrespons zal geven; de winst hiervan met betrekking tot de persistentie van antistoffen zal echter gering zijn. De meest gebruikelijke dosering van difterietoxoïd in combinatie met de acellulaire kinkhoestvaccincomponent is 25 Lf. Momenteel kan monocomponent difterievaccin worden geïmporteerd (Berna, SSI, 25 Lf/0.5 ml dosis).

Bij volwassenen wordt DTP-vaccin gebruikt voor (re)vaccinaties in verband met reizen, of andere indicaties. Uit een kleinschalig onderzoek blijkt dat de respons op een DTP-vaccinatie bij personen met een lage pre-vaccinatietiter slechts bij 30-40% tot een beschermend niveau leidt (83). Verhoging van de difterietoxoïd concentratie is niet de oplossing, aangezien de booster-reactie meer afhankelijk is van de eerdere immunisatiestatus dan van de dosering van het difterietoxoïd dat voor de boostervaccinatie wordt gebruikt (9, 10). Bij personen geboren voor 1945, dat wil zeggen voor de introductie van het RVP, kunnen vaak geen aantoonbare (30% <0.01 IU/ml) of lage (37% 0.01-0.1 IU/ml) antistofniveaus worden gevonden (46). Voor het opwekken van een primaire anti-difterietoxine immuniteit bij nog niet eerder gevaccineerde volwassenen is een monocomponent difterievaccin waarschijnlijk een nuttige aanvulling. Voor revaccinaties kan met de huidige lage dosis (2.5 Lf) volstaan worden⁶.

Verbetering nodig?

1. Heroverweging difterietoxoïd concentratie, indien de samenstelling van DKTP veranderd wordt.
2. Aanpassing productieproces; geen ingrediënten gebruiken van dierlijke oorsprong in het kweekmedium van de bacterie.
3. Nagaan of de houdbaarheid van het difterie grondproduct verlengd kan worden. Deze bedraagt nu 3 jaar. Een verlenging naar 5 jaar is gewenst om productietechnische redenen.

Zo ja (mede) door RIVM?

Ja, in samenwerking met SVM

⁶ De lage dosis van 2.5 Lf is in de jaren 50-60 gekozen omdat volwassenen toen op een hogere dosis met zogenaamde hyperimmunisatieverschijnselen reageerden (lokale vorming van immuuncomplexen met geïnjecteerd antigeen en prevaccinatie hoge antistofniveaus).

Expertise om dit te doen:

LPO, LCB, SVM.

Verdere actie:

Nadere definiëring van de eventuele wenselijkheid van revaccinatie is gewenst. Daarnaast dient informatie beschikbaar te komen over de wijze waarop het ontstaan van immunologisch geheugen gerelateerd is aan eerdere vaccinaties en aan het vaccinatie-interval. Deze informatie zal volgen uit RIVM-onderzoek naar de antistof respons na een booster-DTP dat in 2000 wordt afgerond. Tenslotte is het wenselijk inzicht te krijgen in de (memory) respons van volwassenen geboren voor de introductie van routinevaccinatie gezien het gebrek aan antistoffen in deze leeftijdsgroep. Over de respons op vaccinatie bij deze groep, die deels vroeger op natuurlijke wijze is geïnfecteerd, is onvoldoende bekend.

1.2. Tetanus

Ziekte: Tetanus

Agens: *Clostridium tetani*

Beschrijving ziektebeeld(en):

Kaakklem en neonatale tetanus.

Epidemiologische aspecten:

Sinds de start van het RVP is er een duidelijke afname van de incidentie. Er zijn nu slechts 3 tot 5 gevallen per jaar (35). Vrijwel al deze gevallen betreffen niet of onvolledig gevaccineerde personen. Deze personen zijn bijna allemaal (88%) geboren voor 1945, dat wil zeggen voor de introductie van routine vaccinatie tegen tetanus. In deze geboortecohorten wordt de laagste immuniteit tegen tetanus gevonden; 40% heeft onvoldoende tetanus antistoffen (<0.01 IU/ml) (50). Neonatale tetanus was in Nederland ook voor de introductie van het RVP geen probleem. Tetanus zou bij allochtonen een verhoogd risico kunnen vormen vanwege lokale geboortepraktijken, c.q. het aanbrengen van ringetjes en perforaties. Vooralsnog zijn hier geen bewijzen voor gevonden.

Beschrijving vaccincomponent:

Tetanus-toxoïd als vaccincomponent is circa 70 jaar geleden ontwikkeld. De component wordt verkregen door de behandeling van de geconcentreerde cultuurvloeistof met formaldehyde gevolgd door een zuivering van het ruwe toxoïd (7).

Werkingsmechanisme vaccin:

Vaccinatie leidt tot anti-toxische immuniteit die gebaseerd is op de vorming van neutraliserende antistoffen (sub-klasse IgG1). Het beschermend antistofniveau is 0.1IU/ml (aan te tonen met behulp van een muizen-neutralisatietest). Boven dit niveau zijn echter toch nog infecties beschreven. Onder 0.1 IU/ml is sprake van partiële bescherming. Een niveau van 0.1 IU/ml of hoger is beschermend. Een dergelijk beschermend antistof niveau wordt uitsluitend na vaccinatie opgewekt. Het doormaken van de ziekte leidt niet tot effectieve bescherming (titers rond 0.001 IU/ml).

Duur immuniteit:

Anti-tetanus antistoffen persisteren lang. Gevaccineerde mensen met onmeetbare titers zijn zeldzaam, maar reageren vrijwel altijd uitstekend op een revaccinatie met een boosterreactie. Ook uit het PIENTER-project blijkt dat antistoffen na vaccinatie zeer langdurig, tenminste twee decennia maar waarschijnlijk veel langer, persisteren (50). Bij verwonding kan niet

alleen op memory worden vertrouwd. Men heeft op dat moment voldoende antistoffen nodig (>0.1 IU/ml). Tetanustoxine is niet immunogeen bij de mens en leidt evenmin tot boosterling.

Verbetering nodig?

Aanpassing productieproces; geen ingrediënten gebruiken van dierlijke oorsprong in het kweekmedium van de bacterie (7).

Zo ja (mede) door RIVM?

Ja

Expertise om dit te doen:

LPO, LCB, SVM

Verdere actie:

Nadere definiëring van adviezen over revaccinatie-intervallen is noodzakelijk. RIVM onderzoek, dat in 2000 wordt afgerond, zal aangeven of het verantwoord is om bij verwonding, de eerste vijf jaar na een serie van drie vaccinaties, geen profylaxe te geven. Daarnaast wordt uitsluitel gegeven of na verwonding (opgelopen binnen 15 jaar na een serie van drie vaccinaties) weer een volledige serie van drie vaccinaties of een enkele revaccinatie wenselijk is. Zie ook onder difterie.

1.3. Kinkhoest

Ziekte: Kinkhoest

Agens: *Bordetella pertussis*

Beschrijving ziektebeeld(en):

Kinkhoest is een luchtweginfectie. Er worden twee stadia onderscheiden. Het eerste stadium verloopt catarraal, vaak met alleen verschijnselen van een gewone verkoudheid. Het tweede stadium (stadium convulsivum) kent de vaak (maar lang niet altijd) typische hoestaanvallen, vaak 's-nachts en gevolgd door braken, kinken bij oudere kinderen, maar meestal niet bij hele jonge kinderen. Dit tweede stadium kan weken tot maanden duren en gaat langzaam over naar het derde stadium. Het derde stadium van reconvalescentie duurt eveneens weken tot maanden.

In het eerste levensjaar sterft één op de duizend patiënten. Eén op de 500 patiënten overleeft met cerebrale restschade, terwijl één op de honderd patiënten last heeft van convulsies tijdens infectie/aanvallen. Hoewel vroeger bronchiëctasieën als late complicaties werden genoemd, blijkt niet duidelijk dat kinkhoest bij kinderen tot een verminderde longfunctie op latere leeftijd leidt (41).

De bacteriën hechten zich, tijdens het bovengenoemde eerste stadium van de ziekte, met hun hechtingsfactoren aan de gecilieerde cellen van de nasopharynx. De hechtingsfactoren zijn pertactine (PRN), andere op PRN lijkende buitenmembraaneiwwitten, en fimbriae (FIM).

Tijdens het tweede stadium van de ziekte verspreiden de bacteriën zich naar de gecilieerde cellen aanwezig in de trachea en de bronchiae. Door de uitscheiding van toxines worden deze cellen ernstig aangetast. Na deze fase neemt het aantal bacteriën toe en wordt o.m. pertussistoxine (PT) gevormd. De typische kinkhoestverschijnselen worden aan dit toxine toegeschreven. Het toxine kan geruime tijd persisteren, wat de lange duur van de ziekte verklaart (34).

Epidemiologische aspecten:

Prevaccinatie: tienduizenden kinderen per jaar, mortaliteit 10-100 per jaar (35).

Postvaccinatie: Begin jaren 90 werden 100-500 kinkhoest patiënten per jaar gemeld bij de inspectie (35, 47). In 1996-1997 werd een plotselinge stijging van de kinkhoest incidentie waargenomen met circa 4.000 aangiften (19). Dit resulteerde in 3 sterfgevallen bij zeer jonge, nog niet gevaccineerde kinderen (56). De oorzaak van het verhoogde aantal ziektegevallen in Nederland in 1996-1997 is mogelijk deels terug te voeren tot mutaties die sinds de introductie van het vaccin zijn opgetreden in de circulerende veldstammen van de bacterie (54). Het aantal ziektegevallen daalde in 1998 weliswaar, maar de incidentie is zeer waarschijnlijk hoger dan voor 1996. Bovendien werd in 1999 weer een stijging waargenomen (48, 49, 56, 57).

Pieken worden niet alleen in Nederland maar ook in andere landen met een hoge immunisatiegraad waargenomen. Zo deed zich in 1993 een epidemie voor in Cincinnati (VS) in een goed geïmmuniseerde populatie. De incidentie van de ziekte nam vooral onder de oudere kinderen toe (16). Stoppen met vaccinatie geeft binnen enkele maanden een zeer sterke toename van het aantal gevallen (22, 25).

De incidentie van ziektegevallen (met name zoals gemeld bij de inspectie) komt niet overeen met de incidentie van infectie met *B. pertussis*. Uit seroprevalentie onderzoek naar het voorkomen van IgG-antistoffen tegen PT in de algemene bevolking blijkt dat infecties met *B. pertussis* frequent voorkomen, ook onder volwassenen (51).

Beschrijving vaccin:

Klassieke 'whole cell' vaccincomponent (WCV).

Het vaccin bestaat uit een gedode suspensie van kinkhoestbacteriën. Het vaccin is effectief, maar heeft wel bijwerkingen (24). Het lipopolysaccharide (LPS) is één van de componenten die verantwoordelijk is voor deze bijwerkingen (5).

Acellulaire kinkhoestvaccincomponent (ACV).

ACV bestaan uit één of een combinatie van meerdere gezuiverde bacteriële eiwitten of uit een complex van eiwitten afkomstig uit de cultuurvloeistof (23, 24). Alle acellulaire vaccins bevatten PT in een chemisch of in een genetisch gedetoxificeerde vorm. De detoxificatie heeft invloed op de immunogeniciteit van het PT, met name op de functionaliteit van de door PT geïnduceerde antistoffen (29). Het vaccin dat uit PT bestaat is in een fase III onderzoek in Zweden onderzocht (80) en heeft een redelijke effectiviteit. De beste effectiviteit bezit het vijfcomponentenvaccin dat door Pasteur Mérieux-Connaught werd ontwikkeld. Het vaccin bestaat uit PT, filamenteus haemagglutinine (FHA), PRN en FIM₂₊₃ (58).

Werkingsmechanisme vaccin:

Tijdens de pathogenese kunnen twee fasen worden onderscheiden. Tijdens de eerste fase hecht de bacterie zich met hechtingsfactoren aan epitheelcellen aanwezig in de nasopharynx, in de trachea en in de bronchia. De belangrijkste hechtingsfactoren zijn PRN en FIM (34). Gedurende de tweede, meer invasieve fase worden een aantal toxinen afgescheiden. Het belangrijkste toxine is het PT. Bescherming tegen de infectie hangt samen met immuniteit tegen de hechtingsfactoren en tegen PT. Antistoffen tegen deze componenten zijn geassocieerd met bescherming tegen minder ernstige vormen van de ziekte (15, 76).

Duur immuniteit:

Er zijn betrekkelijk weinig harde gegevens beschikbaar over de duur van de bescherming, omdat tot voor kort werd gedacht dat de bescherming ten minste vijf jaar duurde. De duur van bescherming tegen (ernstige) ziekte is zeer waarschijnlijk langer dan tegen infectie.

WCV

Uit engelse gegevens over de duur van de bescherming met cellulair kinkhoestvaccin blijkt dat in het vierde jaar na vaccinatie de bescherming 84% bedroeg. In het vijfde jaar was dit 52% en in het zevende jaar 46% (40). De sterke toename van het percentage kinderen in de algemene bevolking met antistoffen tegen pertussis toxine na vierjarige leeftijd duidt op een toename van de infectiefrequentie na vierjarige leeftijd (51).

ACV

Over de duur van de bescherming van acellulaire vaccins zijn nog weinig publicaties voorhanden. Voor driecomponentenvaccins is vastgesteld dat de bescherming in een periode van 33 maanden nauwelijks was teruggelopen (70). In een dergelijke periode nemen de antistoftiters echter sterk af. De cellulaire immuniteit zou in deze periode minder teruggelopen. Sommige onderzoekers concluderen hieruit dat cellulaire immuniteit een belangrijke bijdrage aan de bescherming levert (4).

Verbetering nodig?

Ja. De effectiviteit van de kinkhoestcomponent moet verhoogd worden en de bijwerkingen moeten verlaagd worden. De opname van een extern aangekochte acellulaire kinkhoestvaccincomponent (aK) in het DTP-vaccin zal bijdragen aan de vermindering van de bijwerkingen (58) en mogelijk de effectiviteit van vaccinatie verhogen. Invoering van een boostervaccinatie met DaKTP op 4-jarige leeftijd kan bijdragen aan de verhoging van de effectiviteit. Vooralsnog is onduidelijk in hoeverre een dergelijke acellulaire component de huidige kinkhoestepidemieën zou kunnen voorkomen. Er moet dan ook rekening worden gehouden met de noodzaak van de ontwikkeling van een vaccincomponent (cellulair of acellulair) die beter overeenkomt met in Nederland circulerende stammen en/of die immuniteit opwekt tegen additionele hechtingsfactoren.

Zo ja (mede) door RIVM?

In het RIVM is alle expertise beschikbaar om een extern aangekochte acellulaire component in het vaccin op te nemen en om na te gaan of verhoogde overeenstemming met in Nederland circulerende stammen noodzakelijk is. Momenteel wordt al gewerkt aan de ontwikkeling van een effectiever cellulaire component die ook minder bijwerkingen heeft. Er is vooralsnog geen ervaring met de ontwikkeling en productie van acellulaire vaccins.

Expertise om dit te doen:

LPO – ontwikkeling van het productieproces

LVO – veldonderzoek naar bijwerkingen en effectiviteit van de vaccins

LCB – controle van de vaccins op veiligheid en effectiviteit.

LIO - aanpassing zaaistammen

CIE - bepaling van de effectiviteit van vaccinatie in het veld.

Verdere actie:

- Het effect van de invoering van DaKTP bestuderen middels surveillance.
- Nagaan of booster vaccinatie voor kinkhoest ingevoerd zou moeten worden op volwassen leeftijd. Hiertoe moet nader inzicht worden gekregen in de leeftijdsspecifieke infectiefrequentie in aanvulling op gegevens over de ziektefrequentie. Tevens is onderzoek naar transmissie aangewezen om de belangrijkste bronnen van infectie voor kwetsbare zuigelingen vast te stellen (bijvoorbeeld ouders en/of broertjes, zusjes, anderen).
- Zolang nog geënt wordt met het huidige, cellulaire, vaccin is de beperkte houdbaarheid een logistiek probleem bij de productie. Nagegaan moet worden of hiervoor een (interim)

oplossing gevonden kan worden.

- Het verder ontwikkelen en gevalideerd krijgen van een diermodel waarin in zowel voor acellulaire als cellulaire vaccins de bescherming voor kinderen kan worden voorspeld (52, 53).
- Opheldering beschermingsmechanisme en ‘correlates of protection’. Dit vergemakkelijkt het uitvoeren van (veld)studies voor de registratie van verbeterde vaccins.

1.4. *Haemophilus influenzae*

Ziekte: Hib infecties

Agens: *Haemophilus influenzae* type b (Hib)

Beschrijving ziektebeeld(en):

Meningitis, sepsis, epiglottitis, pneumonie, sinusitis, otitis media, osteomyelitis, cellulitis, artritis

Epidemiologische aspecten:

Pre-vaccinatie: De incidentie van Hib meningitis was in Nederland voor vaccinatie 22/100.000 kinderen in de leeftijdscategorie 0-5 jaar. Het totaal aantal Hib gevallen (meningitis en sepsis) in Nederland bedroeg 700 per jaar (5 per 100.000 inwoners per jaar) (11, 26).

Postvaccinatie: Het vaccin bleek een effectiviteit te hebben van 94% (CI 90,4-95,9%). De reductie van het aantal Hib infecties na vaccinatie bleek vooral uit een sterke daling van de Hib-meningitis incidentie (1, 82).

Beschrijving vaccin:

Het vaccin dat in Nederland wordt toegediend, PRP-T, bestaat uit een kapselpolysaccharide (type b) dat geconjugerd is aan een dragereiwit (tetanus toxoïd) (17). Het vaccin wordt tegelijkertijd met DKTP-vaccin toegediend, maar op een andere plaats ingespoten.

Werkingsmechanisme vaccin:

Geconjugerd Hib vaccin wekt een anti-polysaccharide respons op. Een antistofniveau van 0,15 µg/ml en hoger is de maat voor bescherming (2) bij natuurlijk geïnfecteerden. Voor geconjugeerde Hib vaccins is het beschermende antistofniveau niet goed bekend. Het ligt waarschijnlijk tussen 0,15 µg/ml en 1,0 µg/ml. De antistoffen hebben opsoniserende eigenschappen die fagocytose van met antistof beladen bacteriën bevorderen. Het vaccin voorkomt niet alleen de ziekte, maar reduceert ook het dragerschap. In Nederland en in andere landen waar het vaccin geïntroduceerd is heeft dit geleid tot het vrijwel verdwijnen van de ziekte (1, 79, 82, 85). De angst dat andere (gekapselde) *H. influenzae*-stammen de ecologische niche zouden opvullen is voorlopig nog niet bewaarheid (14).

In Nederland worden kinderen op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden gevaccineerd tegen *H. influenzae* type b ziekten. In enkele andere landen wordt maar drie keer gevaccineerd, zonder dat dit een negatief effect heeft op de effectiviteit van de vaccinatie. Zweden vaccineert na 3, 5 en 12 maanden en Finland na 4, 6 en 12 maanden (61). Drie jaar na de introductie van vaccinatie is de effectiviteit van vaccinatie op 2, 3 en 4 maanden in het Verenigd Koninkrijk nauwelijks afwijkend van die gemeten in Nederland: bijna 100% (1, 74). Overwogen zou kunnen worden één van de vaccinaties in Nederland achterwege te laten. Dit zou per jaar circa fl.3,4 miljoen aan vaccin- en toedieningskosten besparen. Echter, mogelijke uitbreidingen van het RVP zouden de Hib immuniteit negatief kunnen

beïnvloeden. Daarom is het wellicht toch beter voorlopig de huidige 4 doses te handhaven (dit is conform adviezen van de Gezondheidsraad werkgroep RVP).

In Chili werd aangetoond dat 2 doses of 3 doses met de helft of een derde van de hoeveelheid vaccin voldoende zijn om beschermende concentraties aan antistoffen te induceren bij meer dan 90% van de gevaccineerde kinderen op de leeftijd van 8 maanden (44).

Duur immuniteit:

De verwachting is dat het immunologisch geheugen enkele tientallen jaren aanhoudt. Het is echter onbekend hoe lang de immuniteit persisteert nu de circulatie sinds invoering van de vaccinatie sterk is verminderd.

Verbetering nodig?

Op dit moment niet. Echter, de mogelijkheid bestaat dat andere typen (en niet typeerbare) *H. influenzae* het huidige type vervangen, doordat vaccinatie leidt tot het leegraken van de Hib niche. Wanneer andere typen de niche opvullen ontstaat mogelijk behoefte aan een nieuw vaccin. Surveillance van *H. influenzae* moet gecontinueerd worden om te kunnen beoordelen of andere *H. influenzae* dan type b opkomen. Dit kan uitgevoerd worden in samenwerking met het Referentie Laboratorium Bacteriële Meningitis (RBM).

Verdere acties:

- Gestreefd wordt naar een vaccinatieschema waarbij maximaal twee injecties per sessie gegeven worden. Dit met het oog op acceptatie van het vaccinatieprogramma door zowel de ouders als gezondheidswerkers. Als besloten wordt een pneumokokken-meningokokken combinatievaccin op te nemen in het zuigelingenprogramma dan zal, om het aantal injecties tot twee te kunnen beperken, Hib of met DKTP of met de pneumokokken-meningokokken combinatie gecombineerd moeten worden. Vooral nog lijkt ontwikkeling van een DKTP-Hib combinatie het meest voor de hand liggend.

Expertise om dit te doen:

CIE, LVO, LVR, LPO, KRZ

2. Virale vaccins

2.1. Polio

Ziekte: Poliomyelitis

Agens: poliovirus, 3 serotypen

Beschrijving ziektebeeld(en):

De meeste besmettingen verlopen asymptomatisch. Er kan asymptomatisch dragerschap optreden (gedurende enkele weken tot maanden) bij een elders opgelopen en geïmporteerde infectie of gedurende een epidemie.

Bij 5% van de infecties is er sprake van “minor illness”. Slechts 0,1-1% van de infecties leidt tot acute ziekte met verlamming, aseptische meningitis, of bulbair paralyse.

Epidemiologische aspecten:

In het prevaccinatie-tijdperk was het virus endemisch, met epidemieën. De laatste landelijke epidemie was in 1956 met 2200 gevallen. Na invoering vaccinatie: incidenteel treedt nog polio op onder ongevaccineerden met een hoge mate van sociale clustering. Het betreft met name personen die op grond van religieuze bezwaren van vaccinatie hebben afgezien (60). Na de laatste ziekteuitbraak in 1992-1993 onder niet-gevaccineerden is de hele situatie rondom de gevaren die “religieus bezwaarden” lopen om polio te krijgen uitgebreid bekeken (27). De situatie voor niet-gevaccineerden is misschien iets zorgelijker dan voorheen werd gedacht, omdat er aanwijzingen zijn dat personen die met IPV gevaccineerd zijn, maar nooit in aanraking zijn geweest met wilde veldstammen, geen goede mucosale immuniteit hebben (33). Het virus kan zich daardoor zonder klinische verschijnselen in deze personen vermenigvuldigen en overgedragen worden naar niet-gevaccineerden.

Stoppen met vaccinatie geeft binnen enkele maanden waarschijnlijk geen zeer sterke toename van het aantal gevallen, omdat dankzij de voortgang van het WHO Global Eradication Initiative de kans op import drastisch is afgenomen.

Beschrijving vaccin:

In Nederland is gekozen voor IPV (inactivated poliovaccine) (63), een vaccin verkregen door inactivering van een suspensie van virulent poliovirus stammen. In vele andere landen wordt oral polio vaccine (OPV) gebruikt, bestaand uit levend verzwakt virus (78).

Werkingsmechanisme vaccin:

Zowel IPV als OPV induceren humorale immuniteit (59). Bij IPV wordt voornamelijk systemische immuniteit geïnduceerd, terwijl bij OPV voornamelijk mucosale immuniteit wordt geïnduceerd. Beide vaccins beschermen tegen ziekte, maar OPV reduceert ook de uitscheiding van het virus. Daar staat tegenover dat bij OPV-vaccinatie één van de miljoen gevaccineerden ziekteverschijnselen van polio krijgt.

Duur immuniteit:

Na vaccinatie wordt langdurige immuniteit geïnduceerd (12, 20, 68). Momenteel wordt in een OPV-challenge studie de “memory” immuniteit bestudeerd van seronegatieve geboren tussen 1926 en 1945. Onder deze geboortecohorten wordt een lagere seroprevalentie waargenomen, omdat zij enerzijds niet in aanmerking kwamen voor vaccinatie, en anderzijds een kleinere kans hadden op blootstelling aan het virus. Dit was een gevolg van verbeterde hygiëne en de introductie van vaccinatie.

Verbetering nodig?

Ja. Voor de bereiding van het IPV dient in plaats van primair apenniercelsubstraat gebruik te worden gemaakt van Verocellen (dit is een apenniercellijn). Het gebruik van deze cellijn maakt het gebruik van apen overbodig en vermindert daardoor ook de kwetsbaarheid van de productie. Bovendien hoeven minder controles op dit celsubstraat te worden uitgevoerd. Tevens zal op basis van een Vero IPV een nieuw DKTP-vaccin geformuleerd moeten worden.

Zo ja (mede) door RIVM?

RIVM, SVM

Expertise om dit te doen:

LPO, LCB

Speciale overwegingen met betrekking tot eradicatie:

Op dit moment gaat veel aandacht uit naar de eradicatie van het poliovirus (38). Om te kunnen beslissen of met vaccinatie tegen polio gestopt kan worden is het van groot belang dat i) zeker is dat het virus niet meer circuleert in Nederland en ii) herintroductie van het virus in Nederland voorkomen wordt. Vooralsnog bestaat er geen manier waarop dit met zekerheid gesteld kan worden. In Nederland is surveillance operationeel die op verschillende pijlers rust (klinisch, laboratorium, milieusurveillance) zodat de afwezigheid van circulerende poliovirusstammen met grote waarschijnlijkheid kan worden vastgesteld (45). Adviezen van de WHO over stoppen met vaccinatie zullen van groot belang zijn. Een zorgelijk punt blijft de mogelijkheid van herintroductie van het virus in Nederland. Dit kan niet met surveillance voorkomen worden en de mogelijkheid bestaat dan ook dat polio-uitbraken, zoals in 1992-1993 onder niet-gevaccineerden, zich weer voordoen (42).

De productie van IPV is alleen mogelijk met gebruikmaking van virulente stammen. Deze zouden kunnen ontsnappen uit de productiefaciliteiten en voor een uitbraak kunnen zorgen. De WHO heeft besloten dat productiefaciliteiten, waar met deze virulente stammen gewerkt wordt, na eradicatie zullen moeten gaan voldoen aan de eisen behorend bij "biosafety level 4" (BSL-4) (86). Dit zal aanzienlijke investeringen vereisen. Mogelijk zullen de eisen die door de WHO gesteld worden aan de productiefaciliteiten waar met OPV-stammen wordt gewerkt minder streng zijn, dan die voor productiefaciliteiten waar met IPV-zaaistammen wordt gewerkt. Wanneer dat het geval is kan overwogen worden in de toekomst OPV-zaaistammen te gaan gebruiken voor de bereiding van IPV.

Verdere acties:

- Onderzoek naar de mate waarin bescherming tegen virusreproductie gewaarborgd blijft nu circulerend virus uit Nederland is verdwenen. Indien gevaccineerden een latente infectie kunnen oplopen, bijvoorbeeld in het buitenland, vormen zij daarmee mogelijk een bedreiging voor niet-gevaccineerden.
- Het optimaliseren van een adequaat surveillancesysteem om de afwezigheid van circulerend virus vast te kunnen stellen.
- Formulering van eisen waaraan voldaan dient te worden voordat met vaccinatie gestopt kan worden.
- Ontwikkeling van scenario's na eradicatie. Hierbij zal onder meer aandacht besteed moeten worden aan de termijn waarop vaccinatie nog doorgezet zal worden. Ook dient besloten te worden of en welke mogelijkheden Nederland open wil houden om in geval van nood toch nog vaccin te kunnen produceren. Daarbij dient aandacht besteed te

worden aan de gevolgen (kosten) van het eventueel upgraden van de productiefaciliteiten naar Biosafety Level-4 niveau en de eventuele mogelijkheden voor overschakelen op IPV-productie op basis van OPV-zaaistammen.

2.2. Bof

Ziekte: Bof

Agens: Bofvirus

Beschrijving ziektebeeld(en):

Acute virale infectie van luchtwegen, speekselklieren, testes en ovaria. In sommige gevallen is er sprake van pancreatitis en/of meningitis.

Epidemiologische aspecten:

Pre-vaccinatie: iedereen kreeg de ziekte, gemiddeld op circa 5-10 jarige leeftijd. Per jaar waren er gemiddeld 400 gevallen van bofmeningitis met ziekenhuisopname.

Post-vaccinatie sinds 1987: bof en bofmeningitis komen nu slechts sporadisch voor (minder dan tien ziekenhuisopnames per jaar).

Beschrijving vaccin:

De bofcomponent is een verzwakt levend virusvaccin (65). Nederland gebruikt de Jeryl-Lynn stam. De door sommige producenten gebruikte Urabe stam veroorzaakt circa 1 geval van bofmeningitis per 4.000 gevaccineerden (18). Bij de in Nederland gebruikte Jeryl-Lynn stam is dat nooit waargenomen. Het bofvaccin wordt toegediend in combinatie met de vaccins tegen mazelen en rubella.

Werkingsmechanisme vaccin:

Het doormaken van de infectie door het verzwakt levend virus vaccin leidt tot immuniteit. Waarschijnlijk ontstaat er een combinatie van cellulaire- en humorale immuniteit met mogelijk ook een mucosale component. Cellulaire immuniteit is gericht tegen geïnficeerde cellen, terwijl de humorale immuniteit vrij virus zal neutraliseren. Antistofniveaus, die worden bepaald met een ELISA, komen goed overeen met antistofiters die bepaald worden in een neutralisatietest (69).

Duur immuniteit:

Levenslange immuniteit, bij diegenen (94%) waarbij seroconversie wordt vastgesteld (31). Het PIENTER-project laat zien dat de immuniteit in gevaccineerde kinderen hoog genoeg is (96% na 2 vaccinaties) om een epidemie te voorkomen (6). De vaccinatie was te kort geleden ingevoerd om mogelijk verdwijnende immuniteit te kunnen bestuderen.

Verbetering nodig?

- Nagaan of de stabiliteit van de bofcomponent in het BMR-vaccin verbeterd kan worden door aanpassing van het productieproces (een aanpassing van de vriesdroogstap). Dit vermindert de kwetsbaarheid van het BMR-productieproces en daarmee de kwetsbaarheid van de continuïteit en beschikbaarheid van het vaccin.

2.3. Mazelen

Ziekte: Mazelen

Agens: Mazelenvirus

Beschrijving ziektebeeld:

Koorts, neusverkoudheid, hoest, conjunctivitis en huiduitslag. Daarnaast kunnen complicaties optreden als longontsteking (3,8%), encefalitis (0,15%; mortaliteit 0,02%) en sub-acute scleroserende panencefalitis die altijd fataal is (1 op de 15.000 gevallen) (28).

Overdracht:

Het virus verspreidt zich in aerosolen via de luchtwegen. Het infecteert in eerste instantie het luchtwegepitheel (vooral nasopharynx, de lagere luchtwegen en ogen) en vervolgens de lymfatische weefsels van waaruit het zich via het bloed door het lichaam verspreidt.

Epidemiologische aspecten:

De ziekte is seizoensgebonden en komt vooral in de winter en in het voorjaar voor.

Pre-vaccinatie: iedereen kreeg de ziekte, gemiddeld op circa 2-3 jarige leeftijd.

Post-vaccinatie: sinds vaccinatie landelijk startte in 1976 is de aangifte van mazelen sterk gedaald. Elke 5-7 jaar breekt er nog een mazelen epidemie uit met name onder groepen die niet- of partieel gevaccineerd zijn, omdat vaccinatie niet bij hun religie of levensbeschouwing past (bevindelijk gereformeerden en antroposofen) (84). Er zijn aanwijzingen dat de mazelen epidemie die zich vooral onder bevindelijk gereformeerden voordeed in 1999-2000 begonnen is door import van virus uit het buitenland. Lokale uitbarstingen komen in Nederland buiten de genoemde groeperingen niet voor, zeker niet nu twee keer wordt ingeënt.

Tabel B3.1: Epidemiologische gegevens over mazelen.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuis- opnames Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	730	-	20
VS	0.84 (1996)	-	-
Nederland	0.7 ¹	0.13	Incidentieel
Europa	8.2 (1998) ⁽³⁾	-	-

¹ De incidentie volgens aangiften varieert enorm. De laatste jaren was die ongeveer 0.1/100.000 inwoners per jaar, maar in de winter 1999/2000 is er sprake van een epidemie (72) en zal de incidentie naar verwachting hoger dan 10/100.000 inwoners per jaar zijn.

Vaccinatie biedt in principe volledige bescherming, echter in 1,5-5% van de gevallen slaat het vaccin niet aan, wat kan leiden tot lokale uitbraken van mazelen. Daarnaast is vaccinatie van zeer jonge kinderen een probleem door de aanwezigheid van maternale immuniteit. Hierdoor kunnen jonge kinderen in de periode van het verdwijnen van de maternale immuniteit en de eerste vaccinatie (ongeveer 4-9 maanden) onbeschermd zijn (36, 37). Dit is echter in Nederland geen groot probleem, omdat de mazelenincidentie heel laag is.

Beschrijving vaccin:

De huidige vaccins zijn geattenueerde levende virussen, verzwakt door passage over kippenembryo-fibroblasten (66). Nederland gebruikt de Edmonston-Moraten stam. Het vaccin wordt parenteraal toegediend als onderdeel van het BMR-vaccin.

Duur immuniteit:

Vaccinatie resulteert waarschijnlijk in levenslange immuniteit wanneer er sprake is van seroconversie. Dit is bij meer dan 95% van de gevaccineerden het geval (75). Volgens de resultaten van het Pienter project is de seroprevalentie (meetbare antilichaamtiter bepaald met een ELISA) in gevaccineerde cohorten aanzienlijk lager (92%) dan voordat vaccinatie werd ingevoerd (99%). Personen die geen meetbare titer meer hebben zijn echter soms nog

wel beschermd. Overigens is volgens de WHO een vaccinatiegraad van 94% te laag om eliminatie te bereiken (21).

Werkingsmechanisme vaccin:

Het doormaken van de infectie met verzwakt virus geeft immuniteit. Dit is waarschijnlijk een combinatie van cellulaire immuniteit, humorale immuniteit en een mucosale component. De vaccincomponent induceert beschermende, neutraliserende antilichaamtiteren tegen het hemagglutinine en het fusie eiwit, alsmede een beschermende respons door cytotoxische T-cellen tegen niet-structurele eiwitten.

Verbetering nodig?

Verbetering van het vaccin zelf is niet noodzakelijk¹.

- Nagaan wat de mogelijkheden zijn om de tweede BMR vaccinatie te vervroegen. Hierdoor zou het aantal vatbaren –die kinderen die niet reageren op de eerste vaccinatie- verkleind kunnen worden. De haalbaarheid hiervan hangt af van eventuele consequenties van vervroeging van de BMR vaccinatie voor bof en rubella op de duur van de bescherming van deze componenten.
- Nagaan of de stabiliteit van de mazelencomponent in het BMR-vaccin verbeterd kan worden door aanpassing van het productieproces (een aanpassing van de vriesdroogstap). Dit vermindert de kwetsbaarheid van het BMR-productieproces en daarmee de kwetsbaarheid van de continuïteit en beschikbaarheid van het vaccin.

Zo ja (mede) door RIVM?

RIVM en SVM

Expertise om dit te doen:

LPO, LCB, LVO, CIE, SVM

Speciale overwegingen met betrekking tot eradicatie:

De internationale initiatieven op het terrein van eradicatie moeten gevolgd worden.

2.4. Rubella

Ziekte: Rubella (rode hond)

Agens: rubellavirus

Beschrijving ziektebeeld(en):

Rubella is een vrijwel altijd onschuldig verlopende exantheem ziekte. Mogelijke complicaties zijn “passagère artralgie/artritis”. Rubella is vooral een probleem voor zwangere vrouwen, aangezien infectie van de foetus vaak leidt tot aangeboren afwijkingen aan het hart en de hersenen. Daarnaast kan het blindheid, doofheid en immuunstoornissen veroorzaken. Dit wordt het Congenitaal Rubella Syndroom (CRS) genoemd.

Epidemiologische aspecten:

Prevaccinatie: ieder kind kreeg rode hond, gemiddeld op een leeftijd van 5-10 jaar, daarnaast waren er naar schatting 60 CRS gevallen per jaar.

¹ Vanwege het relatief hoge aantal gevallen waarin het vaccin niet aanslaat en de problemen met vaccinatie van zeer jonge kinderen is voor wereldwijde toepassing ontwikkeling van nieuwe vaccins gewenst. Voor Nederland is dit echter niet nodig.

Postvaccinatie: rubella wordt nog steeds aangegeven en soms ook vastgesteld. Het stellen van een diagnose zonder laboratoriumdiagnostiek is absoluut onbetrouwbaar. Per jaar wordt gemiddeld minder dan 1 geval van CRS waargenomen, maar er is geen betrouwbaar surveillance systeem.

Beschrijving vaccin:

Het rubellavaccin bestaat uit een verzwakt levend virus (62). Het RIVM gebruikt de RA27/3 stam. Het rubellavaccin wordt in combinatie met de bof- en mazelencomponenten als BMR-vaccin toegediend.

Werkingsmechanisme vaccin:

Vaccinatie wekt neutraliserende antilichamen op. De rol van cellulaire en/of mucosale immuniteit is onbekend.

Duur immuniteit:

Vaccinatie leidt waarschijnlijk tot levenslange immuniteit als het vaccin aanslaat (seroconversie). Antistoffen zijn een goede graadmeter voor bescherming (73). Seroconversie wordt bij meer dan 95% van de gevaccineerden waargenomen.

Uit het Pienter project blijkt dat de immuniteit (seroprevalentie) van de Nederlandse bevolking hoog is (96,5%), zowel in gevaccineerde als ongevaccineerde cohorten. De immuniteit is echter aanzienlijk lager in de bevolkingsgroep die zich niet in laat enten, daar bestaat gevaar voor een toename van CRS in de toekomst.

Verbetering nodig?

Nee

Actie:

Geen

Literatuur bij bijlage 3

1. Alphen, van L., L. Spanjaard, van der A. Ende, I. Schuurman, and J. Dankert. *Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in The Netherlands with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity*, J.Pediatr. **131**:869-873 (1997).
2. Anderson, P. *The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b [letter]*, J.Infect.Dis.**149**:1034-1035 (1984).
3. Anonymous. *Global measles control and Regional Elimination, 1998-1999.*, Morb.Mortal.Wkly.Rep. **48**:1124-1130 (1999).
4. Ausiello, C. M., F. Urbani, A. la Sala, R. Lande, A. Piscitelli, and A. Cassone. *Acellular vaccines induce cell-mediated immunity to Bordetella pertussis antigens in infants undergoing primary vaccination against pertussis*, Dev.Biol.Stand. **89**:315-320 (1997).
5. Baraff, L. J., C. R. Manclark, J. D. Cherry, P. Christenson, and S. M. Marcy. *Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain*, Pediatr.Infect.Dis.J. **8**:502-507 (1989).
6. Beaumont, M. T. A., S. van der Hof, G. A. M. Berbers, and M. A. E. Conyn-van Spaendonck, *De immuniteit van de Nederlandse populatie tegen bof: evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma.* **RIVM-rapport 213676010.** (1999).
7. Bizzini B., *Tetanus*, in: "Bacterial Vaccines", Germanier R., ed., Academic Press, New York, pp. 37(1984).
8. Björkholm, B., M. Böttiger, B. Christensen, and L. Hagberg. *Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics.*, Scan.J.Infect.Dis. **18**:235-239 (1986).
9. Björkholm, B., M. Granstrom, M. Wahl, C. E. Hedstrom, and L. Hagberg. *Adverse reactions and immunogenicity in adults to regular and increased dosage of diphtheria vaccine*, Eur.J.Clin.Microbiol. **6**:637-640 (1987).
10. Björkholm, B., M. Wahl, M. Granstrom, and L. Hagberg. *Immune status and booster effects of low doses of tetanus toxoid in Swedish medical personnel*, Scand.J.Infect.Dis. **26**:471-475 (1994).
11. Bol, P. [*Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections in The Netherlands and elsewhere*], Ned.Tijdschr.Geneeskd.**135**:7-9 (1991).
12. Bottiger, M. *Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up*, Vaccine **8**:443-445 (1990).
13. Burgmeijer, R. F. J. *Vaccinatie bij kinderen. Uitvoering en achtergronden bij het Rijksvaccinatieprogramma en andere vaccinaties bij kinderen.* (1998).
14. CDC. *Haemophilus influenzae invasive disease among children aged less than 5 years – California 1990 -1996.* (1998).
15. Cherry, J. D., J. Gornbein, U. Heininger, and K. Stehr. *A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses*, Vaccine **16**:1901-1906 (1998).

16. Christie, C. D., M. L. Marx, C. D. Marchant, and S. F. Reising. *The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children*, N.Engl.J.Med. **331**:16-21 (1994).
17. Chu, C., R. Schneerson, J. B. Robbins, and S. C. Rastogi. *Further studies on the immunogenicity of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal type 6A polysaccharide-protein conjugates*, Infect.Immun. **40**:245-256 (1983).
18. Colville, A. and S. Pugh. *Mumps meningitis and measles, mumps, and rubella vaccine*, Lancet **340**:786(1992).
19. Conyn-van Spaendonck, M. A. E, H.E. de Melker, HC Rumke, JK van Wijngaarden, FR Mooi, JFP Schellekens. *Een epidemische verheffing van kinkhoest in 1996 ondanks hoge vaccinatiegraad*, Ned.Tijdschrift Geneeskunde **141**: 1277 (1997).
20. Conyn-van Spaendonck, M. A. E, H.E. de Melker, F. Abbink, N. Elzinga-Gholizadea, T.G. Kimman and A.M. van Loon. *Immunity against poliomyelitis in the Netherlands*, Am.J.Epidemiol. (in press, 2000).
21. Copenhagen, Denmark WHO Regional Office for Europe. *Strategic plan for the elimination of measles in the European Region.* (1997).
22. Departments of Health (United Kingdom). *Immunisation against infectious diseases.* (1998).
23. Edwards, K. M. and M. D. Decker. *Acellular pertussis vaccines for infants*, N.Engl.J.Med. **334**:391-392 (1996).
24. Edwards, K. M., M. D. Decker, and E. A. Mortimer, *Pertussis Vaccine*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
25. Gangarosa, E. J., A. M. Galazka, C. R. Wolfe, L. M. Phillips, R. E. Gangarosa, E. Miller, and R. T. Chen. *Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story*, Lancet **351**:356-61 (1998).
26. Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b. Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b.; publicatie nr 1991/14.* Commissie Haemophilus influenzae. (1990).
27. Gezondheidsraad. *Poliomyelitis.* Commissie Poliomyelitis. **Publikatie nr 1995/19.** (1995). Den Haag, Gezondheidsraad.
28. Griffin, D. E., *Measles virus*, in: "Virology", B. N. Fields, ed., Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, (1996).
29. Gupta, R. K., S. N. Saxena, S. B. Sharma, and S. Ahuja. *Immunogenicity of glutaraldehyde inactivated pertussis vaccine*, Vaccine **8**:563-568 (1990).
30. Haas, de R., Hof S. van den, G. A. Berbers, H. E. De Melker, and M. A. Conyn-van Spaendonck. *Prevalence of antibodies against rubella virus in The Netherlands 9 years after changing from selective to mass vaccination*, Epidemiol.Infect. **123**:263-270 (1999).
31. Harmsen, T., M. C. Jongerius, C. W. van der Zwan, A. D. Plantinga, C. A. Kraaijeveld, and G. A. Berbers. *Comparison of a neutralization enzyme immunoassay and an enzyme-linked immunosorbent assay for evaluation of immune status of children vaccinated for mumps*, J.Clin.Microbiol. **30**:2139-2144 (1992).

32. Health Council of the Netherlands. *Protection against diphtheria*. Diphtheria Committee. **Publication no 1996/14**. (1996). Rijswijk, Health Council of the Netherlands.
33. Herremans, M. M., A. M. Van Loon, J. H. Reimerink, H. C. Rümke, H. G. Van Der Avoort, T. G. Kimman, and M. P. Koopmans. *Poliovirus-specific immunoglobulin A in persons vaccinated with inactivated poliovirus vaccine in The Netherlands*, Clin.Diagn.Lab Immunol. **4**:499-503 (1997).
34. Hewlett, E. L. *Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention*, Pediatr.Infect.Dis.J. **16**:S78-S84(1997).
35. Hof, van den S. *The effects of vaccination, the incidence of the target diseases*. **RIVM rapport 213676008**. (1998).
36. Hof, van den S. *Mazelen: onderzoek op het RIVM*, Infectieziekten Bulletin **10**:160(1999).
37. Hof, van den S., G. A. Berbers, H. E. de Melker, and M. A. Conyn-van Spaendonck. *Sero-epidemiology of measles antibodies in the Netherlands, a cross-sectional study in a national sample and in communities with low vaccine coverage*, Vaccine **18**:931-940 (1999).
38. Hull, H. F. and R. B. Aylward. *Ending polio immunization*, Science **277**:780(1997).
39. Ipsen J. *Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients.*, J.Immunol. **54**:325-347 (1946).
40. Jenkinson, D. *Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study*, Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) **296**:612-614 (1988).
41. Johnston, I. D., D. P. Strachan, and H. R. Anderson. *Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function*, N.Engl.J.Med. **338**:581-587 (1998).
42. Kimman, T. G., M. P. Koopmans, and H. G. Van Der Avoort. *Ending polio immunization: when and how are we sure that the needle is out of the haystack?*, Vaccine **17**:624-627 (1999).
43. Labadie, J., L. C. Sundermann, and H. C. Rümke. *Multi-center study on the simultaneous administration of DPT-IPV and Hib PRP-T vaccines. Part I. Immunogenicity*. **RIVM Rapport 124001003**. (1996).
44. Lagos, R., M. T. Valenzuela, O. S. Levine, G. A. Losonsky, A. Erazo, S. S. Wasserman, and M. M. Levine. *Economisation of vaccination against Haemophilus influenzae type b: a randomised trial of immunogenicity of fractional-dose and two-dose regimens*, Lancet **351**:1472-1476 (1998).
45. Loon, van A. M., H. C. Rümke, and M. A. Conyn-van Spaendonck, *Polio eradication in the Netherlands: a proposal for surveillance*. **RIVM Rapport 242500003**. (1998).
46. Melker, de H. E., G. A. Berbers, N. J. Nagelkerke, and M. A. Conyn-van Spaendonck. *Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study*, Emerg.Infect Dis **5**:694-700 (1999).
47. Melker, de H. E., M. A. Conyn-van Spaendonck, H. C. Rümke, M. J. Sprenger, and J. F. Schellekens. *[Whooping cough in The Netherlands, 1989-1994]*, Ned.Tijdschr.Geneeskd. **139**:1280-1286 (1995).

48. Melker, de H. E., M. A. Conyn-van Spaendonck, H. C. Rümke, J. K. van Wijngaarden, F. R. Mooi, and J. F. Schellekens. *Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine*, Emerg.Infect.Dis.**3**:175-178 (1997).
49. Melker, de H. E., M. A. E. Conyn-van Spaendonck, and J.F.P. Schellekens. *The pertussis epidemic in 1996: description and evaluation based on surveillance data from 1976 to 1996*. **RIVM rapport 128507005**. (1997).
50. Melker, de H. E., S. van den Hof, G. A. Berbers, N. J. Nagelkerke, H. C. Rümke, and M. A. Conyn-van Spaendonck. *A population-based study on tetanus antitoxin levels in The Netherlands*, Vaccine **18**:100-108 (1999).
51. Melker, de H. E., F. G. Versteegh, M. A. Conyn-van Spaendonck, L. H. Elvers, G. A. Berbers, Zee A. van Der, and J. F. Schellekens. *Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with bordetella pertussis*, J.Clin.Microbiol. **38**:800-806 (2000).
52. Mills, K. H., M. Brady, E. Ryan, and B. P. Mahon. *A respiratory challenge model for infection with Bordetella pertussis: application in the assessment of pertussis vaccine potency and in defining the mechanism of protective immunity*, Dev.Biol.Stand.**95**:31-41 (1998).
53. Mills, K. H., M. Ryan, E. Ryan, and B. P. Mahon. *A murine model in which protection correlates with pertussis vaccine efficacy in children reveals complementary roles for humoral and cell-mediated immunity in protection against Bordetella pertussis*, Infect.Immun.**66**:594-602 (1998).
54. Mooi, F. R., H. van Oirschot, K. Heuvelman, H. G. van der Heide, W. Gaastra, and R. J. Willems. *Polymorphism in the Bordetella pertussis virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution*, Infect.Immun. **66**:670-675 (1998).
55. Mortimer, E. A. and M. Wharton, *Diphtheria Toxoid*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
56. Neppelenbroek, S. N., H. E. de Melker, J. F. P. Schellekens, H. C. Rümke, A. W. M. Suijkerbuijk, and M. A. E. Conyn-van Spaendonck, *Severity of pertussis. Pediatric surveillance and Notification study in the Netherlands in 1997*. **RIVM Rapport 128507006**. (1999).
57. Neppelenbroek, S. N., H. E. de Melker, J. F. Schellekens, and M. A. E. Conyn-van Spaendonck, *Pertussis: description and evaluation based on surveillance data of 1997 and 1998*. **RIVM Rapport 128507007**. (1998).
58. Olin, P., F. Rasmussen, L. Gustafsson, H. O. Hallander, and H. Heijbel. *Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five- component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine*. *Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines*, Lancet **350**:1569-1577 (1997).
59. Onorato I., Modlin J., McBean A., and et al. *Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines*, J.Infect.Dis. **163**:1-6 (1991).
60. Oostvogel, P. M., J. K. van Wijngaarden, H. G. Van Der Avoort, M. N. Mulders, M. A. Conyn-van Spaendonck, H. C. Rümke, G. van Steenis, and A. M. Van Loon. *Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in The Netherlands, 1992-93*, Lancet **344**:665-670 (1994).

61. Peltola, H., P. Aavitsland, K. G. Hansen, K. E. Jonsdottir, H. Nokleby, and V. Romanus. *Perspective: a five-country analysis of the impact of four different Haemophilus influenzae type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia*, J.Infect.Dis. **179**:223-229 (1999).
62. Plotkin, S. A., *Rubella Vaccines*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
63. Plotkin, S. A., A. Murdin, and E. Vidor, *Inactivated Polio Vaccine*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
64. Plotkin, S. A. and W. A. Orenstein. *Vaccines*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
65. Plotkin, S. A. and M. Wharton, *Mumps Vaccines*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
66. Redd, S. C., L. E. Markowitz, and S. L. Katz, *Measles Vaccine*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
67. Rümke, H. C., M. A. E. Conyn-van Spaendonck, and A. D. Plantinga, *Plan voor evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Een discussienota*. **RIVM Rapport 213676001**. (1994).
68. Rümke, H. C., P. M. Oostvogel, G. van Steenis, and A. M. Van Loon. *Poliomyelitis in The Netherlands: a review of population immunity and exposure between the epidemics in 1978 and 1992*, Epidemiol.Infect. **115**:289-298 (1995).
69. Sakata, H., M. Hishiyama, and A. Sugiura. *Enzyme-linked immunosorbent assay compared with neutralization tests for evaluation of live mumps vaccines*, J.Clin.Microbiol. **19**:21-25 (1984).
70. Salmaso, S., P. Mastrantonio, S. G. Wassilak, M. Giuliano, A. Anemona, A. Giammanco, A. E. Tozzi, M. L. Ciofi degli Atti, and D. Greco. *Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. Stage II Working Group*, Vaccine **16**:1270-1275 (1998).
71. Schneerson, R., J. B. Robbins, J. Taranger, T. Lagergard, and B. Trollfors. *A toxoid vaccine for pertussis as well as diphtheria? Lessons to be relearned*, Lancet **348**:1289-1292 (1996).
72. Sheldon, T. *Netherlands faces measles epidemic*, B.M.J. **320**:76(2000).
73. Skendzel, L. P. *Rubella immunity. Defining the level of protective antibody*, Am.J.Clin.Pathol. **106**:170-174 (1996).
74. Slack, M. P., H. J. Azzopardi, R. M. Hargreaves, and M. E. Ramsay. *Enhanced surveillance of invasive Haemophilus influenzae disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccines*, Pediatr.Infect.Dis.J. **17**:S204-S207(1998).
75. Smeets-Driessen MDH, C. W. van der Zwan, A. D. Plantinga, H. C. Rümke, and C. van 't Spijker, *Twee vaccinaties met bof mazelen rubella vaccin volgens verkort vaccinatie schema*. **RIVM Rapport 438902002**. (1992).
76. Storsaeter, J., H. O. Hallander, L. Gustafsson, and P. Olin. *Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to Bordetella pertussis*, Vaccine **16**:1907-1916 (1998).

77. Sundermann LC, I. L. J. Korting-van Doren, G. A. M. Berbers, and H. C. Rümke. *Prospectief Vaccinatie Onderzoek. Antistofrespons bij kinderen in het Rijksvaccinatieprogramma. RIVM rapport 104000001.* (1997).
78. Sutter, R. W., S. L. Cochi, and Melnick J.L., *Live Attenuated Poliovirus Vaccines*, in: "Vaccines", S. A. Plotkin et al., eds., W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
79. Takala, A. K., J. Eskola, M. Leinonen, H. Kayhty, A. Nissinen, E. Pekkanen, and P. H. Makela. *Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine, J.Infect.Dis. 164:982-986* (1991).
80. Trollfors, B., J. Taranger, T. Lagergard, L. Lind, V. Sundh, G. Zackrisson, C. U. Lowe, W. Blackwelder, and J. B. Robbins. *A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine, N.Engl.J.Med. 333:1045-1050* (1995).
81. Veer, van der M., L. M. van Noorle Jansen, J. Nagel, G. van Steenis, A. D. Plantinga, and H. C. Rümke, *Antistofpatronen in een doorsnede van de Nederlandse bevolking. Onderzoek peilstations in 1980 en 1985. RIVM Rapport: 927901007.* (1993).
82. Veldhuijzen, I. K., M. A. E. Conyn-van Spaendonck, A. W. M. Suijkerbuijk, L. van Alphen, and J. Dankert, *Three years of surveillance of invasive infections by Haemophilus influenzae after the introduction of immunisation in the National Immunisation Programme. RIVM report 213676007.* (1997).
83. Visser, L. G. and H. C. Rümke. *[The diphtheria epidemic in the Russian Federation and recommendations concerning diphtheria vaccination in The Netherlands], Ned.Tijdschr.Geneeskd. 138:899-901* (1994).
84. Wallinga, J. and Hof S. van den. *Mazelen in Nederland: een verkennende analyse van aangifte., Ned.Tijdschr.Geneeskd.144:171-174* (2000).
85. Wenger, J. D., R. Booy, P. T. Heath and R. Moxon. *Epidemiological impact of conjugate vaccines on invasive disease caused by Haemophilus influenzae type B*, in: "New generation vaccines", 2nd edition, M. M. Levine, G. C. Woodrow, J. B. Kaper, G. S. Cobon, eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 489-502 (1997).
86. WHO. *Laboratory containment of wild polioviruses. Changes to the global plan of action. Global Polio Laboratory Network meeting 29 September-1 October 1999.* (1999).

Bijlage 4: Beschikbare vaccins en vaccins die voor 2010 beschikbaar zijn

In deze bijlage worden de vaccins besproken die nu beschikbaar zijn of dat naar verwachting voor 2010 zullen zijn en die in aanmerking lijken te komen voor het RVP2010. Het betreft de vaccins tegen bacteriële infecties met meningokokken en pneumokokken, en tegen virale infecties veroorzaakt door rotavirus, hepatitis A en B, waterpokken, influenza virus, respiratoir syncytieel virus (RSV), herpes simplex virus type 2, en humaan papillomavirus.

1. Bacteriële vaccins

1.1. Meningokokken

Ziekte:

Meningitis en sepsis.

Agens:

Neisseria meningitidis. De bacterie wordt in groepen onderverdeeld op basis van de antigene variatie van de kapselpolysacchariden (groep A, B, C, W135, X, Y, Z zijn pathogeen). In Nederland komen vrijwel uitsluitend groep B (85%) en C (15%) voor (53, 57). Verdere onderverdeling is op basis van buitenmembraaneiwwitten (klasse1 = PorA = subtype; klasse 2/3 = PorB = serotype) en lipopolysaccharide (53).

Beschrijving ziektebeeld:

Meningitis: nekstijfheid, hoofdpijn, hoge koorts, shock, misselijkheid, braken.

Restverschijnselen van meningitis: neurologische verschijnselen (epilepsie, doofheid, waterhoofd).

Sepsis: hoge koorts, puntvormige huidbloedingen, misselijkheid, braken, shock (75). Bij het jonge kind is er vaak alleen een algemeen ernstig ziek zijn zonder andere verschijnselen.

Restverschijnselen van sepsis: amputaties, orgaanbeschadiging.

Overdracht:

Meningokokken komen voor in de keel van 5 – 20% van schoolkinderen en volwassenen. De besmettelijkheid is laag. Van groep A en groep C zijn epidemische vormen bekend, waarbij dragerschap hoog is. De overdracht verloopt via aerosolen, maar (in)direct oraal contact is ook mogelijk.

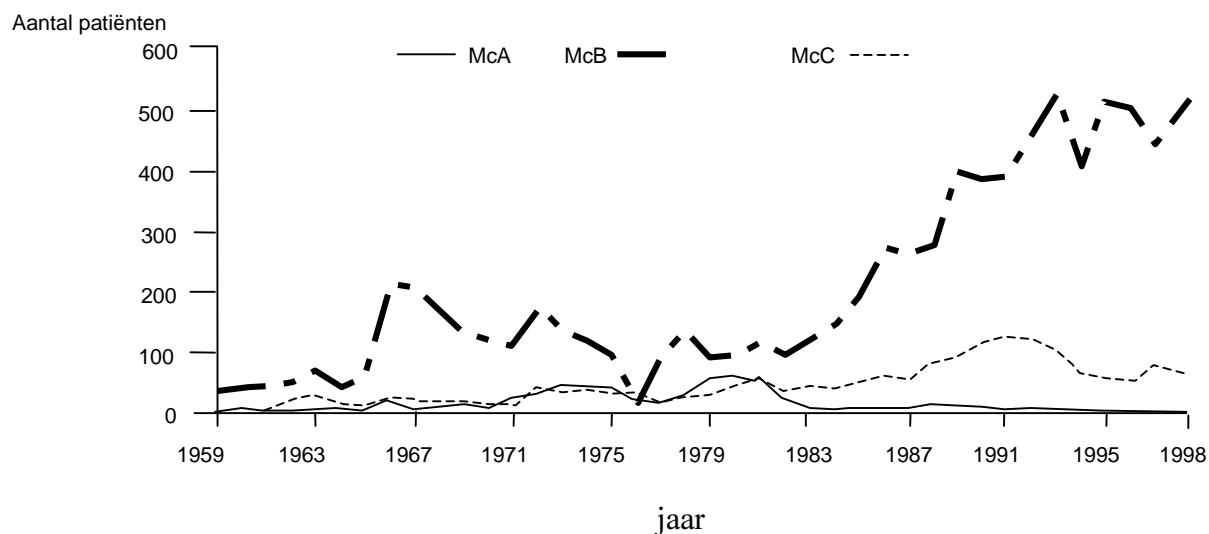
Epidemiologische aspecten:

Meningokokkenziekte heeft de hoogste incidentie bij kinderen onder 5 jaar met een maximum rond het eerste levensjaar. Een tweede piek wordt gevonden bij 15 – 19 jarigen. Het aantal gevallen in Nederland is ongeveer 700 per jaar, waarvan ongeveer 15% ernstige septische shock zonder meningitis. De leeftijdspecifieke incidentie voor 0- tot en met 4-jarigen is 24/100.000/jaar en voor 15 – 19 jarigen ongeveer 8/100.000/jaar (53).

Ziekenhuisopname is noodzakelijk. De mortaliteit is 11% in de groep van 0-4 jaar (5% meningitis; 35% sepsis) en de morbiditeit is 4 – 5 % (12).

Tabel B4.1: Epidemiologische gegevens over meningokokkeninfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuisopnames Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
VS	1,3	-	300
Nieuw-Zeeland	16,9 epidemie 1997	-	30
VK + Wales	4,4	100%	250
Nederland	4,7 (alle leeftijden) 30 (0-5 jaar) 8 (15-19 jaar) ⁽⁵³⁾	100%	50 tot 80 (alle leeftijden)



Figuur 1: Aantal patiënten met meningokokken A, B of C in de periode 1959-1998 (53).

Doelgroep:

0 t/m 4 jarigen, vanwege de hoogste incidentie in deze groep.

Ziektebelasting:

Ziektebelasting wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte). Hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gediscoteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6. Basisgegevens zijn afkomstig uit een studie door Bos et al. (12).

Eisen aan vaccin:

Een optimaal meningokokken vaccin moet langdurige bescherming bieden tegen alle in Nederland voorkomende Neisseria groepen bij alle personen uit de doelgroep, maar vooral jonge kinderen (< 2 jaar).

Beschrijving vaccins:

Voor groep A, C, W135 en Y meningokokken zijn polysaccharide vaccins geregistreerd als afzonderlijke componenten (A, C) of in combinaties (A/C, A/C/Y/W135). Het polysaccharide vaccin geeft kortdurende bescherming (geen geheugenimmunitet). Het meningokokken C vaccin beschermt niet in de grootste risicogroep (kinderen 0 – 2 jaar). Het polysaccharide vaccin wordt toegepast bij reizigers en sporadisch bij andere risicogroepen (complementdeficiënties) en tijdens lokale uitbraken. Een C-conjugaatvaccin is inmiddels ingevoerd in het Verenigd Koninkrijk en wordt met succes toegepast (19).

Momenteel worden tegen groep B meningokokken vesicle vaccins ontwikkeld. Klinische studies hebben aangetoond dat vaccinatie met het monovalente meningokokken B vaccin

Tabel B4.2: Berekening van de ziektelast door meningokokkeninfecties en de ziektelast die door vaccinatie voorkomen kan worden.

Berekening	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL acute meningokokkenziekte, leeftijd 0-12 maanden: Berekend als incidentie (95) x geschatte resterende levensverwachting zonder discontering (75) x case fatality (0,11, gemiddeld voor septische shock en meningitis/lichte sepsis) (12). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie ($58/95 = 0,61$) x effectieve bescherming vaccin (0,51; omvat vacc. graad, dekking sero/subtypen en geschatte specifieke werkzaamheid) (12).	784	244
VL acute meningokokkenziekte, leeftijd 1 t/m 4 jaar: Berekend als incidentie (211) x geschatte resterende levensverwachting zonder discontering (72) x case fatality (0,11, gemiddeld voor septische shock en meningitis/lichte sepsis) (12). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x effectieve bescherming vaccin (0,64; omvat vaccinatiegraad, dekking sero/subtypen en geschatte specifieke werkzaamheid) (12).	1.671	1.070
ZJE acute meningokokkenziekte, leeftijd 0-12 maanden: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (95) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is beoordeeld). <i>Wegingsfactor:</i> max. 0,1, gewaardeerd als jaarprofiel, gebaseerd op een zeer ernstig ziekteproces gedurende 0,1 jaar (zie bijlage 6). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie ($58/95 = 0,61$) x effectieve bescherming vaccin (0,51; omvat vaccinatiegraad, dekking sero/subtypen en geschatte specifieke werkzaamheid) (12).	10	5
ZJE acute meningokokkenziekte, leeftijd 1 t/m 4 jaar: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (211) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is beoordeeld). <i>Wegingsfactor:</i> maximaal 0,1; gewaardeerd als jaarprofiel, gebaseerd op een zeer ernstig ziekteproces gedurende 0,1 jaar (zie bijlage 6). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x effectieve bescherming vaccin (0,64) (12).	21	13
ZJE restverschijnselen: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (306) x fractie restverschijnselen (0,05) x duur (resterende levensverwachting zonder discontering geschat op ca. 75). <i>Wegingsfactor:</i> circa 0,2; VTV-1997 (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie ($269/306 = 0,88$) x effectieve bescherming vaccin (gewogen gemiddelde 0,57).	230	115
Totaal (zonder discontering)	2.716	1.447

(een Noorse en een Cubaanse variant) tijdens epidemieën door groep B meningokokken nauwelijks tot matig effectief is (9, 49). Andere vaccincomponenten zijn nog niet in mensen getest. Het RIVM heeft een hexavalent meningokokken B vaccin ontwikkeld, dat 75% van alle subtypen van groep B en C meningokokken in Nederland afdekt (17, 65). Dit vaccin wekt een bactericide antistofrespons op bij zuigelingen en oudere kinderen (16, 41).

Werkingsmechanisme vaccins:

Meningokokkenvaccins induceren de vorming van antistoffen, die samen met complement in staat zijn de meningokok te doden. De antistofrespons tegen polysacchariden is T-cel onafhankelijk. Door conjugatie van het polysaccharide aan een dragereiwit (TT of DT) worden ook specifieke T-helper cellen aangemaakt. Groep A-TT conjugaatvaccins zijn minder effectief dan DT-conjugaten door interferentie. Antistoffen tegen PorA en verschillende andere buitenmembraan eiwitten (LbpA, FrpB, NmpA, klasse 5 eiwitten) zijn

bactericide evenals antistoffen opgewekt tegen membraanvesicles van groep B meningokokken. Het belangrijkste eiwit in de vesicles dat bactericide antistoffen opwekt is PorA. Deze antistoffen hebben een redelijke voorspellende waarde voor bescherming.

Na vaccinatie:

Weinig data beschikbaar. Naar alle waarschijnlijkheid zijn geconjugeerde MenA en/of C vaccins minstens zo goed beschermend als ongeconjugeerde vaccins en bovendien beschermen zij op jongere leeftijd. De eerste ervaringen met meningokokkenconjugaatvaccins in het VK zijn zeer gunstig (19). De op eiwit gebaseerde vaccins tegen MenB, ontwikkeld in Noorwegen en Cuba, lijken circa 50-60% effectief bij oudere kinderen (9, 49).

Huidige vaccinatiebeleid:

Geen vaccinatie. Vaccin is nog niet beschikbaar.

Gezondheidseconomische aspecten:

Er is één studie uitgevoerd naar universele vaccinatie van Nederlandse zuigelingen tegen meningokokken B. 1998 was gekozen als referentiejaar voor de berekening van huidige kosten. Alle toekomstige kosten en QALY's zijn gediscoteerd met 4% per jaar. Voor de berekening van de kosten is 1998 gekozen als referentiejaar. De epidemiologische gegevens over meningokokkenziekte zijn de gemiddelde incidentiegegevens over de jaren 1993-1997 (53, 12). De KER is 11.400 EUR/QALY, zowel op basis van alleen directe kosten, als op basis van directe en indirecte kosten (12).

Volgens het IOM rapport is universele vaccinatie in de VS van zuigelingen en peuters tegen meningokokken B – vergeleken met andere vaccins – minder gunstig (categorie IV). De studie betreft alleen directe kosten (38). Dit wordt veroorzaakt door een lagere dekking van het vaccin. Verrekening van de indirecte kosten leidt waarschijnlijk tot een gunstiger KER, maar niet noodzakelijkerwijs tot indeling in een gunstiger categorie.

Opname in het RVP 2010?

Het gebruik van monovalent meningokokken C is minder geschikt voor opname in het RVP vanwege de geringe dekking. Het meningokokken B vaccin, dat door het RIVM wordt ontwikkeld, is veelbelovend vanwege de grote dekking. Het meest waarschijnlijk lijkt introductie van een combinatievaccin dat bestaat uit een meningokokken B vaccincomponent (hexa- of nonavalent vesicle vaccin) en een pneumokokken vaccincomponent (pneumokokkenconjugaat vaccin met 9 of 13 componenten). Verder zou overwogen kunnen worden daar een meningokokken C vaccincomponent aan toe te voegen om één vaccin voor heel Europa te hebben. Dit combinatievaccin is mogelijk geschikt voor opname in RVP2010. Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4.

1.2. Pneumokokken

Ziekte:

Ziekten door pneumokokken zijn in twee hoofdgroepen te verdelen:

- a. invasieve, met bacteriëmie geassocieerde ziekten zoals meningitis, sepsis en pneumonie
- b. ziekten die zich aan de slijmvliezen afspelen (mucosale infecties zoals bronchopneumonie, middenoorontsteking en voorhoofdsholteontsteking).

Agens:

Streptococcus pneumoniae

Overdracht:

De transmissie van pneumokokken is aerogeen.

Epidemiologische aspecten:

De epidemiologie van pneumokokkenziekten is ingewikkeld gezien de vele presentatievormen, de heterogeniteit van de bacterie en de voorkeur voor sommige serotypen om een bepaalde klinische presentatie te geven.

Informatie over pneumokokken meningitis is afkomstig van het Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis (RBM) (53). De voorlopige rapportage geeft de volgende aantallen. In 1998 rapporteert het RBM een aantal van 213 Pnk isolaten uit CSF (alle serotypen). Hiervan komen er 29 voor in het eerste levensjaar en 29 bij 1-4 jarigen (totaal 27.2% van het aantal isolaten). Er waren in 1998 812 positieve bloedkweken, waarvan slechts 4.9% bij 0-4 jarigen en het merendeel bij volwassenen (zie figuur 2). Het RBM heeft de afgelopen jaren door een actievere verwerving meer bloedisolaten ontvangen dan vroeger (in 1994, 312 isolaten). Rond 25% van alle bacteriële meningitis wordt door Pnk veroorzaakt. Over de afgelopen 10 jaren is de prevalentie van Pnk-meningitis stabiel rond 200 gevallen.

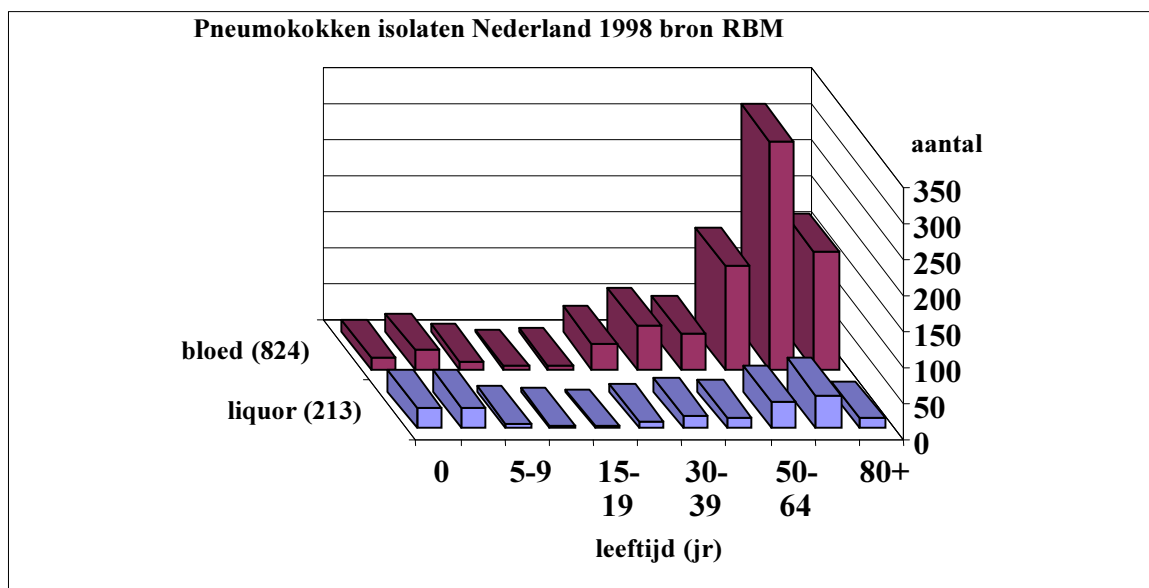
Over andere uitingsvormen van pneumokokkeninfecties (zoals pneumonie en otitis media) zijn in Nederland en in andere landen geen betrouwbare cijfers beschikbaar. Men neemt aan dat ongeveer 50% van alle otitis media gevallen door pneumokokken wordt veroorzaakt. Elk kind maakt minstens één episode van otitis media door voor het 5e levensjaar. De morbiditeit door otitis is niet zeer ernstig, maar wel van grote omvang. Bij ouderen veroorzaken pneumokokken overwegend longontsteking, die vaak met bacteriëmie is geassocieerd. Exacte gegevens hierover zijn niet voorhanden. De registratie van het RBM levert een absolute ondergrens van de incidentie bij ouderen.

In Nederland wordt Pnk-meningitis vooral door de serotypen 3, 4, 6B, 7F, 14, 18C, 19F, 23F bepaald. Pnk hebben per serotype een zekere voorkeur voor leeftijd. Serotype 3 en 4 komen vooral bij ouderen voor en van de serotypen 6B, 7F, 14, 18C komt 30% van de gevallen bij kinderen voor. Bij kinderen worden invasieve Pnk-infecties vooral bepaald door de serotypen 1, 4, 6, 9, 14, 18, 19 en 23, en bij volwassenen vooral door 1, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 14.

Tabel B4.3: Epidemiologische gegevens over pneumokokkenmeningitis¹.

	Incidentie alleen meningitis Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuis-opnames Per 100.000 inwoners per jaar	Huisarts-bezoek	Mortaliteit
Wereld	-	-	-	-
VS	-	-	-	-
Nederland	1,4	1,4	100%	Circa 10%

¹De gegevens zijn afkomstig uit het Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis (AMC/RIVM, Amsterdam) (53).



Figuur 2: In Nederland geïsoleerde pneumokokkenstammen (1998).

Doelgroep:

Ouderen vanwege de associatie met invasieve infecties. 0-5 jarigen vanwege het voorkomen van pneumokokkenmeningitis, andere invasieve ziekten, en otitis media. In deze groep zijn vooral 0-2 jarigen belangrijk.

Ziektebelasting:

Ziektebelasting wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B4.4: Berekening van de ziektelast (met en zonder otitis media) door pneumokokkeninfecties en de ziektelast (met en zonder otitis media) die door vaccinatie van zuigelingen en peuters voorkomen kan worden.

Berekening vaccinatie jonge kinderen	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL meningitis 0 t/m 4 jaar: Berekend als incidentie (68,7) x case fatality (0,15) x geschatte resterende levensverwachting (75 jaar). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie (6e maand t/m 4 jaar; $52,1/68,7 = 0,76$) x effectieve bescherming vaccin (0,52)	773	305
VL pneumonie 0 t/m 4 jaar: Berekend als incidentie (148) x case fatality (0,05) x geschatte resterende levensverwachting (75 jaar). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie (6e maand t/m 4 jaar; $133/148 = 0,9$) x effectieve bescherming vaccin (0,52)	555	260
ZJE acute meningitis, 0 t/m 4 jaar: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (68,7) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is beoordeeld). <i>Wegingsfactor:</i> maximaal 0,1, gewaardeerd als jaarprofiel, gebaseerd op een zeer ernstig ziekteproces gedurende 0,1 jaar (zie bijlage 6) <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie (6e maand t/m 4 jaar; $52,1/68,7 = 0,76$) x effectieve bescherming vaccin (0,52)	7	3
ZJE meningitis restverschijnselen: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (68,7) x fractie restverschijnselen (0,05) x duur (resterende levensverwachting zonder discontering geschat op ca. 75 jaar). <i>Wegingsfactor:</i> circa 0,2; VTV-1997 (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie ($52,1/68,7 = 0,76$) x effectieve bescherming vaccin (0,52).	52	20
ZJE acute pneumonie 0 t/m 4 jaar: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (148) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is beoordeeld). <i>Wegingsfactor:</i> maximaal 0,1, gewaardeerd als jaarprofiel, gebaseerd op een zeer ernstig ziekteproces gedurende 0,1 jaar (zie bijlage 6) <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x fractie relevante incidentie (6e maand t/m 4 jaar; $133/148 = 0,9$) x effectieve bescherming vaccin (0,52)	15	7
Totaal zonder discontering (exclusief otitis media)	1.402	595
Extra: ZJE otitis media acuta 1 t/m 4 jaar <i>Ziektejaren:</i> incidentie (200.000 = 25% van 1 t/m 4 jaar populatie) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is beoordeeld) x geschat aandeel pneumokokken (25%). <i>Wegingsfactor:</i> 0,02 genomen, gewaardeerd als jaarprofiel; de waarde is gekozen als vergelijkbaar met die voor bijholteontsteking; VTV-1997 (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> ZJE x werkzaamheid vaccin (gesteld als 0,27). ZJE blijvende doofheid na otitis media <i>Ziektejaren:</i> incidentie (minimaal 5 voorkombaar) x duur (aangenomen resterende LV 75 jaar zonder discontering). <i>Wegingsfactor:</i> 0,12; matige gehoorstoornis, VTV-1997 (46).	1.000	270
Totaal zonder discontering (inclusief otitis media)	Circa 2.500	910

Tabel B4.5: Berekening van de ziektelast door pneumokokkeninfecties en de ziektelast die door vaccinatie van ouderen (65+) voorkomen kan worden.

Berekening vaccinatie 65+ pneumokokken	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL: <i>Sterfte:</i> incidentie invasieve pneumokokken (40/100.000) x populatie 65+ (2 miljoen) x case-fatality (0,2) = 160 <i>Gemiddelde resterende levensverwachting bij overlijden:</i> circa 10 jaar (dit kan makkelijk een factor 2 zijn overschat (66)). <i>Fractie voorkombaar:</i> werkzaamheid vaccin is gesteld op 0,7.	1.600	1.120
ZJE: <i>Ziektejaren:</i> incidentie (200/100.000) x populatie 65+ (2 miljoen) = 4000 (de incidentie is een ondergrens, gebaseerd op positieve typering. Kan misschien wel 5 x hoger liggen). <i>Wegingsfactor:</i> jaarprofiel 0,1; VTV-1997 voor longontsteking (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> werkzaamheid vaccin is gesteld op 70%.	400 (2.000)	280 (1.400)
Totaal (als incidentie factor 5 hoger)	2.000 (3.600)	1.400 (2.520)

Eisen aan vaccin:

Vaccins moeten langdurige bescherming bieden aan personen uit de doelgroepen, ook bij zeer jonge kinderen. Bovendien is dekking tegen meerdere serotypen belangrijk.

Beschrijving vaccins:

Tegen pneumokokken bestaan twee groepen op kapselpolysacchariden gebaseerde vaccins. Ten eerste de 'klassieke' ongeconjugeerde vaccins (die al beschikbaar zijn) en ten tweede de modernere geconjugeerde vaccins (die ontwikkeld worden). Sinds kort worden ook op eiwitten gebaseerde vaccins ontwikkeld.

Ongeconjugeerde polysaccharide vaccins:

In Nederland en vele andere landen zijn 23-valente pneumokokkenvaccins geregistreerd (Merck Sharpe & Dohme, Wyeth-Lederle). Deze multivalente vaccins 'dekken' in Nederland >80% van de Nederlandse meningitis isolaten. Ongeconjugeerde Pnk vaccins zijn echter pas vanaf de leeftijd van 2 jaar werkzaam. Ze worden daarom overwegend bij volwassenen (ouderen) gebruikt en spelen geen rol bij de preventie van Pnk-meningitis, omdat die overwegend op de zuigelingenleeftijd voorkomt.

Geconjugeerde pneumokokkenvaccins:

Meerdere instellingen en industrieën ontwikkelen momenteel geconjugeerde vaccins tegen Pnk als vervolg op de reeds bestaande ongeconjugeerde 23-valente vaccins. Deze vaccins zullen overwegend bij jonge kinderen worden gebruikt, maar ook oudere kinderen, volwassenen en ouderen hebben een effectievere immuunrespons op dit type vaccin ten opzichte van ongeconjugeerde vaccins. De volgende vaccins kunnen worden genoemd:

- Wyeth-Lederle 7-valent (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F),
- Wyeth-Lederle 9-valent (1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F),
- MSD 7-valent (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F),
- Pasteur-Mérieux 11-valent (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).
- RIVM/Dutch Nordic: 4-valent vaccin (6B, 14, 19F, 23F).

Als eerste is het 7-valente vaccin van Wyeth-Lederle in november 1999 in de Verenigde Staten geregistreerd; Europese registratie wordt begin 2001 verwacht.

Mogelijk zijn dergelijke vaccins op termijn te combineren met geconjugeerde Meningokokken groep A en/of C vaccins.

Pneumokokken eiwit vaccins

Tot slot wordt gewerkt aan pneumokokken vaccins die niet op kapselpolysacchariden maar op eiwitten gebaseerd zijn. Pneumolysine is een bijzonder aantrekkelijk eiwit als basis voor een nieuwe generatie pneumokokken vaccins (62). Het toekomstige vaccin is gebaseerd op een met recombinant DNA technologie verkregen mutant pneumolysine, het zogeheten pneumolysoïd (Pd) (61, 90). Vanwege de cytotoxische activiteit is pneumolysine als zodanig niet geschikt als vaccin. Echter, het is mogelijk een aanvulling op de conjugaatreks of het zou in een geconjugeerd vaccin ook als dragereiwit kunnen fungeren (43, 44, 63)

Werkingsmechanisme vaccins:

Bij de pneumokok zijn kapselpolysacchariden de belangrijkste antigenen die met virulentie en met beschermende immuniteit zijn geassocieerd. Antistoffen tegen het bacteriekapsel maken de bacterie minder mobiel en zorgen dat ze worden opgeruimd door het fagocytair systeem (opsonofagocytose). Polysacchariden wekken een beperkte immunrespons op, omdat alleen B-lymfocyten worden geactiveerd. Dit leidt tot immuniteit die overwegend door IgM antistoffen en in veel mindere mate door IgG antistoffen wordt gemedieerd. Deze immuniteit dooft na enige jaren uit, omdat geen immunologisch geheugen wordt aangelegd. Bovendien zijn jonge kinderen (<2 jaar) nog niet in staat om op deze polysaccharide antigenen te reageren.

Koppeling van de polysacchariden aan dragereiwitten (conjugatie) leidt wel tot een sterke, persisterende IgG-gemedieerde immuniteit met immunologische geheugenvorming. Ook zijn zeer jonge kinderen nu wel in staat om adequaat op de geconjugeerde vaccins te reageren. Gezien de heterogeniteit van pneumokokken moeten Pnk vaccins multivalent zijn.

Na vaccinatie:

Ongeconjugeerde polysaccharide vaccins:

De beschermende effectiviteit van ongeconjugeerde Pnk vaccins bij oudere kinderen is niet onderzocht. Bij volwassenen (ouderen) bestaat ca. 70% bescherming tegen invasieve (met bacteriemie geassocieerde) infecties, terwijl de bescherming tegen de vaker voorkomende mucosale infecties (bronchopneumonie) minder goed lijkt te zijn (2).

Geconjugeerde pneumokokkenvaccins:

In een grootschalige efficacy studie in Californië bleek vaccinatie met een 7-valent Pnk conjugaat vaccin (Wyeth-Lederle) in hoge mate effectief in het voorkomen van invasieve Pnk-infecties: 1 geval in de gevaccineerde groep versus 47 gevallen in de controle groep (beide groepen bestonden uit circa 19.000 kinderen). Ook bleek er bescherming tegen mucosale infecties (oorontsteking, bronchopneumonie).

Huidige vaccinatiebeleid:

Pneumokokken 23-valent vaccinatie wordt vergoed volgens de regeling farmaceutische hulp 1996 voor de volgende verzeerden:

- in de leeftijd van 2 jaar en ouder met een onvolwaardige miltfunctie ofwel na miltverwijdering
- lijdende aan de ziekte van Hodgkin die als onderdeel van de behandeling een miltverwijdering zullen ondergaan
- met de ziekte van Hodgkin die een behandeling met cytostatica zullen ondergaan, ook als geen miltverwijdering plaatsvindt

- met een marginale longfunctie (maximaal adem-minuutvolume minder dan 20 l) door welke oorzaak dan ook
- met levercirrose
- met recidiverende hersenvliesontsteking door pneumokokkeninfectie na schedelletsel, al dan niet met lekkage van hersenvocht
- die HIV geïnfecteerd zijn (CDC-klassificatie HIV infectie groepen II, III en IV)

Gezondheidseconomische aspecten:

Ongeconjugerd vaccin:

Resultaten van een Nederlandse studie tonen aan dat de KER van pneumokokken vaccinatie in hoge mate leeftijdsafhankelijk is (zie tabel B4.6). In de studie is alleen rekening gehouden met directe kosten (5, 68). Verwerking van de indirecte kosten zou waarschijnlijk leiden tot een betere KER voor oudere personen die deel uitmaken van de arbeidsmarkt (55-64 jaar). Voor de overige personen zou de KER waarschijnlijk niet veel veranderen. Overigens gaat de studie (5) er ten onrechte van uit dat het vaccin ook werkzaam is tegen niet-invasieve pneumonieën. Uit een te verschijnen studie van Postma (68) blijkt dat de KER voor pneumokokkenvaccinatie van ouderen (65 jarigen) 10.100 EUR per gewonnen levensjaar kost. Kosten (oorspronkelijk in 1995 Hfl) zijn geïnfleteerd naar 1998 met gebruikmaking van OECD-GDP-prijsindexen en vervolgens omgerekend naar EUR. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% per jaar.

Tabel B4.6: Kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie in Nederland (5).

Leeftijdscategorie (jaren) van personen die in aanmerking komen	Kosteneffectiviteitsratio (EUR / gewonnen levensjaar) ¹
55-59	37.200
60-64	16.600
65-69	7.000
70-74	3.100
75-79	1.100
80-84	200
85+	-200 ¹
65+	800

¹Kosten (oorspronkelijk in 1995 Hfl) zijn geïnfleteerd naar 1998 met gebruikmaking van OECD-GDP-prijsindexen en vervolgens omgerekend naar EUR. Toekomstige kosten en levensjaren zijn gedisconteerd met 5% per jaar. Negatieve kosten zijn een maat voor besparingen.

Verscheidene internationale studies tonen aan dat vaccinatie van personen van 65 jaar of ouder in de VS directe kosten kan besparen (categorie 1) (28, 36, 73). Aangezien de meeste mensen boven de 65 jaar gepensioneerd zijn zullen er naar verwachting weinig of geen indirecte kosten bespaard worden.

Geconjugerd vaccin:

Een recent RIVM-onderzoek wijst uit dat universele vaccinatie van zuigelingen met geconjugerd 7-valent vaccin een KER van 38.400 EURO/QALY heeft, wanneer alleen rekening wordt gehouden met de directe kosten. Wanneer ook de indirecte kosten verrekend worden dan is de KER 38.300 EURO/QALY (12). Bij de berekening van KER is overigens rekening gehouden met het effect van vaccinatie op het voorkomen van otitis media. 1998 is gekozen als referentiejaar voor de berekening van de huidige kosten. Alle toekomstige kosten en QALY's zijn gedisconteerd met 4% per jaar. Voor zover bekend zijn er elders geen economische evaluaties uitgevoerd voor het 9-valent vaccin.

Opname in RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Vaccinatie van ouderen (65+), iedere 5 jaar, met ongeconjugeerd multivalent vaccin is zeer geschikt voor opname in het RVP2010. Vaccinatie van zuigelingen en peuters met een geconjugeerd vaccin (bij voorkeur in combinatie met een meningokokkenvaccin) is mogelijk geschikt voor opname in het RVP. De ontwikkeling van pneumolysoïd loopt achter op de ontwikkeling van conjugaatvaccins.

2. Virale vaccins

Algemene gegevens in onderstaand overzicht zijn afkomstig uit Fields Virology, 3d ed. 1996 (26); Vaccines 3d ed., 1999 (64) en het Jordan Report 1998 (30). Andere bronnen zijn de CDC (www.cdc.gov), NIH (www.NIH.gov) en WHO (www.WHO.int).

2.1. Rotavirus

Ziekte:

Gastro-enteritis

Agens:

Rotavirus

Beschrijving ziektebeeld:

Lichte vorm: diarree, koorts en overgeven, ernstige vorm: uitdroging.

Overdracht:

Het virus verspreidt zich primair via de fecaal-orale route, met name directe overdracht van persoon naar persoon vindt plaats. Het is onduidelijk of infectie ook via de luchtwegen mogelijk is.

Epidemiologische aspecten:

Rotavirus vertoont een seizoensgebonden incidentie, waarvan de piek in Nederland gemiddeld in februari-maart optreedt (42).

Het aantal ziekenhuisopnamen van kinderen <5 jaar ten gevolge van rotavirus is 90-270 per 100.000. Wanneer rotainfecties die ontstaan in het ziekenhuis worden meegeteld dan is die incidentie 110-320 per 100.000.

Tabel B4.7: Epidemiologische gegevens over rotavirusinfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuisopnames Per 100.000 inwoners per jaar	Huisarts- bezoek	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	2500	-	-	16
VS ⁽³¹⁾	1200	10-20 ⁽⁶⁰⁾ 137 (<5jr ¹)	310-2200	0.008-0.016
Nederland ⁽⁹⁶⁾	~1700-6000 (<5jr)	90-270 (<5jr)	583 (<5jr)	<0.06
UK	700 ⁽⁹²⁾	30, 520 (<5jr) ⁽⁷²⁾	230 ⁽⁹²⁾ 4000 (<5 jr)	-

¹Wanneer er een leeftijdscategorie is gespecificeerd dan zijn de aantallen uitgedrukt per 100.000 individuen uit deze leeftijdscategorie.

Doelgroep:

Kinderen van 0-5 jaar, omdat de incidentie en de ernst van de ziekteverschijnselen in deze groep het hoogst is.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gediscoteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte,

vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B4.8: Berekening van de ziektelast door rotavirusinfecties en de ziektelast die door vaccinatie van zuigelingen en peuters voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van kinderen	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL:	0	0
ZJE: <i>Ziektejaren:</i> incidentie 0-4 jaar (1.700-6.000/100.000) x omvang leeftijdsgroep (1 miljoen) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is gewaardeerd) = 17.000-60.000. <i>Wegingsfactor:</i> 0,017; VTV-1997 voor maag-darminfecties algemeen, gewaardeerd als jaarprofiel (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> de effectiviteit van het vaccin is gesteld op 60-90%.	290-1.020	174-920
Totaal	290-1.020	174-920

Eisen aan vaccin:

Een optimaal rotavirus vaccin moet beschermen tegen infectie van de villose epitheelcellen van de dunne darm bij jonge kinderen. Het vaccin moet mucosale immuniteit opwekken omdat mucosale antilichamen een rol spelen bij de bescherming tegen natuurlijke infectie. Omdat mucosale antilichamen in respons op natuurlijke infectie kortlevend zijn (< 1 jaar) moeten rotavirus vaccins een IgA respons opleveren die langer duurt. Daarnaast moet het vaccin bescherming bieden tegen een zo groot mogelijk aantal serotypen.

Beschrijving vaccin (40):

Het meest veelbelovende vaccin is een quadri(tetra-)valent levend virus afgeleid van een rotavirus serotype 3 van resusapen. Het rotavirus genoom bestaat uit 11 genoomsegmenten, één daarvan codeert voor het VP7 eiwit, dat de determinant is voor elf verschillende humane serotypen (de overige acht serotypen worden gekenmerkt door VP4). Het vaccin bestaat uit een mengsel van virussen dat elk van de 10 segmenten van het apenvirus plus een van vier verschillende VP7 segmenten bevat: dat van het apenvirus (type 3) of die van type 1, 2 en 4 van de humane virussen. Samen maken deze serotypen 95% van alle door VP7 bepaalde serotypen uit. Het vaccin wordt geproduceerd door Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics en wordt oraal toegediend in 3 doses: op 2, 4 en 6 maanden.

Het vaccin is goedgekeurd door de FDA in augustus 1998, maar de ACIP heeft per 22 oktober 1999 besloten het vaccin voorlopig niet langer aan te bevelen wegens een mogelijke associatie met intussusceptie, een vorm van darminvaginatie. Momenteel wordt deze bijwerking nader onderzocht.

Werkingsmechanisme vaccin:

Het vaccin induceert neutraliserende (beschermende) antilichaamtiteren tegen een van de 4 VP7 serotypen in 96% van de gevaccineerden, in minder dan 50% van de gevallen tegen alle vier. Bij 60% van de gevaccineerden worden verhoogde sIgA titers opgewekt die minstens een jaar persistenten.

NB: het vaccin veroorzaakt in 33% van de gevallen lichte koorts na 4-5 dagen.

Na vaccinatie (59):

De vaccin-*efficacy* in de geïndustrialiseerde landen is met circa 60% niet erg hoog. Daar staat tegenover dat wel goede bescherming (80-90%) tegen gecompliceerde infecties (dehydratie, verschijnselen leidende tot ziekenhuisopname etc.) wordt gevonden.

Huidige vaccinatiebeleid:

Geen vaccinatie. Het vaccin is niet geregistreerd in Nederland en in de VS (waar het wel geregistreerd was) is het tijdelijk van de markt gehaald vanwege mogelijke bijwerkingen.

Gezondheidseconomische aspecten:

De kosteneffectiviteit van universele vaccinatie met rotavirus is nooit geanalyseerd voor de Nederlandse situatie. Op dit moment wordt een studie uitgevoerd door het RIVM. Uit studies in de VS en Finland blijkt dat, afhankelijk van de vaccinatiekosten, routinematige universele vaccinatie van zuigelingen zeer gunstig (categorie 2) tot kostenbesparend (categorie 1) is. De berekeningen waren gebaseerd op zowel directe als indirecte kosten. In dat geval blijkt dat vaccinatie voor US\$50 in de VS kostenneutraal is. In Finland is vaccinatie voor US\$20 kostenneutraal. De daadwerkelijke vaccinatiekosten variëren naar verwachting tussen de US\$20 en US\$30 (74, 79, 85). Wanneer de indirecte kosten buiten beschouwing worden gelaten dan is een vaccinatie voor US\$9 in de VS kostenneutraal (85) en is de kosteneffectiviteit gunstig (categorie III) (38).

Opname in het RVP2010?

Vaccinatie tegen rotavirus lijkt minder geschikt voor opname in het RVP2010, maar de gegevens (zowel over de voorkombare ziektelast als over de kosteneffectiviteit) vertonen een dermate grote spreiding, dat voor een conclusie nader onderzoek vereist is. Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's ook hoofdstuk 4.

Verdere acties:

- Nadere bepaling van de voorkombare ziektelast en uitvoering van kosteneffectiviteitsstudies van vaccinatie voor Nederland.
- Wanneer rotavirus vaccinatie geschikt blijkt voor opname in het RVP2010 dan dient de route van toediening geoptimaliseerd te worden. Daarnaast moet dan ook uitgezocht worden in hoeverre combinatie van rotavirus vaccin met bestaande vaccins leidt tot interferentie.

2.2. Hepatitis A virus

Ziekte:

Hepatitis A

Agens:

Hepatitis A virus

Beschrijving ziektebeeld:

Algehele malaise, geelzucht; in het algemeen milde verschijnselen, incidenteel bij volwassenen ernstiger symptomen (algeheel falen van de lever, levertransplantatie noodzakelijk).

Overdracht:

Het virus verspreidt via feces. Infectie door oraal contact met materiaal dat besmette feces bevat.

Epidemiologische aspecten:

Nederland is een laag-endemisch land voor hepatitis A. Per jaar worden in Nederland ongeveer 940 symptomatische gevallen van hepatitis A gemeld bij de inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ). Dit zou neerkomen op een incidentie van plm. 6 per 100.000 per jaar. Gecorrigeerd voor onderrapportage is dit getal echter 2-3 maal zo hoog. Bovendien verloopt een kwart van alle hepatitis A infecties bij volwassenen asymptomatisch; bij (jonge) kinderen is deze fractie nog groter. Incidentie kan hierdoor worden geschat op 16-24 per 100.000 per jaar ($6 \cdot 2/0.75 - 6 \cdot 3/0.75$).

Uit seroprevalentie onderzoek blijkt dat er ten gevolge van lagere blootstelling aan hepatitis A virus de seroprevalentie aanzienlijk lager is voor personen geboren sinds de tweede wereldoorlog. Daarom zal het aantal personen dat vatbaar is voor HAV toenemen in de komende decennia in Nederland. Dit heeft mogelijk implicaties voor het vaccinatiebeleid mede omdat oudere leeftijd geassocieerd is met grotere kans op symptomatische HAV infectie (81).

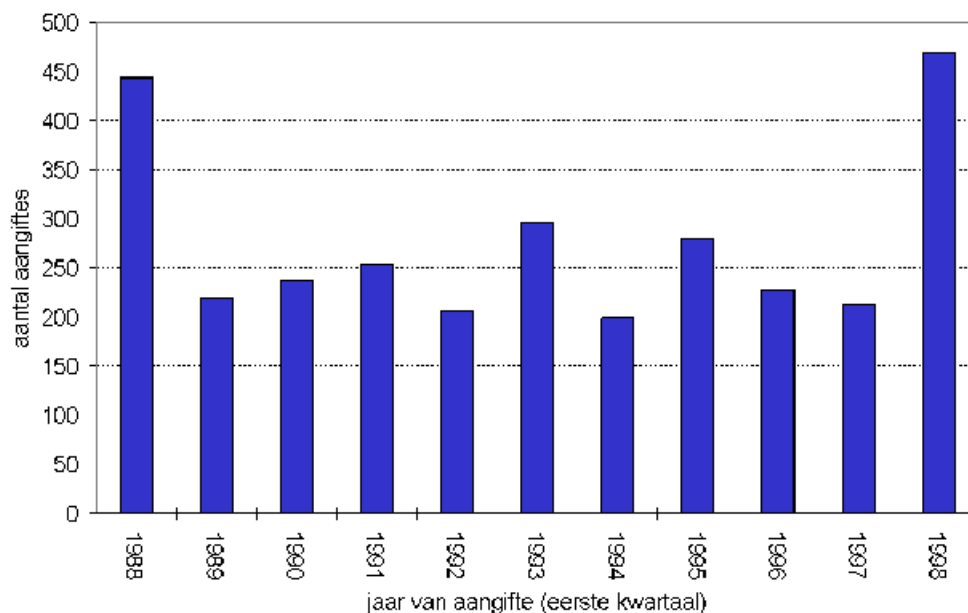
Tabel B4.9: Epidemiologische gegevens over hepatitis A virusinfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Prevalentie	Ziekenhuisopnames Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	280	-	-	0.112 (<40jr) 0.31 (>40jr)
VS ¹	50-75	33.000	-	0.04
Nederland	12-18 ² 16-24 ³	-	0.6	0.06-0.26

¹ Deze gegevens zijn afkomstig van het CDC.

² Deze gegevens zijn afkomstig van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en gecorrigeerd voor onderrapportage. Asymptomatische patiënten zijn niet meegerekend.

³ Inclusief asymptomatische patiënten (80, 83).

**Figuur 3:** Aantal aangiffes van hepatitis A in het eerste kwartaal van het jaar, Nederland 1988-1998 (Bron: IGZ) (82).Doelgroep:

Hele populatie.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gedisconteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B4.10: Berekening van de ziektelast door hepatitis A infecties en de ziektelast die door vaccinatie van kleuters voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van 4 jarigen	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL: virale hepatitis <i>Sterfte:</i> 8-31 (berekend als 0,4-1,1% van de incidentie van 1.900-2.800) <i>Resterende levensverwachting bij overlijden:</i> ruw geschat gemiddelde op basis van leeftijdsverdeling doodsorzakenstatistiek: 36 <i>Fractie voorkombaar:</i> de effectiviteit van het vaccin is 90%.	288-1.116	263-1.004
ZJE: <i>Ziektejaren:</i> incidentie symptomatisch (1900-2800) x duur (0,04 jaar) = 76-112 <i>Wegingsfactor:</i> 0,21; voor hepatitis B, VTV-1997 (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is 90%.	16-24	14-22
Totaal	304-1.140	277-1.026

Eisen aan vaccin:

Het vaccin moet een goede en langdurige bescherming bieden en, indien voor de doelgroep 0-5 jaar wordt gekozen, toegediend kunnen worden in combinatie met bestaande vaccins, bij voorkeur in de BMR groep.

Beschrijving vaccin (77):

Het huidige vaccin (twee versies: Havrix-SmithKline Beecham Pharmaceuticals en Vaqta-Merck & Co.) bestaat uit formaline-geïnactiveerd virus, dat in twee doses wordt gegeven (intramusculair) waarbij wordt geboost na 6-12 maanden. Er kan een milde reactie optreden op de plaats van immunisatie na 24 uur.

Werkingsmechanisme vaccin:

Het vaccin induceert een sterke neutraliserende antilichaamrespons (IgM). Een maand na de eerste dosis treedt bij 95% van de gevaccineerden seroconversie op. De beschermingsduur wordt geschat op 5-10 jaar.

Na vaccinatie:

De bescherming is 95%.

Huidige vaccinatiebeleid:

Per 1 april 1999 wordt (actieve) vaccinatie tegen hepatitis A door de ziektekostenverzekeraar vergoed voor dragers van hepatitis C die een verhoogd risico op hepatitis A hebben. Verder is

VWS van mening dat mensen die op vakantie gaan zich bewust blootstellen aan hepatitis A en dus ook zelf moeten betalen voor deze vaccinatie. Sommige GGD-en proberen door middel van gratis of tegen gereduceerd tarief verstrekken van vaccins meer mensen uit deze doelgroep (met name allochtonen) te bereiken. Momenteel ontwikkelt VWS een standpunt over de rol van de centrale overheid bij de bestrijding van hepatitis A. Dit zou in het voorjaar 2000 klaar moeten zijn.

Gezondheidseconomische aspecten:

In Nederland is alleen een onderzoek onder Nederlandse mariniers uitgevoerd. Dit onderzoek toont aan dat actieve immunisatie alleen kosteneffectiever is dan passieve immunisatie als men minimaal twee maal voor een periode van 6 maanden naar een hoog-endemisch gebied gaat binnen een periode van 10 jaar (15). Er is alleen rekening gehouden met directe kosten. Uit studies in andere Europese laag-endemische landen (België, Spanje, VK) blijkt dat vaccinatie kosteneffectiever is dan passieve immunisatie wanneer personen de komende 10 jaar meerdere keren (meer dan 2-5) of voor een periode langer dan 6 maanden naar een hoog-endemisch land gaan. (3, 23, 25, 84). Wederom is alleen rekening gehouden met directe kosten. Waarschijnlijk veranderen deze resultaten niet wezenlijk als ook de indirecte kosten meegenomen worden.

Om die reden is het alleen te overwegen personen die herhaaldelijk naar het buitenland reizen en kinderen van migranten in het eerste levensjaar te vaccineren. Het vaccin is momenteel geregistreerd voor gebruik door personen boven de twee jaar.

Opname in het RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Vaccinatie van 4-jarigen is minder geschikt voor opname in RVP2010. Handhaving van het huidige doelgroepenbeleid verdient de voorkeur.

2.3. Hepatitis B virus

Ziekte:

Hepatitis

Agens:

Hepatitis B virus (HBV)

Beschrijving ziektebeeld:

Leveraandoeningen en geelzucht. Geïnfecteerde personen kunnen symptomeloos chronisch geïnfecteerd blijven. Dit gebeurt bij 90% van de geïnfecteerde zuigelingen en minder dan 10% van de volwassenen. Chronisch dragerschap resulteert in 1 op de 5 gevallen later in leveraandoeningen, waaronder kanker.

Overdracht:

Het virus verspreidt zich via bloed, sperma en vaginale afscheiding. Hepatitis B wordt in Nederland in circa 50% van de gevallen overgedragen via seksueel contact, in circa 25% van de gevallen via andere routes (waaronder het ontvangen van medische hulp en het verlenen van hulp bij bloedige ongevallen) en in de overige gevallen is de transmissieroute onbekend.

Epidemiologische aspecten:

Nederland is een laagendemisch land. Tot en met 1998, toen de meldingsplicht voor hepatitis B in Nederland zich nog beperkte tot acute, symptomatische gevallen, lag het aantal aangiften van hepatitis B rond 250 per jaar (Bron: IGZ). Dit zou neerkomen op een incidentie van ongeveer 1.6 per 100.000 per jaar. Slechts 1/3 van de hepatitis B infecties (op volwassen

leeftijd) is symptomatisch, dus de gecorrigeerde incidentie is ongeveer 4.8 per 100.000 per jaar (uitgaande van 0% onderrapportage).

In de Nederlandse bevolking werd in vergelijking tot andere landen, met uitzondering van Scandinavische landen en het Verenigd Koninkrijk een lagere prevalentie van anti-HBc (2.1%; indicatie voor huidige of doorgemaakte infectie) en HBsAg (0.2%; maat voor infectiositeit) gevonden (47).

Tabel B4.11: Epidemiologische gegevens over hepatitis B virusinfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Prevalentie	Ziekenhuisopnames Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	-	5800	-	24
VS ⁽³⁰⁾	56-128	400-500	3.6-7.6	2-2.4
Nederland	3.8 ¹	200 ⁽⁸⁶⁾	1.1	0.05 ²

¹Gebaseerd op IGZ gegevens.

²Gebaseerd op de CBS doodsoorzakenstatistieken (1991-1994). Omvat alleen sterfte door virale hepatitis. Sterfte door chronische hepatitis is niet meegenomen.

Doelgroep:

Vanwege het feit dat hepatitis B in feite een SOA is kan de doelgroep worden gedefinieerd als 12 jarigen.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gedisconteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Eisen aan vaccin:

Een HBV vaccin moet blijvende bescherming bieden zonder bijverschijnselen en gecombineerd kunnen worden met andere SOA vaccins.

Beschrijving vaccin (10):

Het huidige vaccin bestaat uit het S antigeen (HBsAg), geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* via recombinant DNA methodieken (Recombivax, Merck en Engerix-B, SmithKline). Als alternatief wordt dit antigeen ook wel gezuiverd uit getransformeerde CHO cellen. Toevoeging van het pre-S gen aan het vaccin-producerende systeem verhoogt in veel gevallen de antigeniciteit. In sommige landen wordt het vaccin gezuiverd uit plasma en geïnactiveerd m.b.v. formaline en een hitte behandeling, gevolgd door extensieve zuivering. Vaccinatie gebeurt intramusculair in drie doses, de boosters worden na 1 en 6 maanden gegeven.

Werkingsmechanisme vaccin:

Het vaccin wekt een beschermende HBV (subtype-onafhankelijke) antilichaamrespons op tegen het HBsAg.

Tabel B4.12: Berekening van de ziektelast door hepatitis B infecties en de ziektelast die door vaccinatie van 12-jarigen voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie rond 12 jaar	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL virale hepatitis <i>Sterfte:</i> 8 (op basis van CBS doodsoorzakenstatistiek: 4 ‘virale hepatitis B + de helft (aanname) van 8 ‘virale hepatitis ongespecificeerd’) <i>Resterende levensverwachting bij overlijden:</i> ruw geschat gemiddelde op basis van leeftijdsverdeling doodsoorzakenstatistiek: 36 <i>Fractie voorkombaar:</i> de effectiviteit van het vaccin is gesteld op 90%.	288	259
VL sterfte door chronische hepatitis, cirrose of levercarcinoom <i>Sterfte:</i> schatting: (circa 10% van (a)symptomatische incidentie (600) wordt drager (60), 15-75% hiervan krijgt cirrose of kanker: 9-45 <i>Resterende levensverwachting bij overlijden:</i> ruw geschat gemiddelde op basis van leeftijdsverdeling doodsoorzakenstatistiek: 20. <i>Fractie voorkombaar:</i> de effectiviteit van het vaccin op 90% gesteld	180-900	162-810
ZJE¹ acuut, symptomatisch <i>Ziektejaren:</i> incidentie symptomatisch (200) x duur (0,1 jaar) = 20. <i>Wegingsfactor:</i> 0,21; VTV-1997 (46).	4	3
ZJE¹ chronisch <i>Ziektejaren:</i> prevalentie 200 <i>Wegingsfactor:</i> 0,16; gewogen gemiddelde met en zonder virusreproductie, VTV-1997 (46).	32	29
ZJE¹ ziekenhuisopname i.v.m. chronisch <i>Ziektejaren:</i> opname (176) x duur (1jaar; aangenomen is niet een langdurige opname, wel een chronisch ziektebeloop) <i>Wegingsfactor:</i> 0,31; voor gecompenseerde levercirrose, VTV-1997 (46).	55	50
Totaal (de effectiviteit van het vaccin is 90%)	559-1.279	Circa 500-1.150

¹De categorieën voor de ZJE overlappen. Dit is niet verrekend ten gevolge van de kleine aantallen.

Na vaccinatie:
90% preventie

Huidige vaccinatiebeleid:

Hepatitis B-vaccinatie wordt alleen vergoed voor een verzekerde die behoort tot één of meer van de volgende groepen:

- personen die zijn aangewezen of op afzienbare termijn (pre-dialyse) kunnen zijn aangewezen op het regelmatig gebruik van bloed- of bloedproducten;
- personen met het syndroom van Down of personen met een daarmee vergelijkbare ernstige chromosomale afwijking en voor zover dit gepaard gaat met een verstoorde afweer;
- personen die een partner, gezinslid of huisgenoot zijn van iemand die HBsAg positief is;
- personen die anders dan in de beroepsuitoefening in een dagverblijf, in een tehuis, op een school voor verstandelijk gehandicapten dan wel een sociale werkplaats op grond van een risicoanalyse van de gemeentelijke gezondheidsdienst een verhoogde kans op besmetting hebben.

Voor vaccinatie van homo- en heteroseksuelen met veel wisselende partners en voor druggebruikers is een groot proefproject gestart. Dit wordt gecoördineerd door LCI (RIVM), de GGD in Amsterdam en het Trimbosinstituut.

Over het beleid bij werknemers met een verhoogd risico publiceert VWS binnenkort een circulaire. Strekking: werkgevers zijn reeds verplicht de vaccinatie aan te bieden als er sprake is van risico. De Minister vindt bovendien dat een aantal beroepsgroepen als “kwaliteitseis” gevaccineerd zou moeten zijn. Hiervoor wordt aanvullend beleid ontwikkeld. Op dit moment worden militairen, politiemensen etc. niet gevaccineerd, tenzij daar aanleiding toe is op basis van een risicoanalyse (Arbo-wet).

Tenslotte worden alle zwangere vrouwen in Nederland gescreend. Als ze positief zijn wordt hun kind direct na de geboorte passief geïmmuniseerd en later worden ze gevaccineerd. Voor allochtonen bestaat er momenteel geen apart beleid. Wel is door VWS bij Justitie aangedrongen op vaccinatie van asielzoekers. Dit gebeurt (nog) niet.

Gezondheidseconomische aspecten:

Recent onderzoek naar de kosteneffectiviteit van universele hepatitis B vaccinatie in Nederland wijst uit dat de kosteneffectiviteitsratio varieert tussen de 24.300 en 72.200 EUR per gewonnen levensjaar (4% discontering van kosten en gezondheidseffecten; 1998 was het referentiejaar) (94). De variatie wordt voornamelijk veroorzaakt door de grote verschillen in de hoogst en laagst mogelijke incidentie van hepatitis B in Nederland. Er is geen rekening gehouden met de indirecte kosten. Wanneer deze wel meegerekend zouden worden dan zou de kosteneffectiviteitsratio waarschijnlijk gunstiger zijn. In veel laagendemische landen zijn evaluaties van de kosteneffectiviteit van universele hepatitis B vaccinatie van jonge kinderen uitgevoerd. Echter, verschillende aannames en gebruik van verschillende analysemethoden hebben ertoe geleid dat ook de uitkomsten van de studies erg verschillen. De KER van universele vaccinatie van zuigelingen varieert van zeer gunstig tot minder gunstig (categorie 2-4), wanneer alleen directe kosten worden meegerekend. Met inachtneming van indirecte kosten varieert de KER van zeer gunstig tot gunstig (categorie 2-3) (95).

Eind 2002 vervallen de patenten op hepatitis B vaccin en zal de prijs naar verwachting enorm dalen.

Opname in het RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Als eind 2002 de prijzen in Europa dalen dan zou hepatitis B vaccinatie eerder voor opname in het RVP2010 in aanmerking komen, alhoewel de voorkombare ziektelast niet bijzonder hoog is. Het zou dan toegediend kunnen worden op 12-jarige leeftijd. Vóór die tijd is het risico van een hepatitis B besmetting zeer laag. Hepatitis B zou, om logistieke en om kostentechnische redenen, ook goed in een combinatie DKTP-Hib-HepB opgenomen kunnen worden.

2.4. Waterpokken (Varicella zoster)

Ziekte:

Waterpokken

Agens:

Varicella zoster virus (VZV)

Beschrijving ziektebeeld:

Waterpokken, beginnend als laesies van de opperhuid die zich ontwikkelen tot met vloeistof gevulde blaasjes die later uitdrogen. Complicaties treden vooral op door secundaire infectie van de blaasjes, met name door *S. aureus* en *S. pyogenes*. Reactivatie van persisterend virus kan leiden tot gordelroos (herpes zoster). Bij volwassenen worden incidenteel encefalitis en pneumonie als complicaties waargenomen. Complicaties zijn in het algemeen gevaarlijker bij volwassenen dan bij kinderen (4). Risicogroepen zijn kinderen met immuundeficiëntie waar pneumonitis dan wel hepatitis kan optreden, zwangere vrouwen waarbij het algemene

varicella ziektebeeld heviger is en neonaten die atrofie of neurale aandoeningen kunnen oplopen.

Overdracht:

Het virus verspreidt zich in luchtweg secreties en mogelijk ook via wondvocht.

Epidemiologische aspecten:

Ziekenhuisopnames en mortaliteit betreffen complicaties door VZV infectie. Er zijn geen Nederlandse gegevens voorhanden. Met ingang van dit jaar staat varicella voor het eerst op de weekstaten van de NIVEL-huisartsenpeilstations. Eind 2000 kunnen er dus pas uitspraken gedaan worden over de epidemiologie van varicella. Geschat mag worden dat 90% van de populatie voor het 13e jaar in aanraking met het virus is gekomen, de helft in het eerste levensjaar. (8)

Tabel B4.13: Epidemiologische informatie over waterpokkeninfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuisopname Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
VS ⁽⁹¹⁾	1600	3.6-6	0.04
Nederland	-	-	-

Doelgroep:

0-5 jarigen, omdat dat de groep is met hoogste incidentie.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gedisconteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Eisen aan vaccin:

Een varicella vaccin moet blijvende bescherming bieden tegen de acute ziekte en tegen gordelroos op latere leeftijd.

Beschrijving vaccin (78):

Het huidige vaccin (Varivax, Merck & Co.) is een levend virus (OKA stam) dat geattenuëerd is door 38 passages over humane en guineese biggetjes-cellen. Het voordeel in vergelijking met eerdere vaccins is de hogere stabiliteit.

Werkingsmechanisme vaccin:

Het vaccin wekt zowel een humorale- (IgG) als een CTL respons op. Hoge antilichaamtiteren blijven meetbaar na 10-20 jaar, waarschijnlijk spelen natuurlijke infecties die als booster optreden hierbij een rol (4).

Tabel B4.14: Berekening van de ziektelast door waterpokken en de ziektelast die door vaccinatie van 4-jarigen voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van 4 jarigen	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL	0	0
ZJE acute fase <i>Ziektejaren:</i> incidentie (180.000 = 90% van alle kinderen op jaarbasis) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is gewaardeerd). <i>Wegingsfactor:</i> ruw geschat op 0,005 gewaardeerd als jaarprofiel, dat wil zeggen half zo erg als griep. <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 70-80%.	900	630-720
ZJE gordelroos op latere leeftijd <i>Ziektejaren:</i> incidentie (54.400 op basis van een V.S. schatting) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is gewaardeerd). <i>Wegingsfactor:</i> tentatief geschat op 0,01, als jaarprofiel, dat wil zeggen geschat als de helft minder erg (of de helft korter) dan maagzweer. <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 50%.	Circa 550	Circa 275
Totaal	Circa 1.450	Circa 900- 1.000

Na vaccinatie:

92-100% seroconversie, bescherming tegen 90% van de ernstige ziekteverschijnselen. Milde verschijnselen na ten minste 2 jaar bij 3-25% van de gevaccineerden.

Huidige vaccinatiebeleid:

Geen vaccinatie. Vaccinatie is ook niet mogelijk in NL, omdat het vaccin hier niet geregistreerd is.

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend zijn er geen economische evaluaties van vaccinatie tegen Varicella zoster uitgevoerd in Nederland, maar wel in verscheidene andere landen. In Duitsland, Spanje en de VS zou vaccinatie leiden tot kostenbesparingen (categorie 1) wanneer zowel directe als indirecte kosten meegerekend worden (8, 22, 37, 45). Wanneer alleen de directe kosten meegenomen worden dan is de kosteneffectiviteitsratio zeer gunstig (categorie 2) in Duitsland en in de VS, en zelfs nog steeds kostenbesparend in Frankrijk (categorie 1) (8, 20, 37, 45).

Opname in het RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Waterpokkenvaccinatie is minder geschikt voor opname in het RVP2010 ondanks het feit dat de KEA's relatief gunstig zijn en de voorkombare ziektelast middelmatig. Opname van varicella zoster in het huidige vaccinatieschema is technisch geen probleem. De redelijke omvang van de ziektelast die voorkomen kan worden en de relatief gunstige KEA maken dit vaccin op het eerste gezicht aantrekkelijk. Momenteel maakt iedereen in Nederland een waterpokkeninfectie door op jonge leeftijd. De heersende opvatting is dat dit niet gevaarlijk is en de kans op blijvend letsel verwaarloosbaar klein. Deze aanname is echter vooral gebaseerd op het ontbreken van gegevens over complicaties en mortaliteit. Wanneer eind 2000 de eerste NIVEL-gegevens beschikbaar zijn over waterpokken in Nederland dan kunnen er uitspraken gedaan worden over de ernst van varicella. Dit zal ook de beoordeling van wenselijkheid van vaccinatie mogelijk maken.

Andere acties:

- Analyse van de NIVEL-gegevens over waterpokken.
- Beoordeling van de kosteneffectiviteit en voorkombare ziektelast door varicella vaccinatie.

2.5. Influenza virus

Ziekte:

Griep

Agens:

Influenza A, in mindere mate influenza B virus.

Beschrijving ziektebeeld:

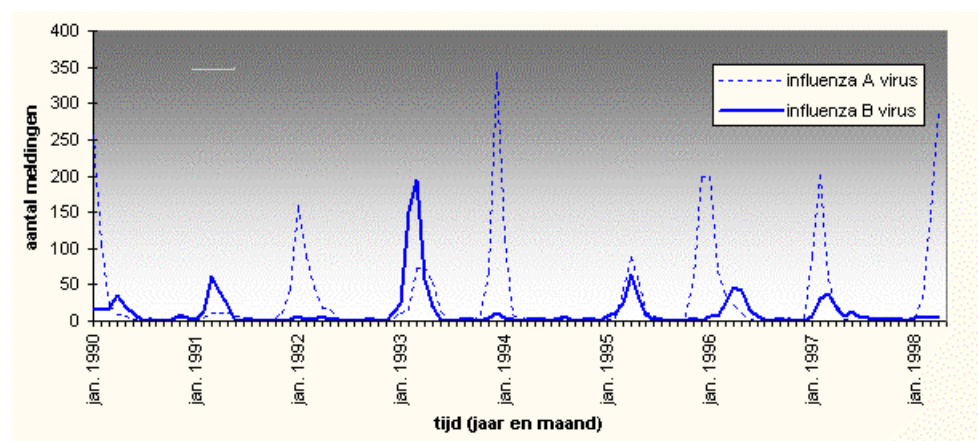
Alle verschijnselen vallende onder de term griep (o.a. algemene malaise, hoest, keelpijn, hoofdpijn, koorts, misselijkheid, buikpijn, oorpijn). Gezondheidsproblemen doen zich vooral voor door secundaire bacteriële infecties, m.n. wanneer leidende tot pneumonie. Ouderen en personen met onderliggende long- en hartaandoeningen en diabetici zijn de voornaamste risicogroepen.

Overdracht:

Influenzavirus wordt efficiënt overgedragen via aerosolen, geproduceerd door hoesten of niezen.

Epidemiologische aspecten:

Door antigene drift is er jaarlijks een influenzavirusepidemie die een duidelijke seizoensgebondenheid vertoont (zie grafiek) en er zijn van tijd tot tijd pandemieën door antigene shift.



Figuur 4: Aantal positieve bevindingen van influenza A en B virus per 4 weken in Nederland, januari 1990-april 1998 (34). Gegevens zijn gebaseerd op meldingen van 17 virologische laboratoria aan de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (virologische weekstaten). Het is onbekend welk deel van de influenzadiagnostiek in Nederland deze 17 laboratoria uitvoeren.

Tabel B4.15: Epidemiologie van influenza virusinfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuisopnames Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
VS	10.000-36.000	80-270	4-8
Nederland	2500 ⁽³³⁾ ¹	18 ⁽⁶⁾	3 ⁽⁷⁶⁾

¹De incidentie van 2500/100.000 inwoners per influenzaseizoen is een schatting gebaseerd op registratie van griepachtige ziektebeelden door huisartsen van het NIVEL-peilstationnetwerk. De incidentie per influenzaseizoen is gedefinieerd als week 40 van jaar n tot en met week 20 van jaar n+1. Het betreft een gemiddelde over seizoenen 1992/93 tot en met seizoenen 1997/98.

Doelgroep:

Voornaamste doelgroep is ouderen, in de VS worden 50-plussers en mensen met een medische indicatie als doelgroep gezien.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gediscoteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gediscoteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B4.16: Berekening van de ziekteelast door influenza en de ziekteelast die door vaccinatie van ouderen (65+) voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van ouderen (65+)	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL influenza primair <i>Sterfte:</i> 136; VTV-97 op basis van CBS doodsoorzakenstatistiek 1994 (46). <i>Verloren levensjaren:</i> berekend uit de feitelijke gegevens VTV-1997 (46) over alle leeftijden, maar feitelijk in hoofdzaak 65+: 990 <i>De effectiviteit van het vaccin:</i> gesteld op 60%.	990	594
VL influenza secundair Volgens Sprenger in 1993 (76) is de 'influenza-gerelateerde sterfte' circa 2,6 maal de primaire influenzasterfte. <i>De effectiviteit van het vaccin:</i> gesteld op 60%.	2.574	1.544
ZJE 65+ <i>Ziektejaren:</i> incidentie (circa 400.000) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is gewaardeerd) <i>Wegingsfactor:</i> 0,01 als jaarprofiel VTV-1997 (46). <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 60%.	4.000	2.400
Totaal	7.564	4.538

Eisen aan vaccin:

Een optimaal influenzavirus vaccin moet bescherming bieden tegen de circulerende stammen gedurende een langere periode, dus onafhankelijk van de antigene drift. Daarnaast moet het

vaccin snel geproduceerd kunnen worden in het geval van een pandemie door antigene shift. Een intranasale toedieningsroute is te prefereren boven parenterale toediening.

Beschrijving vaccin (18, 51):

Influenza A en B

Influenza immuniteit wordt bepaald door de twee oppervlakte eiwitten: HA (haemagglutinine) en NA (neuraminidase). Van beide eiwitten komen bij influenzavirus type A vele subtypen voor (14 HA, 9 NA), die bepalend zijn voor de influenzavirus stamaanduiding (b.v. H1N1, H3N2, H5N1). Van type B bestaan geen subtypes. Influenza A en B stammen kunnen van jaar tot jaar verschillen (binnen een bepaald subtype) door antigene drift en de immuniteit verkregen gedurende de vorige uitbraak (of door het in het vorige jaar toegediende vaccin) zal geen of slechts gedeeltelijk bescherming bieden. Dit is voornamelijk een probleem bij zeer jonge kinderen die nog geen immuniteit hebben opgebouwd, bij chronisch zieken en bij ouderen, bij wie de immuniteit korter duurt dan bij de overige populatie. Met name voor deze doelgroepen is vaccinatie tegen de verwachte subtypes elk jaar noodzakelijk.

De huidige vaccins worden op verschillende manieren geproduceerd. In alle gevallen wordt gebruik gemaakt van stammen die goed op eieren te groeien zijn. Afhankelijk van de verwachte circulerende stammen (gebaseerd op wereldwijde surveillance van circulerende influenzavirusstammen) worden ofwel deze stammen direct gebruikt of, in het geval van influenza A, er worden reassortanten gemaakt met de basisstam H1N1. Vervolgens worden de virussen geïnactiveerd met formaline of wordt uit het virus subunitvaccin bereid.

Momenteel worden fase III trials uitgevoerd met koudegeadapteerd influenza A virus als vaccin. Het voordeel hiervan is dat het virus niet groeit bij lichaamstemperatuur. Wanneer het gebruikt wordt als intrasale vaccin kan het wel de hogere luchtwegen infecteren en daar beschermende immuniteit (vooral mucosaal) opwekken, maar het kan niet de lagere luchtwegen infecteren, waardoor de ernstiger ziekteverschijnselen niet meer optreden. Dit virus kan in principe gebruikt worden als basis voor een jaarlijkse vaccincocktail.

Influenza A/B recombinant DNA

Een belangrijke ontwikkeling is het gebruik van recombinant DNA technieken om attenuatie te induceren, dan wel aan te passen door introductie van gedefinieerde virale gensegmenten. Ook van rechtstreekse injectie van DNA coderend voor virale genen wordt veel verwacht omdat het in potentie kan leiden tot een cellulaire immuniteit die onafhankelijk is van antigene drift. Dergelijke vaccins worden getest. Zeer recent is het mogelijk geworden infectieus virus geheel van gekloneerde segmenten te produceren in celcultures (54). Deze techniek kan de vaccinproductie (bijvoorbeeld van koudegeadapteerde virussen) aanzienlijk vereenvoudigen.

Werkingsmechanisme vaccin:

De beschikbare vaccins induceren een humorale immuunrespons twee weken na toediening. Cytotoxische T-lymfocyten worden geïnduceerd, maar waarschijnlijk minder goed dan door infectie. Bij ouderen is de respons kortdurend.

Na vaccinatie:

60-80% preventie van infectie met homolog virus.

Huidige vaccinatiebeleid:

Jaarlijks brengt de Gezondheidsraad een advies uit met aanbevelingen over te vaccineren risicogroepen. Het College voor Zorgverzekeringen zorgt voor financiering van Influenza A

en B vaccinatie van deze risicogroepen en 65-plussers uit de AWBZ. Alle mensen (bijna 3 miljoen per jaar) uit genoemde groepen ontvangen een oproep van hun huisarts voor kostenloze vaccinatie.

Gezondheidseconomische aspecten:

Vaccin: Influenza A en B (beschikbaar)

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat vaccinatie van ouderen (65+) een KER heeft van 1.900 EUR/gewonnen levensjaar (67). Kosten (oorspronkelijk in 1995 Hfl) zijn geïnfleteerd naar 1998 met gebruikmaking van OECD-GDP-prijsindexen en vervolgens omgerekend naar EUR. Toekomstige levensjaren zijn gedisconteerd met 4% per jaar. De studie gaat alleen uit van de directe kosten. Aangezien de personen die voor vaccinatie in aanmerking komen al gepensioneerd zijn zal de verwerking van indirecte kosten naar verwachting nauwelijks effect hebben op de resultaten.

Recente studies wijzen uit dat in de VS, op basis van directe kosten, vaccinatie van personen van 65 jaar of ouder kostenbesparend is (categorie 1) (50, 55, 56). Daarnaast blijkt dat universele vaccinatie van schoolgaande kinderen in de VS niet alleen leidt tot een reductie van de morbiditeit en mortaliteit maar ook tot kostenbesparingen wanneer rekening wordt gehouden met zowel indirecte als directe kosten (93).

Vaccin: Influenza A/B DNA vaccin (in ontwikkeling)

Alleen het IOM heeft de gezondheidseconomische aspecten van een potentieel recombinant DNA Influenza A/B vaccin geanalyseerd (38). Voor de VS zou universele vaccinatie van de gehele bevolking iedere 5 jaar (of van 20% van de bevolking ieder jaar) kostenbesparend zijn (categorie I) wanneer alleen directe kosten worden verrekend. Verrekening van de indirecte kosten verhoogt mogelijk nog de netto kostenbesparingen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de kosteneffectiviteit van universele vaccinatie in Nederland.

Opname in het RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Het influenza A/B vaccin dat momenteel beschikbaar is, is bijzonder geschikt voor vaccinatie van ouderen (65+), zowel op basis van KEA's als op basis van voorkombare ziektelast. Het koudegeadapteerde influenza A/B vaccin, dat nog in ontwikkeling is, kan nasaal worden toegediend. Dit dient jaarlijks te gebeuren. De verwachting is dat dit vaccin gebruikt zal worden voor vaccinatie van ouderen in RVP2010. Er zijn nog onvoldoende gegevens om iets te zeggen over vaccinatie van de gehele bevolking met een nieuwe generatie influenza A/B vaccin.

Het influenza A/B recombinant DNA vaccin dat momenteel ontwikkeld wordt, zal waarschijnlijk (op basis van voorkombare ziektelast en kosteneffectiviteit) geschikt zijn voor vaccinatie van de gehele bevolking, wanneer het maar eens in de vijf jaar toegediend hoeft te worden (zoals verondersteld wordt door het Institute of Medicine) (38). Wanneer er aanwijzingen zijn dat een dergelijk vaccin beschikbaar komt, dan zou de kosteneffectiviteit van vaccinatie van de gehele bevolking in Nederland bestudeerd kunnen worden. Het is tenslotte niet duidelijk of het binnen tien jaar is toegestaan om DNA-vaccins te gebruiken.

2.6. Respiratoir syncytieel virus

Ziekte:

Verkoudheid, longontsteking, bronchiolitis.

Agens:

Respiratoir syncytieel virus (RSV)

Beschrijving ziektebeeld:

Infectie van de hogere luchtwegen (verkoudheid), vaak gevolgd door infectie van de lagere luchtwegen (longontsteking, bronchiolitis). RSV is vooral gevaarlijk bij jonge kinderen.

Overdracht:

RSV verspreidt zich via luchtwegsecreties. Infectie vindt plaats door direct contact of door overbrenging met de hand naar de neus of de ogen (maar niet de mond) na aanraking van gecontamineerde oppervlakten. Waarschijnlijk geen overdracht door aerosolen.

Epidemiologische aspecten:

RSV infecties zijn seizoengebonden en komen voor van november tot april. Voor hun 5de jaar hebben nagenoeg alle kinderen een of meerdere RSV infecties doorgemaakt.

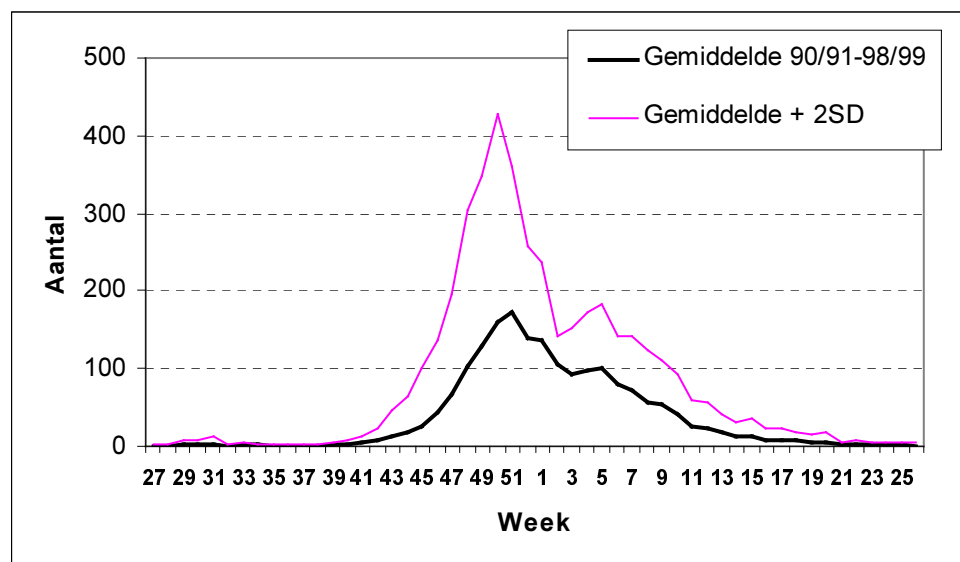
Tabel B4.17: Epidemiologie van RSV infecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Ziekenhuisopnames Per 100.000 inwoners per jaar	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	1.280	-	3.2
VS	3.600	18	0.04-0.8 ⁽¹⁾ 1.8 (<4jr) ^(21, 30)
Nederland ⁽³⁵⁾	Zie ook figuur 5	23 ¹ 200 (<5jr) ² 1656 (<1jr) ¹	0.03; 0.23 (<5jr) ³ 0.78 (<1jr) ³

¹ Geschat op basis van de ziekenhuisontslagdiagnosen 'acute bronchiolitis' en 'pneumonie door RSV' (hoofd- en nevendiaagnosen), gemiddeld over de periode 1994-1998 (SIG-LMR)

² Geschat op basis van ISIS 1994-1999 en op basis van ziekenhuisontslagdiagnoses van 1993 (SIG-LMR).

³ Primaire sterfte

**Figuur 5:** Wekelijkse positieve RSV bevindingen (35).

Aantal positieve bevindingen van respiratoir syncytiaal virus (RSV) per week, gemiddeld over 1990/91 tot en met 1998/99 + 2 maal de standaard deviatie. Gebaseerd op meldingen van 17 virologische laboratoria aan de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (virologische weekstaten). Het is onbekend welk deel van de RSV-diagnostiek in Nederland deze 17 laboratoria uitvoeren.

Doelgroepen:

Kinderen van 0-5 jaar (vooral jonger dan 6 maanden) waarbij de ernstigste ziekteverschijnselen kunnen optreden en ouderen waar de immuniteit afneemt.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gediscoteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gediscoteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B4.18: Berekening van de ziektelast door RSV en de ziektelast die door vaccinatie van zuigelingen en peuters voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van zuigelingen en peuters	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL acute bronchiolitis en pneumonie <i>VL:</i> sterfte (maximaal 4) x resterende levensverwachting (circa 50) <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 70%.	200	140
ZJE <i>Ziektejaren:</i> incidentie (ruwe schatting 200.000) x duur (1 jaar omdat de ernst als jaarprofiel is gewaardeerd). <i>Wegingsfactor:</i> geschat als 0,01, gewaardeerd als jaarprofiel, gelijk gesteld aan influenza. <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 70%.	2.000	1.400
Totaal	2.200	1.540

Eisen aan vaccin:

RSV immuniteit is complex, volledige immuniteit wordt niet bereikt. Dit hangt samen met de feiten dat IgA mucosale immuniteit kortdurend is, T-cel immuniteit niet beschermend is en serum antilichaamtiter aanvankelijk laag zijn. Een beschermende antilichaamrespons tegen lagere luchtwegziekte kan na herhaalde blootstelling aan het virus worden verkregen doordat een steeds hogere antilichaamtiter wordt opgebouwd. Maternale immuniteit vermindert aan de ene kant bij zuigelingen de ernstige lagere luchtweginfecties (maar niet de verkoudheidsverschijnselen), maar remt waarschijnlijk ook de opbouw van adequate serum immuniteit. Een RSV vaccin is haalbaar wanneer als doelstelling langdurige bescherming tegen infectie van de lagere luchtwegen wordt genomen. De algemene gedachte is dat dit het beste bewerkstelligd kan worden door een vaccin of combinatie van vaccins die zowel mucosale immuniteit geeft in de hogere luchtwegen als serum immuniteit in de lagere luchtwegen, gekoppeld aan een adequate cellulaire immuniteit, dat wil zeggen een T-helper 1 respons. Een dergelijke complexe vaccinformulering kan waarschijnlijk alleen verkregen worden met behulp van recombinant DNA technieken waarmee op synthetische wijze nauwkeurig gedefinieerde levende vaccinvirussen kunnen worden geproduceerd. Omdat zeer jonge kinderen de voornaamste doelgroep vormen is begrip van en toespitsing op de neonatale immuniteit een vereiste.

Beschrijving vaccin:

Er is geen RSV vaccin beschikbaar. Enkele kandidaat-vaccins bevinden zich in fase I/II klinische trials. Deze zijn geproduceerd met een tweetal verschillende technieken. De ene groep bestaat uit levende virussen die oraal kunnen worden toegediend: een temperatuurgevoelige variant (ts), verkregen door behandeling van RSV-geïnfecteerde cellen met chemicaliën, en een koude-geadapteerde (ca) variant, verkregen door herhaalde passage van RSV bij steeds lagere temperatuur. Beide kandidaat-vaccins blijken in voorlopige tests onvoldoende immunogeen, waarschijnlijk omdat de vaccinvirussen overgeattenuëerd zijn. Het andere vaccin bestaat uit gezuiverd F (fusie) eiwit, één van de twee oppervlakte-eiwitten van RSV. Dit laatste kandidaat-vaccin wordt ook getest in zwangere vrouwen, met als doel maternale immuniteit te verbeteren (24). Nadeel van dit vaccin is dat de antigene structuur van het eiwit door de zuivering kan zijn veranderd, waardoor antilichaamresponsen kunnen worden opgeroepen die niet neutraliserend zijn (zoals werd gezien bij het formaline-geïnactiveerde vaccin, zie onder).

Veelbelovend is de aanpak om via recombinant DNA technieken een infectueuze kloon van het RSV virus te produceren en deze vervolgens te modifieren tot een veilig vaccivirus dat intranasaal kan worden toegediend. Een dergelijk vaccin is waarschijnlijk binnen 10 jaar beschikbaar.

Werkingsmechanisme vaccin:

Eerdere pogingen kinderen te beschermen met een op klassieke wijze bereid vaccin (formaline-inactivatie) leidden tot averechtse resultaten: het vaccin induceerde een krachtige humorale immuunrespons, die echter niet beschermend was. Ernstiger was dat een versterkte pathologie in de lagere luchtwegen na vaccinatie optrad bij infectie met RSV. De versterkte reactie op infectie met RSV na vaccinatie wordt veroorzaakt door het feit dat het vaccin voornamelijk een T-helper 2 in plaats van T-helper 1 reactie oproept, de reden hiervoor is onbekend. De huidige vaccinkandidaten induceren een humorale respons waarvan de correlatie met bescherming moet worden vastgesteld en geen T-helper 2 respons.

Na vaccinatie:

Geen vaccin beschikbaar.

Huidig vaccinatiebeleid:

Geen vaccinatie, vaccin niet beschikbaar. Sinds 1 januari wordt passieve immunisatie tegen RSV met Palivizumab (Synagis, Abbott) vergoed voor zuigelingen jonger dan 6 maanden bij de start van het RSV seizoen die minimaal twee maanden te vroeg zijn geboren en bij kinderen die in de 6 maanden voorafgaand aan de start van het RSV seizoen zijn behandeld voor bronchopulmonale dysplasie.

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend zijn er geen economische evaluaties van universele vaccinatie tegen RSV uitgevoerd in Nederland. Verder lijkt alleen het IOM de kosteneffectiviteit van universele vaccinatie bestudeerd te hebben. Volgens het IOM is de KER voor universele RSV vaccinatie van zuigelingen, peuters en meisjes van 12 jaar in de VS “zeer gunstig” (categorie II) (38). Hierbij is alleen rekening gehouden met de directe kosten. Verrekening van de indirecte kosten leidt waarschijnlijk tot een gunstiger KER maar niet noodzakelijkerwijs tot indeling in een gunstiger categorie.

N.B. De passieve immunisatie tegen RSV met palivizumab die per 1 januari 2000 vergoed wordt kost naar schatting Hfl75 miljoen per jaar (circa Hfl7.500 per kind per jaar). Volgens de fabrikant komt de helft van dit bedrag terug door besparingen op ligdagen, behandeling van restsymptomen en productiviteitsverlies van de ouders (87).

Opname in het RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. RSV vaccinatie van zuigelingen en peuters is mogelijk geschikt voor opname in het RVP2010. De verwachting is dat een vaccin geproduceerd met behulp van recombinant DNA technieken (infectieuze kloon) binnen 10 jaar beschikbaar is en nasaal kan worden toegediend.

Andere acties:

- Onderzoek naar de incidentie en ziektelast van RSV-infecties bij ouderen.
- Aanvullend onderzoek naar de ziektelast van RSV-infecties bij kinderen.
- Kosteneffectiviteitsanalyses uitvoeren voor RSV-vaccinatie (ouderen en kinderen).
- Plan van aanpak ontwikkelen voor vaccinontwikkeling.

2.7. Herpes simplex virus 2Ziekte:

Meest belangrijk: genitale herpes

Agens:

Herpes simplex virus 2

Beschrijving ziektebeeld:

Herpesvirussen infecteren mucosale oppervlakten, vanwaar via neuronen migratie naar de dorsale wortelganglia plaats vindt. Daar blijven de virusdeeltjes latent aanwezig (persistentie) tot reactivatie optreedt, meestal door stressfactoren. HSV-1 infectie blijft meestal beperkt tot de gebieden rond mond, neus en keel; HSV-2 infectie vindt vooral plaats in het genitale stelsel. Echter, beide virussen kunnen beide vormen van infectie veroorzaken en HSV-1 wordt recent steeds vaker in het genitale stelsel gevonden. Het ziektebeeld bestaat uit blaasvorming en verzwering, in het genitale stelsel gepaard gaand met pijn en dysurie. HSV infecties zijn vooral gevaarlijk bij immuungesupprimeerden en neonaten. In deze laatste groep kan aantasting van hersenen en organen optreden, met als gevolg neurologische aandoeningen en hoge mortaliteit. Het risico hierop is het grootst wanneer zwangere vrouwen primair worden geïnfecteerd met HSV.

Overdracht:

HSV-1 wordt vnl. via de mond en de luchtwegen overgedragen door contact met virusbevattende vloeistoffen; HSV-2 vooral door seksueel contact. NB: HSV infectie kan overdracht van HIV aanzienlijk vergemakkelijken.

Epidemiologische aspecten:

Tabel B4.19: Epidemiologie van HSV-2.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Prevalentie	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
VS ⁽³⁰⁾	200 (4000 reactivatie)	16.000-24.000 ⁽²⁷⁾	0.3 (neonaten)
UK	33	-	-
Nederland	-	-	-

Er zijn geen betrouwbare gegevens voor de Nederlandse populatie, alleen data betreffende herpes genitalis van SOA klinieken. Van de bezoekers van dergelijke klinieken had in 1998 ~1.5% herpes genitalis, geschat werd dat ~90% primaire HSV infectie betrof. Seroprevalentie (1986-89) in dezelfde groep was bij vrouwen ~43% en bij mannen ~27%, aanzienlijk hoger

dan het percentage dat actieve herpes genitalis episodes doormaakte dan wel had doorgemaakt. Dit geeft aan dat een grote groep asymptomatisch geïnfecteerden bestaat. De seroprevalentie van de Nederlandse bevolking (en in een aantal andere Europese landen) zal naar verwachting eind 2000 beschikbaar zijn.

Doelgroep:

Vanwege de te voorkomen risico's tijdens zwangerschap is de doelgroep 12 jarigen.

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gediscoteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gediscoteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B4.20: Berekening van de ziektelast door herpes simplex type 2 en de ziektelast die door vaccinatie van 12-jarigen voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van 12 jarigen	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL	0	0
ZJE <i>Ziektejaren:</i> incidentie circa 12.000 (SOA stichting, waarschijnlijk een onderschatting) x duur (1jaar omdat de ernst als jaarprofiel is gewaardeerd) <i>Wegingsfactor:</i> aangenomen als 0,01 (komt overeen met het jaarprofiel voor influenza; waarschijnlijk een maximale schatting). <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 70%.	120	84
Totaal	120	84

Eisen aan vaccin:

Doel van vaccinatie is vooral om congenitale infecties te voorkomen. HSV vaccins zullen in twee categorieën vallen: preventief en therapeutisch. Preventie zal vooral via mucosale immuniteit dienen plaats te vinden. Dierstudies hebben echter aangetoond dat natuurlijke infectie geen volledige bescherming oplevert, er zal dus veel onderzoek nodig zijn naar geschikte virale antigenen. Meer realistisch is te streven naar preventie van klinische verschijnselen. Een therapeutisch vaccin zal vooral virale replicatie moeten remmen dan wel de cellen waar het virus persisteert moeten opruimen. Dit zal alleen mogelijk zijn middels een goede cellulaire immuunrespons die waarschijnlijk via andere virale antigenen dan geschikt voor mucosale immuniteit zal kunnen worden bereikt.

Beschrijving vaccin (zie (7)):

HSV vaccins worden al sinds de jaren 20 van de vorige eeuw onderzocht. In eerste instantie werd virus gegroeid op eieren en geïnactiveerd door formaline behandeling. Later werd virus op celcultures gekweekt en geïnactiveerd door ultraviolet bestraling en andere methoden. Geen van deze preparaten bleek in trials bescherming tegen infectie te bieden. Recent worden sub-unit vaccins ontwikkeld, meestal bestaande uit de glycoproteïnen B of D of beide, gezuiverd uit geïnfecteerde cellen of afkomstig van diverse expressiesystemen. Deze eiwitten

wekken bij natuurlijke infectie een humorale en cellulaire immuunrespons op. Tests van deze kandidaat-vaccins in guineese biggetjes geven aan dat klinische verschijnselen kunnen worden voorkomen, maar niet infectie. Humane trials met kandidaat-vaccins lopen op dit moment.

Andere benaderingen betreffen het gericht atteneren van het virus m.b.v. recombinant DNA technieken. Tot op heden heeft dit alleen overgeattenueerde stammen opgeleverd die weinig of niet immunogeen zijn. Meer veelbelovend zijn replicatiedefectieve deletiemutanten die in compenserende cellijnen worden gekweekt. Tenslotte wordt ook gewerkt aan levende vectoren die HSV eiwitten expresseren en aan DNA vaccins. Geen van deze benaderingen is in een trialfase.

Werkingsmechanisme vaccin:

De kandidaat-vaccins wekken humorale en cellulaire immuunresponsen op.

Na vaccinatie:

Geen vaccin beschikbaar.

Huidige vaccinatiebeleid:

Geen vaccinatie. Vaccin niet beschikbaar.

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend heeft alleen het IOM een economische evaluatie van HSV vaccinatie uitgevoerd (38). Het IOM schat, op basis van de directe kosten, dat universele vaccinatie van 12-jarigen in de VS minder dan US\$10.000 per QALY kost (categorie II). Verrekening van de indirecte kosten zal waarschijnlijk leiden tot een gunstiger KER maar niet noodzakelijkerwijs tot indeling in een gunstiger categorie.

Opname in het RVP2010?

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Vaccinatie van 12-jarigen tegen herpes simplex type 2 is minder geschikt voor opname in het RVP2010.

2.8. Humaan papillomavirus

Ziekte:

Afhankelijk van het HPV type kunnen eventueel benigne afwijkingen (wratten) of premaligne laesies ontstaan. Onder bepaalde omstandigheden kan premaligne laesie ontaarden in carcinoom (cervix, anus en penis), met verreweg als meest voorkomende exponent het cervix carcinoom (32).

Agens:

Humaan papillomavirus (HPV). Er zijn 85 typen geïdentificeerd die onder te verdelen zijn in cutane (infecteren epitheel van voornamelijk de huid) of mucosotrope (infecteren mucosa van de tractus genitalis) HPV typen. Het gaat vooral om de hoog- risico (oncogene) HPV-typen- 16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 en -68, die genitale (premaligene) dysplasie en genitale carcinomen (cervix, anus, penis) kunnen veroorzaken (52).

Ziektebeeld:

De HPV's waartegen vaccins worden ontwikkeld zijn geassocieerd met het ontstaan van invasieve carcinomen, met name met cervix carcinoom en worden als hoog-risico ofwel oncogeen aangemerkt. In bijna alle (99.7%) cervix carcinomen wereldwijd wordt hoog- risico HPV DNA gevonden (13, 88). Cervix carcinoom is een progressieve ziekte welke begint met

niet-invasieve cervicale laesies (cervicale intraepitheliale neoplasie; CIN). Afhankelijk van de proportie (dikte) van het cervix epitheel dat dysplastische veranderingen vertoont, worden niet-invasieve laesies onderverdeeld in lichte, matige en ernstige dysplasie en carcinoma *in situ*. Invasief carcinoom wordt histologisch gedifferentieerd in squameus celcarcinoom (meest voorkomende exponent), adenosquameus carcinoom en adenocarcinoom.

NB: het Pap uitstrijkje, gebaseerd op cytomorfolologisch onderzoek van losgelaten epitheel cellen van de cervix, wordt in Nederland als methode gebruikt in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. De Pap klasse kent verschillende gradaties variërend van Pap 1 (normale cervix cytologie), Pap 2 (ontstekingen), Pap 3a1 (lichte dyskaryose), Pap 3a2 (matige dyskaryose), Pap 3b (ernstige dyskaryose), Pap 4 (carcinoma in situ), tot Pap 5 (carcinoom).

Overdracht:

De belangrijkste wijze van transmissie voor genitale HPV's blijkt via genitaal-genitaal contact. Deze overdracht door seksueel contact is efficiënt. HPV infectie correleert met hoge seksuele activiteit, aantal partners en leeftijd eerste coïtus.

Epidemiologische aspecten:

Incidentie en mortaliteit met betrekking tot cervix carcinoom:

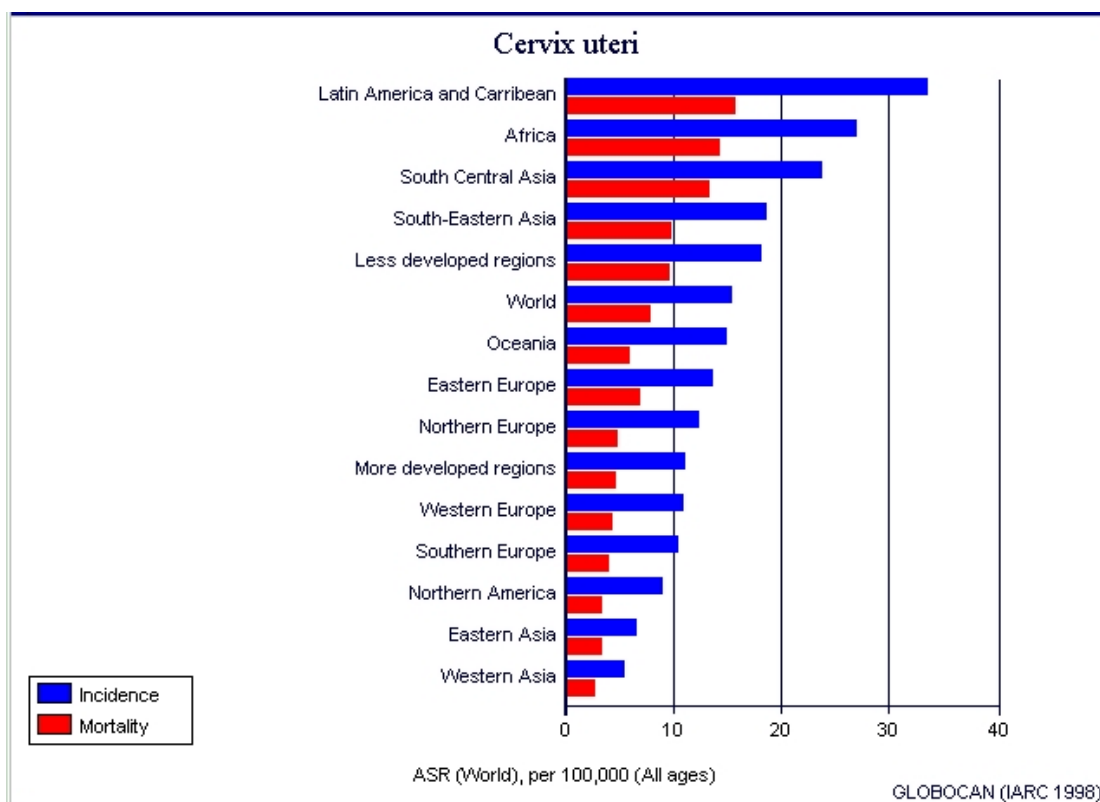
In Nederland worden jaarlijks ongeveer 702 nieuwe gevallen met baarmoederhalskanker gediagnosticeerd, met een leeftijdsgestandaardiseerde incidentie van 8.98 nieuwe gevallen per 100.000 inwoners. De leeftijdsgestandaardiseerde mortaliteit wordt geschat op 3.25 sterfgevallen per 100.000 inwoners met een totaal van 254 sterfgevallen in 1995 (Tabel B4.21). Deze cijfers zijn significant lager dan de incidentie- en mortaliteitscijfers van geheel Europa.

Tabel B4.21: Epidemiologische gegevens uit 1995 betreffende incidentie en mortaliteit van carcinomen van de cervix uteri (Bron: EUCAM; de Europese databank van de WHO-IARC).

	Aantal geregistreerde gevallen in 1995	Incidentie Per 100.000 vrouwen per jaar	ASR (E)¹	Aantal overledenen in 1995	Mortaliteit Per 100.000 vrouwen per jaar	ASR (E) Per 100.000 vrouwen per jaar
Europa	27015	14.18	12.62	11191	5.88	4.54
UK	4520	15.13	13.70	1861	6.23	5.00
NL	702	8.98	8.06	234	3.25	2.62

¹ASR-E: leeftijd-gestandaardiseerde cijfers gebaseerd op de Europese populatie.

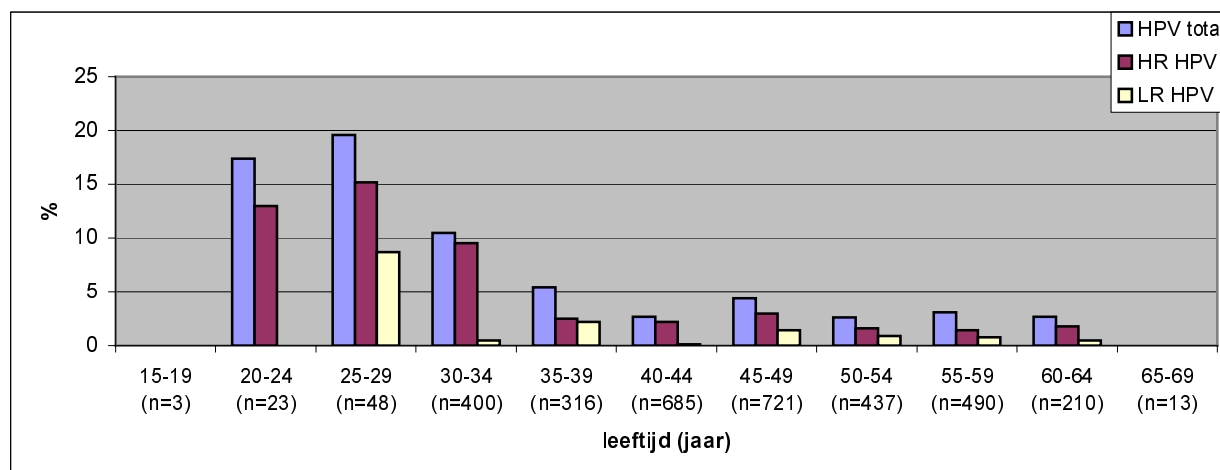
Wereldwijd is na borstkanker, baarmoederhalskanker de meest voorkomende kankergelateerde doodsoorzaak bij vrouwen. Met name in de minder ontwikkelde landen is de incidentie en mortaliteit van deze kanker het hoogst (Figuur 6).



Figuur 6: Leeftijds-gestandaardiseerde incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker in 1998 (EUCOM/WHO Databank: www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.html).

HPV prevalentie met betrekking tot cervix carcinoom:

Er is alleen regionaal onderzoek (geen landelijk) gedaan naar de epidemiologie van genitale HPV-infecties in Nederland. De HPV prevalentie bij vrouwen met normale cervix cytologie (Pap1 uitstrijkje) uit de normale populatie blijkt leeftijdsafhankelijk te zijn (zie Figuur 7). De totale HPV prevalentie (alle typen) neemt toe tot een piek van ongeveer 20% in vrouwen van circa 25 jaar en neemt daarna af tot ongeveer 5% in vrouwen ouder dan 30 jaar. De prevalentie van genitale hoog-risico (oncogene) HPV's neemt af van ongeveer 15% bij vrouwen 20-25 jaar tot ongeveer 4% bij vrouwen ouder dan 30 jaar (39, 48). Vrouwen met cytomorfologisch normale uitstrijk en hoog-risico HPV infectie blijken een 116 keer hoger risico te hebben voor het ontwikkelen van het ernstigste voorstadium voor cervix carcinoom (CIN 3), dan vrouwen met normale cytologie en een HPV negatieve uitstrijk (71).



Figuur 7: HPV prevalentie in vrouwen met normale cytologie (39). HR HPV staat voor hoog-risico HPV en LR HPV staat voor laag-risico HPV.

Deze data laten zien dat HPV infecties na verloop van tijd weer verdwijnen in jonge en asymptomatische vrouwen. Van de nieuwe infecties blijkt 90% spontaan na 2 jaar te zijn genezen. Analyses van HPV prevalentie in relatie tot cytologie laten zien dat de totale HPV prevalentie drastisch toeneemt van Pap 1 /2 (5%), naar Pap 3a/3b (70%/85%) en Pap 4/5 (100%) uitstrijkjes (70). Met name de prevalentie van hoog-risico HPV typen neemt toe terwijl de prevalentie van laag-risico typen constant blijft (39). Ook in biopten van dysplastische laesies neemt de totale HPV prevalentie toe met de ernst van de laesie. De HPV prevalentie varieert van ongeveer 70% in CIN 1 laesies tot 100% in CIN 3 laesies (89). De prevalentie van HPV DNA in cervix carcinomen is nagenoeg 100% (14, 88). Een persisterende hoog-risico HPV infectie is zeer waarschijnlijk een voorwaarde voor klinische progressie en het ontstaan van CIN 3 (58, 69).

Wereldwijd wordt HPV-16 aangetoond in 50% van de cervix carcinomen. HPV-16 tezamen met HPV-18 (14%), -31 (5%) en -45 (8%) zijn verantwoordelijk voor ongeveer 75% van de squameus cel carcinomen. HPV-18 is predominant aanwezig in de adeno (squameus) carcinomen. De andere hoog-risico typen (HPV-33, -35, -39, -51, -52, -56, -58, -59, -66 en -68) worden in lagere percentages in cervix carcinomen gevonden (13).

Doelgroep:

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat personen tussen de 10 en 30 jaar het meeste risico lopen en dat seksuele activiteit correleert met HPV-infecties. Vaccinatie van kinderen voordat ze seksueel actief worden (12-jarigen; ook voorgesteld door het IOM) lijkt daarom wenselijk.

Ziektebelasting:

Ziektebelasting wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gedisconteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Eisen aan vaccins:

Als ook andere vaccinaties tegen SOA beschikbaar zouden komen, dan verdient het de voorkeur deze vaccins in één keer toe te dienen. Probleem hierbij is dat optimaal tegen alle belangrijke oncogene HPV typen (-16, -18, -31 en -45) zou moeten worden gevaccineerd (een universeel monovalent vaccin is vooralsnog niet mogelijk).

Tabel B4.22: Berekening van de ziektelast door HPV (cervix kanker) en de ziektelast die door vaccinatie van 12-jarigen voorkomen kan worden.

Berekening Vaccinatie van 12-jarigen	Totale ziektelast (DALY)	Voorkombare ziektelast (DALY)
VL cervixkanker <i>VL:</i> Absolute sterfte in 1995 in de leeftijdscategorie 25 en ouder (234) x aantal verloren levensjaren per sterfgeval (individueel berekend) = 4.600. <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 70%.	4.600	3.220
ZJE cervixkanker <i>Ziektejaren:</i> incidentie in 1995 (circa 700) x duur (gesteld op 1 jaar). <i>Wegingsfactor:</i> is niet afgeleid voor cervixkanker. De verhouding sterfte/incidentie is circa 1:3, evenals voor borstkanker. Het is plausibel om de ZJE-berekening voor borstkanker als leidraad te nemen, wat neer komt op 1,9 ZJE per incident geval. ZJE is dan 700 x 1,9 = 1.330. <i>Fractie voorkombaar:</i> De effectiviteit van het vaccin is gesteld op 70%.	1.330	930
Totaal	5.930	4.150

Beschrijving vaccins:

Momenteel worden een aantal HPV kandidaat-vaccins getest die enorm van elkaar verschillen.

Eén serie vaccins is gebaseerd op tot expressie gebrachte virale eiwitten, al dan niet gefuseerd. Vaccinkandidaat TA-HPV (Cantab Pharmaceuticals) bestaat uit door vacciniavirus tot expressie gebracht E6 en E7 eiwit van HPV-16 en -18 (11). Dit therapeutische vaccin tegen cervix carcinomen is in fase I en II trials getest en veilig bevonden, maar de effectiviteit kon nog niet worden bepaald. Een tweede, ook therapeutisch vaccin, TA-GW (Cantab, SmithKline) tegen genitale wratten bestaat uit een fusieeiwit van L2 en E7 van HPV-6, geproduceerd in *E. coli*. Deze vaccins worden met verschillende adjuvantia getest. Een andere benadering is gebaseerd op het vermogen van het L1 eiwit van HPV om virus-achtige deeltjes (VLP) te vormen. Verwacht wordt dat deze vaccins vooral preventief zullen kunnen werken (29). MedImmune test kandidaat-vaccin MEDI-501, gebaseerd op L1 VLP's van HPV-11 in fase I trials en kondigde aan in 1998 een vergelijkbaar anti-HPV-18 kandidaat-vaccin te testen. Merck Pharmaceutical test een quadrivalent vaccin bestaande uit L1 VLP's van HPV-6, -11, -16 en -18.

In weer een andere benadering worden HPV oncogenen m.b.v. van een recombinant vacciniavirus doelgericht naar de intracellulaire route betrokken bij tumorimmunitet gestuurd. Doel is CTL's tegen HPV tumoren te genereren.

Tenslotte zijn experimenten aangekondigd met DNA vaccins, o.a. door Apollon Inc. en Merck Pharmaceuticals.

NB: HPV is een relatief eenvoudig virus, het bevat "slechts" 8 genen (HSV bevat ongeveer 100 genen, HCMV meer dan 100). Daarom is het repertoire van potentiële antigenen te overzien.

Werkingsmechanisme vaccin (29):

Preventieve vaccins moeten neutraliserende antilichamen in de genitale mucosa opwekken, dit gebeurt het meest effectief m.b.v. op L1 gebaseerde VLP's. Daarnaast dienen HPV vaccins T-cel immuniteit (CTL's) op te wekken, omdat daarmee proliferatie van virus dat aan de mucosale immuniteit ontsnapt kan worden onderdrukt (een indirecte aanwijzing hiervoor is dat onder condities waarbij T-cel functies worden onderdrukt verhoogde wratvorming optreedt). VLP's blijken ook deze eigenschap te kunnen hebben.

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend heeft alleen het IOM een economische evaluatie van HPV vaccinatie uitgevoerd (38). Het IOM schat, op basis van de directe kosten, dat universele vaccinatie van personen van 12 jaar in de VS minder dan 10.000 EURO per QALY kost (categorie II). Verrekening van de indirecte kosten zal waarschijnlijk leiden tot een gunstiger KER maar niet noodzakelijkerwijs tot een gunstiger categorie

Opname in het RVP2010:

Zie voor de beoordeling van de voorkombare ziektelast en de KEA's hoofdstuk 4. Vaccinatie van 12-jarigen tegen HPV is zeer geschikt voor opname in het RVP. Er zijn een aantal aspecten, naast epidemiologische en gezondheidseconomische, die van belang zijn voor besluitvorming over eventuele invoering van dergelijke vaccinaties. Ten eerste vereist vaccinatie van betrokken partijen in de maatschappij (ouders, aanbieders van zorg etc.) dat zij het feit accepteren dat jongeren vanaf het begin van de pubertijd potentieel seksueel actief zijn. Ten tweede zou vaccinatie tegen SOA ten onrechte de indruk kunnen wekken dat veilig vrijen overbodig is geworden. Het verdient dan ook aanbeveling deze en mogelijk nog andere ethische/maatschappelijke aspecten van vaccinatie tegen SOA tijdig te bestuderen.

Literatuur bij bijlage 4

1. Anderson, L. J., R. A. Parker, and R. L. Strikas. *Association between respiratory syncytial virus outbreaks and lower respiratory tract deaths of infants and young children*, J.Infect.Dis. **161**:640-646 (1990).
2. Anonymous. *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, Morb.Mortal.Wkly.Rep. **46**:1-24 (1997).
3. Arnal, J. M., Frisas, O., Garuz, R., and Antonanzas F. *Cost-effectiveness of hepatitis A immunisation in Spain*. *Pharmacoeconomics* **12**, 361-373. (1997).
4. Arvin, A.M. *Varicella-zoster virus*, in: "Virology", 3rd edition, B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, eds., Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, pp. 2547-2585 (1996).
5. Baltussen, R. M. P. M., A. J. H. A. Ament, R. M. Leidl, and van R. Furth. *Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in the Netherlands.*, E.J.P.H. **7**:153-161 (1997).
6. Baltussen, R. M. P. M., Reinders, A., Sprenger, M. J. W., Postma, M. J., Jager, J. C., Ament, A. J. H. A., and Leidl, R. M. *Estimating influenza-related hospitalization in the Netherlands*. (1998).
7. Bernstein, D. I. and L. R. Stanberry. *Herpes simplex virus vaccines*, Vaccine **17**:1681-1689 (1999).
8. Beutels, P., R. Clara, G. Tormans, E. van Doorslaer, and P. Van Damme. *Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children*, J.Infect.Dis. **174** Suppl 3:S335-S341(1996).
9. Bjune, G., E. E. Hoiby, and J. K. Gronnesby. *Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway*, Lancet **338**:1093-1096 (1991).
10. Blaine Hollinger, F. B. *Hepatitis B virus*, in: "Virology", 3rd edition, B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, eds., Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, pp. 2739-2807 (1996).
11. Borysiewicz, L. K., A. Fiander, M. Nimako, S. Man, G. W. Wilkinson, D. Westmoreland, A. S. Evans, M. Adams, S. N. Stacey, M. E. Boursnell, E. Rutherford, J. K. Hickling, and S. C. Inglis. *A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer*, Lancet **347**:1523-1527 (1996).
12. Bos, J. M., H. C. Rümke, R. Welte, M. J. Postma, E. Zwanepol, and J. C. Jager, *Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen invasieve pneumokokken en meningokokken infecties bij kinderen*. **RIVM rapport 403505005**. (2000). Bilthoven.
13. Bosch, F. X., M. M. Manos, N. Munoz, M. Sherman, A. M. Jansen, J. Peto, M. H. Schiffman, V. Moreno, R. Kurman, and K. V. Shah. *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group [see comments]*, J.Natl.Cancer Inst. **87**:796-802 (1995).
14. Brule, van den A. J., P. J. Snijders, R. L. Gordijn, O. P. Bleker, C. J. Meijer, and J. M. Walboomers. *General primer-mediated polymerase chain reaction permits the*

detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas, Int.J.Cancer 45:644-649 (1990).

15. Buma, A. H., P. Beutels, P. Van Damme, G. Tormans, E. van Doorslaer, and A. Leentvaar-Kuijpers. *An economic evaluation of hepatitis A vaccination in Dutch military personnel, Mil.Med. 163:564-567 (1998).*
16. Cartwright, K., R. Morris, H. Rümke, A. Fox, R. Borrow, N. Begg, P. Richmond, and J. Poolman. *Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (PorA) outer membrane proteins, Vaccine 17:2612-2619 (1999).*
17. Claassen, I., J. Meylis, Ley P. van der, C. Peeters, H. Brons, J. Robert, D. Borsboom, Ark A. van der, Straaten van, I, P. Roholl, B. Kuipers, and J. Poolman. *Production, characterization and control of a Neisseria meningitidis hexavalent class 1 outer membrane protein containing vesicle vaccine, Vaccine 14:1001-1008 (1996).*
18. Clements, M. L., I. Stephens. *New and improved vaccines against influenza*, in: "New generation vaccines", 2nd edition, M. M. Levine, G. C. Woodrow, J. B. Kaper, G. S. Cobon, eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 545-570 (1997).
19. Communicable Disease Surveillance Centre. *Meningococcal disease falls in vaccine recipients, CDR Weekly 10:133 (2000).*
20. Coudeville, L., F. Parea, T. Lebrun, and J. Saily. *The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France, Vaccine 17:142-151 (1999).*
21. Crowe, J. E., P. L. Collins, R. M. Chanock, B. R. Murphy. *Vaccines against respiratory syncytical virus and parainfluenzavirus type 3*, in: "New generation vaccines", 2nd edition, M. M. Levine, G. C. Woodrow, J. B. Kaper, G. S. Cobon, eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 711-725 (1997).
22. Domingo, J. D., Ridao, M., Latour, J., and Ballester, A. *A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. Vaccine 17:1306-1311 (1999).*
23. Doorslaer, Van E., G. Tormans, and P. Van Damme. *Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers, J.Med.Virol. 44:463-469 (1994).*
24. Englund, J., W. P. Glezen, and P. A. Piedra. *Maternal immunization against viral disease, Vaccine 16:1456-1463 (1998).*
25. Fenn, P., A. McGuire, and A. Gray. *An economic evaluation of vaccination against hepatitis A for frequent travellers, J.Infect. 36:17-22 (1998).*
26. Fields, B. N., D. M. Knipe, P. M. Howley, (eds.) *Virology*, 3rd edition, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, (1996).
27. Fleming, D. T., G. M. McQuillan, R. E. Johnson, A. J. Nahmias, S. O. Aral, F. K. Lee, and M. E. St.Louis. *Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994, N.Engl.J.Med. 337:1105-1111 (1997).*
28. Gable, C. B., S. S. Holzer, L. Engelhart, R. B. Friedman, F. Smeltz, D. Schroeder, and K. Baum. *Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings, JAMA 264:2910-2915 (1990).*
29. Galloway, D. A. *Is vaccination against human papillomavirus a possibility?, Lancet 351 Suppl 3:22-24 (1998).*

30. Gellin, B. *The Jordan report. Accelerated Development of Vaccines.* (1998).
31. Glass, R. I., P. E. Kilgore, R. C. Holman, S. Jin, J. C. Smith, P. A. Woods, M. J. Clarke, M. S. Ho, and J. R. Gentsch. *The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden, J.Infect.Dis.* **174 Suppl 1**:S5-11 (1996).
32. Hausen, zur H. *Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types, Curr.Top.Microbiol.Immunol.* **186**:131-156 (1994).
33. Heijnen, M. L. A., A. I. M. Bartelds, B. Wilbrink, C. Verweij, K. Bijlsma, H. van der Nat, H. Boswijk, A. B. de Boer, M. J. W. Sprenger, and J. W. Dorigo-Zetsma, *Surveillance of acute respiratory infections in general practices – The Netherlands, winter 1997/98. RIVM-rapport 217617001.* (1999).
34. Heijnen, M. L. A. *Respiratoire infecties in Nederland. Infectieziekten Bulletin* **9**:120-121 (1998).
35. Heijnen, M. L. A, O. Ronveaux, B. Wilbrink, J.W. Dorigo-Zetsma, A.S. de Boer. *Morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van infecties met respiratoir syncytieel virus in Nederland. RIVM Rapport 217617 002 (in voorbereiding).* (2000).
36. Herman, C. M., Chen, G. J., and High, K. P. *Pneumococcal penicillin resistance and the cost-effectiveness of pneumococcal vaccine. Inf.Med.* **15**, 233-275. (1998).
37. Huse, D. M., H. C. Meissner, M. J. Lacey, and G. Oster. *Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs, J.Pediatr.* **124**:869-874 (1994).
38. IOM. *Vaccines for the 21st century: a tool for decisionmaking. Prepublication copy.* Stratton, K. R., Durch J.S., and Lawrence R.S. (2000). Washington DC, National Academy Press.
39. Jacobs, M. V., J. M. Walboomers, P. J. Snijders, F. J. Voorhorst, R. H. Verheijen, N. Franssen-Daalmeijer, C. J. Meijer. *Distribution of 37 Mucosotropic HPV Types in Women with Cytologically Normal Cervical Smears: Different Age-related Patterns for High Risk and Low Risk Types. Int.J.Cancer* **87**:221-227 (2000).
40. Kapikian, A. Z., R. M. Chamock. *Rotaviruses*, in: "Virology", 3rd edition, B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, eds., Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, pp. 1657-1708 (1996).
41. Kleijn, De E. D., R. de Groot, J. Labadie, A. B. Lafeber, G, van den Dobbelen, L. van Alphen, H. van Dijken, B. Kuipers, G. W. van Omme, M. Wala, R. Juttman, and H. C. Rümke. *Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age., Vaccine* **18**:1456-1466 (2000).
42. Koopmans, M. and D. Brown. *Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe, Acta Paediatr.Suppl* **88**:14-19 (1999).
43. Kuo, J., M. Douglas, H. K. Ree, and A. A. Lindberg. *Characterization of a recombinant pneumolysin and its use as a protein carrier for pneumococcal type 18C conjugate vaccines, Infect.Immun.* **63**:(1995).
44. Lee, C. J., R. A. Lock, P. W. Andrew, T. J. Mitchell, D. Hansman, and J. C. Paton. *Protection of infant mice from challenge with Streptococcus pneumoniae type 19F by immunization with a type 19F polysaccharide--pneumolysoid conjugate, Vaccine* **12**:(1994).

45. Lieu, T. A., S. L. Cochi, S. B. Black, M. E. Halloran, H. R. Shinefield, S. J. Holmes, M. Wharton, and A. E. Washington. *Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children*, JAMA **271**:375-381 (1994).
46. Maas, van der P. J. and P. G. N. Kramers, *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III Gezondheid en levensverwachting gewogen*. **RIVM Rapport 431501021**. (1997).
47. Marrewijk, van C. M., I. K. Veldhuijzen, M. A. E. Conyn-van Spaendonck, H. Kooy, S. van den Hof, and J. W. Dorigo-Zetsma, *Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population-based seroprevalence study (Pienter-project)*. **RIVM Rapport 243680001**. (1999).
48. Melkert, P. W., E. Hopman, A. J. van den Brule, E. K. Risse, P. J. van Diest, O. P. Bleker, T. Helmerhorst, M. E. Schipper, C. J. Meijer, and J. M. Walboomers. *Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent*, Int.J.Cancer **53**:919-923 (1993).
49. Milagres, L. G., S. R. Ramos, and C. T. Sacchi. *Immune response of Brazilian children to a Neisseria meningitidis serogroup B outer membrane protein vaccine: Comparison with Efficacy.*, Infect.Immun.**62**:4419-4424 (1994).
50. Mullooly, J. P., M. D. Bennett, M. C. Hornbrook, W. H. Barker, W. W. Williams, P. A. Patriarca, and P. H. Rhodes. *Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization*, Ann.Intern.Med. **121**:947-952 (1994).
51. Murphy, B.R., Orthomyxoviruses, in: "Virology", B.N.Fields., ed., Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, (1996).
52. Myers, G. *A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Human papillomavirus compendium*. (1994).
53. Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis. *Jaarverslagen Nationaal Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis. (1997-1998)*. (1998). Amsterdam, AMC/RIVM.
54. Neumann, G., T. Watanabe, H. Ito, S. Watanabe, H. Goto, P. Gao, M. Hughes, D. R. Perez, R. Donis, E. Hoffmann, G. Hobom, and Y. Kawaoka. *Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs*, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **96**:9345-9350 (1999).
55. Nichol, K. L., K. L. Margolis, J. Wuorenma, and T. von Sternberg. *The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community*, N.Engl.J.Med. **331**:778-784 (1994).
56. Nichol, K. L., J. Wuorenma, and T. von Sternberg. *Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens*, Arch.Intern.Med. **158**:1769-1776 (1998).
57. Noah, N. and Henderson, B. *Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1997/98*. PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. (1999). Londen.
58. Nobbenhuis, M. A., J. M. Walboomers, T. J. Helmerhorst, L. Rozendaal, A. J. Remmink, E. K. Risse, H. C. van der Linden, F. J. Voorhorst, P. Kenemans, and C. J. Meijer. *Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study*, Lancet **354**:20-25 (1999).

59. Offit, P. A., H. F. Clark, A. Z. Kapikian. *Vaccines against rotaviruses*. in: "New generation vaccines", 2nd edition, M. M. Levine, G. C. Woodrow, J. B. Kaper, G. S. Cobon, eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 659-671 (1997).
60. Parashar, U. D., R. C. Holman, M. J. Clarke, J. S. Bresee, and R. I. Glass. *Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code*, J.Infect.Dis. **177**:13-17 (1998).
61. Paton, J. C., A. M. Berry, R. A. Lock, D. Hansman, and P. A. Manning. *Cloning and expression in Escherichia coli of the Streptococcus pneumoniae gene encoding pneumolysin*, Infect.Immun. **54**:50-55 (1986).
62. Paton, J. C., R. A. Lock, and D. J. Hansman. *Effect of immunization with pneumolysin on survival time of mice challenged with Streptococcus pneumoniae*, Infect.Immun. **40**:(1983).
63. Paton, J. C., R. A. Lock, C. J. Lee, J. P. Li, A. M. Berry, T. J. Mitchell, P. W. Andrew, D. Hansman, and G. J. Boulnois. *Purification and immunogenicity of genetically obtained pneumolysin toxoids and their conjugation to Streptococcus pneumoniae type 19F polysaccharide*, Infect.Immun. **59**:2297-2304 (1991).
64. Plotkin, S. A. and W. A. Orenstein, *Vaccines*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, (1999).
65. Poolman, J. T. *Development of a group B meningococcal vaccine*. **RIVM report nr. 343602003**. (1996).
66. Postma, M. J. *Standards for cost-effectiveness analysis; a Dutch study on influenza vaccination.*, Health Sys Sci 413-424 (1997).
67. Postma, M. J., J. M. Bos, M. van Gennep, J. C. Jager, R. Baltussen, and M. J. W. Sprenger. *Economic evaluation of influenza vaccination. Assessment for The Netherlands*, Pharmacoeconomics **16 Suppl 1**:33-40 (1999).
68. Postma, M. J., M. L. A. Heijnen, and J. C. Jager. *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for Dutch elderly.*, Pharmacoeconomics **In press**.(2000).
69. Remmink, A. J., J. M. Walboomers, T. J. Helmerhorst, F. J. Voorhorst, L. Rozendaal, E. K. Risse, C. J. Meijer, and P. Kenemans. *The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months*, Int.J.Cancer **61**:306-311 (1995).
70. Roda Husman, A. M., J. M. Walboomers, C. J. Meijer, E. K. Risse, M. E. Schipper, T. M. Helmerhorst, O. P. Bleker, H. Delius, A. J. van den Brule, and P. J. Snijders. *Analysis of cytologically abnormal cervical scrapes for the presence of 27 mucosotropic human papillomavirus genotypes, using polymerase chain reaction*, Int.J.Cancer **56**:802-806 (1994).
71. Rozendaal, L., J. M. Walboomers, J. C. van der Linden, F. J. Voorhorst, P. Kenemans, T. J. Helmerhorst, M. van Ballegooijen, and C. J. Meijer. *PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears*, Int.J.Cancer **68**:766-769 (1996).
72. Ryan, M. J., M. Ramsay, D. Brown, N. J. Gay, C. P. Farrington, and P. G. Wall. *Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales*, J.Infect.Dis. **174 Suppl 1**:S12-S18(1996).

73. Sisk, J. E., A. J. Moskowitz, W. Whang, J. D. Lin, D. S. Fedson, A. M. McBean, J. F. Plouffe, M. S. Cetron, and J. C. Butler. *Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people*, JAMA **278**: 1333-1339 (1997).
74. Smith, J. C., A. C. Haddix, S. M. Teutsch, and R. I. Glass. *Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States*, Pediatrics **96**:609-615 (1995).
75. Spanjaard, L. *Epidemiology of bacterial meningitis in the Netherlands*. (1986). Universiteit van Amsterdam.
76. Sprenger, M. J., P. G. H. Mulder, W. E. P. Beyer, R. van Strik, and N. Masurel. *Impact of Influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989*, Int.J.Epidemiol. **22**:334-340 (1993).
77. Stapleton, J. T., S. M. Lemon. *New vaccines against hepatitis A*, in: "New generation vaccines", 2nd edition, M. M. Levine, G. C. Woodrow, J. B. Kaper, G. S. Cobon, eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 571-585 (1997).
78. Takahashi, M., A. A. Gershon. *Live attenuated varicella vaccines*, in: "New generation vaccines", 2nd edition, M. M. Levine, G. C. Woodrow, J. B. Kaper, G. S. Cobon, eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 647-658 (1997).
79. Takala, A. K., E. Koskenniemi, J. Joensuu, M. Makela, and T. Vesikari. *Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine*, Clin.Infect.Dis. **27**:272-282 (1998).
80. Talsma, E. *De waarde van het medisch microbiologisch laboratorium voor 5 aangifteplichtige ziekten*.(1999).
81. Termorshuizen, F. *The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in the Netherlands: a population-based survey*.
82. Termorshuizen, F. *Verheffing van hepatitis A in het eerste kwartaal van 1998*. (1998).
83. Termorshuizen, F. and M. J. van de Laar. *[The epidemiology of hepatitis A in the Netherlands, 1957-1998]*, Ned Tijdschr Geneeskd **142**:2364-2368 (1998).
84. Tormans, G., P. Van Damme, and E. van Doorslaer. *Recommendations for Prevention of Hepatitis A Based on a Cost- Effectiveness Analysis*, J.Travel.Med. **1**:127-135 (1994).
85. Tucker, A. W., A. C. Haddix, J. S. Bresee, R. C. Holman, U. D. Parashar, and R. I. Glass. *Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States*, JAMA **279**:1371-1376 (1998).
86. Veldhuijzen, I. K. *Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking*. (1999).
87. Venema F. J. *Peperduur monoklonaal antilichaam pardoes vergoed*. Zie ook correctie in Pharmaceutisch weekblad; jaargang 134 (nr. 51/52) p1785; 1999. Pharmaceutisch Weekblad **48**, 1649-1650. (1999).
88. Walboomers, J. M., M. V. Jacobs, M. M. Manos, F. X. Bosch, J. A. Kummer, K. V. Shah, P. J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, and N. Munoz. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*, J.Pathol. **189**:12-19 (1999).
89. Walboomers, J. M. M., *Detection of genital human papillomavirus infections and possible clinical implications*, in: "Human papillomavirus infections in dermatovenereology", (1997).

90. Walker, J. A., R. L. Allen, P. Falmagne, M. K. Johnson, and G. J. Boulnois. *Molecular cloning, characterization, and complete nucleotide sequence of the gene for pneumolysin, the sulfhydryl-activated toxin of Streptococcus pneumoniae*, Infect.Immun. **55**:1184-1189 (1987).
91. Wharton, M. *The epidemiology of varicella-zoster virus infections*, Infect.Dis.Clin.North Am. **10**:571-581 (1996).
92. Wheeler, J. G., D. Sethi, J. M. Cowden, P. G. Wall, L. C. Rodrigues, D. S. Tompkins, M. J. Hudson, and P. J. Roderick. *Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. The Infectious Intestinal Disease Study Executive*, B.M.J. **318**:1046-1050 (1999).
93. White, T., S. Lavoie, and M. D. Nettleman. *Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school- aged children*, Pediatrics **103**:e73(1999).
94. Wit, De G. A., M. M. E. Kretzschmar, L. J. M. Smits, J. H. Struijs, M. J. Postma, M. J. van de Laar, and J. C. Jager, *Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B*. **RIVM report 403 505 004**. (2000).
95. Wit, de G. A. and R. Welte, *Economic evaluation of hepatitis B vaccination strategies. A systematic review of literature*. **RIVM Rapport 403505003**. (1999). Bilthoven.
96. Wit, de M. A. S., M. P. G. Koopmans, van der J. F. Blij, and van Y. T. H. P. Duynhoven. *Hospital admissions for rotavirus in the Netherlands.*, Clin.Infect.Dis.(in press) (2000).

Bijlage 5: Vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling

1. Bacteriële vaccins

1.1. *Helicobacter pylori*

Ziekte:

Chronische gastritis. Een deel van de patiënten ontwikkelt vervolgens één of meer van de volgende aandoeningen: peptische ulcera, atrofische gastritis, intestinale metaplasie en dysplasie, adenocarcinoom distale maag, B-cel MALT-lymfoom maag, hypertrofische gastritis (ziekte van M. Ménétrier), pernicieuze anemie.

Agens:

Helicobacter pylori.

Heterogeen species. De belangrijkste onderscheidende markers in relatie tot virulentie zijn de CagA status (cytotoxin associated gene A) en VacA status (vacuolating cytotoxin A).

Patiënten die geïnfecteerd zijn met CagA- of VacA_(S1/M1)- positieve bacteriën hebben een significant hogere kans op het ontstaan van ulcus en carcinoom (1, 3, 19). Bacteriën met de VacA status worden verder onderverdeeld naar subtype S1/2 en M1/2. Besmetting met VacA S1/M1 is gevaarlijker dan besmetting met S1/M2, dat op zijn beurt weer gevaarlijker is dan besmetting met S2/M2.

In de praktijk kan de Cag status worden bepaald aan de hand van serologie (i.e. aan/afwezigheid van CagA antilichamen in het serum van de patiënt). 50% van de patiënten in Nederland is Cag+, 50% is Cag- (19). De Vac status kan worden bepaald met behulp van PCR/hybridisatie op de bacterie. S1M2 is het meest prevalent in Nederland (9).

Beschrijving ziektebeeld:

Na kolonisatie met *H. pylori* ontstaat altijd een chronische gastritis. De patiënt merkt dit echter niet. De gastritis kan gepaard gaan met dyspepsie. In 15-20% van de geïnfecteerden ontstaan chronisch recidiverende peptische ulcera. 40-50% van alle *H. pylori*-positieven krijgt tekenen van atrophische gastritis en metaplasie (20). Eén tot twee procent van de geïnfecteerden ontwikkelt uiteindelijk een adenocarcinoom. De overige genoemde aandoeningen zijn zeldzaam.

Volgens de European Helicobacter Study Group-richtlijnen moeten *H. pylori* infecties behandeld worden. Voor effectieve therapie is een combinatie van een zuurremmer en tenminste twee anti-bacteriële middelen noodzakelijk. Groot probleem hierbij is het toenemend aantal antibioticum-resistente *H. pylori* stammen.

Overdracht:

H. pylori komt voor in de maag van 5 – 20% van de schoolkinderen in Nederland (29). De besmettelijkheid is laag. De overdrachtsroute is niet bekend, maar waarschijnlijk via direct oraal contact van mens op mens.

Epidemiologische aspecten:

Kolonisatie met *H. pylori* vindt waarschijnlijk vooral op de kindereleeftijd plaats en blijft daarna levenslang bestaan. In Nederland stijgt de prevalentie met de leeftijd, waarbij gesteld wordt dat over het algemeen de kans (in procenten) op een *H. pylori* infectie identiek is aan de leeftijd (29).

Ulcera duodeni treden met name voor het 50e levensjaar op, ulcera ventriculi op oudere leeftijd. De precieze incidentie van peptische ulcera is onbekend, maar wordt geschat op 200 per 100.000 inwoners per jaar. Dit betekent dat in Nederland naar schatting jaarlijks ongeveer 32.000 ulcera optreden. 10-20% van de ulcera wordt gecompliceerd door een bloeding of perforatie waarvoor een acute interventie noodzakelijk is. De mortaliteit hierbij bedraagt ongeveer 10% (33).

Ook adenocarcinomen van de maag komen voornamelijk voor boven het 50e levensjaar. Naar schatting is 60-80% van de distale maagcarcinomen in Nederland (incidentie 2.500 maagcarcinomen per jaar) gerelateerd aan een eerdere langdurige *H. pylori* infectie. De mortaliteit is hoog (85-90% < 5 jaar). Dit betekent 2000-2250 sterfgevallen per jaar.

Doelgroep:

Het voorkomen van kolonisatie is van belang bij kinderen, aangezien besmetting al op jonge leeftijd plaatsvindt. Vaccinatie van jonge kinderen lijkt dan ook wenselijk. Daarnaast zouden oudere al besmette mensen gevaccineerd kunnen worden. Alhoewel dit laatste waarschijnlijk niet tot opruiming van *H. pylori* zal leiden, zal wel het aantal *H. pylori* bacteriën in de maag afnemen en daarmee waarschijnlijk ook de kans op ulcus en maagkanker (24).

Ziektelast:

Ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's die worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE). De VL zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, en in sommige gevallen gedisconteerd met 4% per jaar. De ZJE zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Zie voor een uitgebreide toelichting bijlage 6.

Tabel B5.1: Berekening van de ziekteelast door *H. pylori*-infecties.

Berekening vaccinatie kleine kinderen	Totale ziekteelast (DALY)	Voorkombare ziekteelast (DALY)
VL: Maagkanker 23.900 ⁽²³⁾ x <i>H. pylori</i> etiologie (circa 0,7) Wanneer het vaccin levenslang werkt dan kan de totale ziekteelast voorkomen worden.	16.730	16.730
VL: Ulcera maag/duodenum ⁽²³⁾ . Wanneer het vaccin levenslang werkt dan kan de totale ziekteelast voorkomen worden.	3.630	3.630
ZJE: Maagkanker 2.700 ⁽²³⁾ x <i>H. pylori</i> etiologie (circa 0,7) Wanneer het vaccin levenslang werkt dan kan de totale ziekteelast voorkomen worden.	1.890	1.890
ZJE: Ulcera maag/duodenum ⁽²³⁾ . Wanneer het vaccin levenslang werkt dan kan de totale ziekteelast voorkomen worden.	340	340
Totaal	22.590	22.590

Eisen aan vaccins:

Eisen aan een *H. pylori* vaccin zijn dat het vaccin gebruikt zou moeten kunnen worden bij kinderen (voorkomen van nieuwe infecties) en bij ouderen die al besmet zijn. Tevens moet antigene variatie zo veel mogelijk omzeild worden. Verder zal vaccinatie van kleine kinderen middels een injectie waarschijnlijk problematisch zijn, aangezien het huidige RVP (zeker als daar een anti-meningitis combinatie aan toegevoegd wordt) weinig tot geen ruimte over laat voor additionele injecties. Daarom lijken andere toedieningsvormen dan een injectie wenselijk.

Beschrijving vaccins:

Huidige experimentele vaccins zijn hoofdzakelijk op recombinant urease gebaseerd en worden met adjuvans gegeven. Gebruikte adjuvantia zijn LT (heat labile enterotoxine) of CT (cholera toxine) gegeven. Een monovalent vaccin lijkt niet wenselijk, dus moet er gezocht worden naar additionele componenten. Daar komt bij dat urease maar matig geconserveerd is binnen *H. pylori*. Hierdoor is de kans groot dat een vaccin gebaseerd op urease gevoelig is voor antigene variatie.

Experimenten met “nasal spray” vaccins (zowel subunit- als met recombinant carrier-vaccins), (8, 18) en aluminium hydroxide (systemische toediening) als adjuvans in diersmodellen (11) lijken op dit moment veelbelovend. Uit één van de zeer schaarse publicaties over onderzoek in de mens blijkt dat orale immunisatie met recombinant urease en LT leidde tot een daling van het aantal *H. pylori* bacteriën in de maag van geïnfecteerde personen (24). Deze daling leidt naar verwachting tot een significante afname van de kans op ulcus en maagkanker.

De industrie werkt hard aan de ontwikkeling van *H. pylori* vaccins. De verwachting is dat in eerste instantie een therapeutisch vaccin geregistreerd zal worden (binnen 10 jaar) en dat binnen 20 jaar een tweede generatie vaccins beschikbaar komt waarbij de preventieve capaciteit verbeterd is. Deze vaccins zouden ook voor vaccinatie van kinderen gebruikt kunnen worden.

Werkingsmechanisme vaccins:

Over het werkingsmechanisme van vaccins tegen *H. pylori* is nog weinig bekend. Dierexperimenteel werk wijst erop dat natuurlijke infectie met *H. pylori* voornamelijk leidt tot een Th1 respons die gastritis versterkend is (2). Vaccins die via adjuvans de Th2 respons stimuleren leiden tot verlaging van het aantal *H. pylori* bacteriën in de maag en beschermen dus (26).

Na vaccinatie:

Onvoldoende bekend.

Huidige vaccinatiebeleid:

Geen vaccinatie. Vaccin is nog niet beschikbaar.

Gezondheidseconomische aspecten:

Er zijn géén Nederlandse studies uitgevoerd naar universele vaccinatie tegen *H. pylori*. Voor zover bekend heeft alleen het IOM een economische evaluatie van *H. pylori* vaccinatie uitgevoerd (16). Het IOM schat, op basis van de directe kosten, dat universele vaccinatie van kinderen van 6 maanden in de VS minder dan US\$10.000 per QALY kost (categorie II). Verrekening van de indirecte kosten zal waarschijnlijk leiden tot een gunstiger KER, maar niet noodzakelijkerwijs tot een gunstiger categorie.

1.2. Chlamydia trachomatis

Ziekte:

Chlamydia-infectie

Agens:

Chlamydia trachomatis is een gram-negatieve intracellulaire bacterie. Serotypen D t/m K zijn seksueel overdraagbaar bij volwassenen en kunnen conjunctivitis (bindvliesontsteking) en pneumonie veroorzaken bij pasgeborenen. Serotypen L1, 2 en 3 komen in Nederland alleen als importziekte voor. Zij veroorzaken een ander ziektebeeld, namelijk lymphogranuloma venereum (ontstoken lymfeklieren in de lies).

Ziektebeeld:

Bij vrouwen veroorzaakt *C. trachomatis* cervicitis en/of urethritis (infectie van respectievelijk de cervix en de urethra). Het ziektebeeld lijkt op dat van gonorrhoe (zie §1.3). Symptomen zijn pijn of branderigheid bij urineren, verhoogde afscheiding, tussentijds bloedverlies en contactbloeding. Tweederde tot driekwart van de infecties verloopt asymptomatisch. Bij 15-40% van de gevallen leidt *C. trachomatis* infectie tot 'pelvic inflammatory disease' (PID). Dit zijn ontstekingen in het kleine bekken zoals endometritis - ontsteking van de baarmoeder en salpingitis (ontsteking van de eileiders). Bij 10-20% van de PID patiënten resulteert dit in onvruchtbaarheid, bij 18% in chronische buikpijn en bij 9% in een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (4). Tenslotte leidt een *C. trachomatis* infectie tot verhoogde gevoeligheid voor een HIV-infectie.

Bij mannen veroorzaakt *C. trachomatis* urethritis -ontstekingen van urinebuis- en soms proctitis -ontstekingen van het rectum. Symptomen zijn pijn tijdens het urineren en afscheiding. Bij 25-50% blijft een infectie asymptomatisch (5). Complicaties zijn epididymitis (bij 4%) en verminderde spermakwaliteit.

Bij pasgeborenen kan *C. trachomatis* infectie plaatsvinden tijdens passage door het geboortekanaal. Dan veroorzaakt de infectie conjunctivitis en pneumonie. In het algemeen verloopt de conjunctivitis bij chlamydia milder dan bij gonorrhoe (31).

Overdracht:

Er zijn twee infectieroutes: als gevolg van seksueel contact, de bacterie kan daarbij epitheel in het urogenitale gebied, rectum of de keel infecteren, of door perinatale besmetting.

Epidemiologische aspecten:

Chlamydia is waarschijnlijk de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening in Nederland. Nauwkeurige gegevens zijn niet beschikbaar, omdat Chlamydia geen aangifteplichtige SOA is en het vaak asymptomatische verloop resulteert in een onderschatting van de incidentie. Chlamydia komt vermoedelijk minstens twee keer zo vaak voor als gonorrhoe (21). Naar schatting worden jaarlijks 60.000 personen in Nederland met *C. trachomatis* besmet. Het betreft met name mannen en vrouwen tussen de 15 en 35 jaar. *C. trachomatis* komt relatief vaker voor bij jonge vrouwen en vrouwen van Surinaams/Creoolse- en Antilliaanse afkomst. De geschatte prevalentie in Amsterdam bij huisartsenpraktijken is 2,3% bij mannen en 2,9% bij vrouwen. Een ander onderzoek in Amsterdam onder bezoekers van huisartsen wijst uit dat de prevalentie 4,7% is bij mannen en 4,9% bij vrouwen (4). In Europa is 5-20% van de zwangere vrouwen besmet (31). Van de kinderen die hieruit geboren worden ontwikkelt 35-50% een conjunctivitis. In de VS wordt minstens 20% van de pneumoniën bij zuigelingen tot 6 maanden door *C. trachomatis* veroorzaakt.

Een *C. trachomatis*-infectie is te behandelen met antibiotica. In vitro is aangetoond dat *C. trachomatis* tijdelijk (nutriëntlimitering, aanwezigheid van interferon- γ) ongevoelig kan worden voor antibiotica en persisteert. Permanente resistentie wordt tot nu toe slechts sporadisch waargenomen (17, 22).

Doelgroep

Universele vaccinatie van 12-jarigen heeft de voorkeur, omdat chlamydia een seksueel overdraagbare aandoening is en ook infectie van de moeder voor haar eerste zwangerschap voorkomen dient te worden.

Beschrijving vaccins:

Vaccinontwikkeling richt zich op het “Major Outer Membrane Protein” (MOMP), hoewel met een anti-idiotypisch ‘exoglycolipid antigeen’ bescherming tegen ooginfecties in muizen is gemeld (34). Gezien de vaak voorkomende co-infectie met *N. gonorrhoeae* en het daaropvolgende gelijkende ziektebeeld, ligt het voor de hand dat uiteindelijk chlamydia- en gonorroe-vaccinatie gekoppeld gaan worden. De kansen op een succesvolle vaccinontwikkeling lijken voor chlamydia groter dan voor gonorroe (30).

Werkingsmechanisme vaccins:

Er zijn aanwijzingen dat voor bescherming een Th1-gemedieerde cellulaire immuunrespons en mucosale immuniteit van belang zijn. *C. trachomatis* kan ‘non-sterilizing immunity’ veroorzaken; ondanks een krachtige immuunrespons persisteert de bacterie, wellicht door de inductie van interferon- γ .

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend heeft alleen het IOM een economische evaluatie van *C. trachomatis* vaccinatie uitgevoerd (16). Het IOM schat, op basis van de directe kosten, dat universele vaccinatie van personen van 12 jaar in de VS minder dan 10.000 EURO per QALY kost (categorie II). Verrekening van de indirecte kosten zal waarschijnlijk leiden tot een gunstiger KER maar niet noodzakelijkerwijs tot een gunstiger categorie.

Acties:

Op basis van de beschikbare epidemiologische en kosteneffectiviteitsgegevens is het in dit stadium niet mogelijk aan te geven of in de toekomst opname van vaccinatie tegen *C. trachomatis* in het RVP gewenst is. Het lijkt wel wenselijk de voor- en nadelen van vaccinatie te bestuderen en ontwikkelingen op het terrein van vaccinontwikkeling te blijven volgen. Met name omdat de huidige behandelkosten hoog zijn en mogelijk complicerende factoren als antibioticaresistentie belangrijker worden.

NB. Het is mogelijk dat in de toekomst de KER verandert door intensivering van screenings- en behandelingsprogramma's. Volgens het CDC zouden de medische kosten ten gevolge van *C. trachomatis* infecties in de VS (US\$2 miljard per jaar) met een factor 12 kunnen worden verlaagd door middel van screening en behandeling (5).

1.3. Neisseria gonorrhoeae

Ziekte:

Gonorroe, wordt ook wel druiper genoemd.

Agens:

Neisseria gonorrhoeae is een gram-negatieve bacterie. Er bestaan twee serotypen (A en B), gebaseerd op typering van porie-eiwit 1. Deze worden weer onderverdeeld op grond van

serologie.

Ziektebeeld:

Gonorrhoe verloopt asymptomatisch bij 30-60% van de vrouwen en bij circa 5% van de mannen (10).

Bij vrouwen veroorzaakt gonorrhoe cervicitis (ontsteking van de baarmoederhals) en urethritis (ontsteking van de urethra). Symptomen zijn pijn of branderigheid bij urineren, tussentijds bloedverlies en verhoogde afscheiding. Complicaties zijn onvruchtbaarheid, chronische buikpijn, en buitenbaarmoederlijke zwangerschap als gevolg van “pelvic inflammatory disease” (zie ook §1.2 over *C. trachomatis*).

Bij mannen veroorzaakt gonorrhoe urethritis, proctitis, epididymitis (ontstekingen van urinebuis, rectum en bijbal). Symptomen zijn dysurie (pijn tijdens urineren), en urethrale afscheiding. Complicaties zijn epididymitis, prostatitis (prostaatontsteking) en acute arthritis-dermatitis (AAD: gewrichts-, peesschede- en huidontstekingen; zeldzaam in Nederland).

Bij pasgeborenen veroorzaakt gonorrhoe conjunctivitis (ontsteking van het bindvlies). Complicaties bij pasgeborenen zijn slechtiendheid en blindheid.

Overdracht:

Er zijn twee infectieroutes: als gevolg van seksueel contact, de bacterie kan daarbij epitheel in het urogenitale gebied, rectum of de keel infecteren, of door perinatale besmetting

Epidemiologische aspecten:

Het aantal aangiften (mannen en vrouwen) daalde sinds 1984 van circa 130 per 100.000 naar ongeveer 10 per 100.000 in 1998 met een lichte stijging in 1990 (10). Vanaf 1994 is het aantal aangiften vrijwel constant. Er is sprake van een sterke onderschatting van het voorkomen van gonorrhoe in Nederland. In 1985 werd de onderrapportage geschat op 64% door onderaangifte en onderdiagnostiek (veel artsen zien af van laboratoriumbevestiging van het ziektebeeld) (25).

Aangiften in Scandinavië, België, en Duitsland zijn vergelijkbaar met Nederland. Aangiften van gonorrhoe zijn aanzienlijk hoger in het Verenigd Koninkrijk en de VS (respectievelijk circa 40 en circa 150 per 100.000 in 1995) (21). Het aantal gevallen van gonorrhoe steeg sterk in de Baltische staten en Rusland begin jaren 1990 maar is inmiddels gestabiliseerd of licht gedaald sinds 1994 (10).

Gonorrhoe is goed te behandelen met antibiotica (derde generatie cefalosporinen en fluorquinolonen). De resistentie tegen penicilline en tetracycline neemt echter toe. In Nederland is tussen 1982 en 1990 een stijging van 11% naar 30 % waargenomen van penicillinase positieve stammen en sindsdien fluctueert dit percentage tussen de 15% en 30% (21). De tetracycline-resistentie stijgt momenteel sterk in Nederland (21). Resistentie tegen de huidig aanbevolen middelen wordt sporadisch gezien voor ciprofloxacine (een fluorquinolon), maar nog niet voor de cefalosporinen.

Doelgroep:

Universele vaccinatie van 12-jarigen heeft de voorkeur, omdat gonorrhoe een seksueel overdraagbare aandoening is en ook infectie van de moeder voor haar eerste zwangerschap voorkomen dient te worden.

Beschrijving vaccins:

Onderzoek richt zich vooral op het porie-eiwit, hoewel ook pili, ‘opacity proteins’ (Opa) en

lipo-olichosaccharide (LOS) onderzocht worden (30). Vaccinontwikkeling wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een diermodel.

Gezien de vaak voorkomende co-infectie met *N. gonorrhoeae* en het daaropvolgende gelijkende ziektebeeld, ligt het voor de hand dat chlamydia- en gonorroevaccinatie gekoppeld gaan worden (zie ook §1.2 over Chlamydia).

Werkingsmechanisme vaccins:

In klinische studies met vaccins gebaseerd op pili en porie-eiwit werd geen bescherming waargenomen. Dit wordt onder meer veroorzaakt door antigene variatie van de pili en de vorming van antistoffen die de binding van bactericide antistoffen verhinderen, zogenaamde 'blocking antibodies' (porie-eiwit) (7).

Normale gonokokkeninfecties zonder complicaties resulteren niet in immuniteit tegen herinfecties. Er worden geen hoge antistofniveaus gevonden (noch lokaal/mucosaal, noch systemisch) en er wordt geen immunologisch geheugen opgebouwd. Blijkbaar is de bacterie in staat om een beschermende mucosale immuunrespons te onderdrukken (15). Toediening van antigenen op een andere wijze resulteert wel in goede immuunresponsen, maar de moeilijkheid zal zijn deze ook te laten resulteren in mucosale immuniteit.

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend heeft alleen het IOM een economische evaluatie van gonorroe vaccinatie uitgevoerd (16). Het IOM schat, op basis van de directe kosten, dat universele vaccinatie van personen van 12 jaar in de VS minder dan 10.000 EURO per QALY kost (categorie II). Verrekening van de indirecte kosten zal waarschijnlijk leiden tot een gunstiger KER maar niet noodzakelijkerwijs tot een gunstiger categorie.

Acties:

Op basis van de beschikbare epidemiologische en kosteneffectiviteitsgegevens is het in dit stadium niet mogelijk aan te geven of in de toekomst opname van vaccinatie tegen gonorroe in het RVP gewenst is. Het lijkt wel wenselijk de voor- en nadelen van vaccinatie te bestuderen en ontwikkelingen op het terrein van vaccinontwikkeling te blijven volgen. Met name omdat de huidige behandelkosten hoog zijn en mogelijk complicerende factoren als antibioticaresistentie belangrijker worden.

2. Virale vaccins

2.1. Cytomegalovirus

Ziekte:

Belangrijkste pathologisch effect: ernstige neurologische aandoeningen bij neonaten na primo infectie van de moeder tijdens zwangerschap.

Agens:

Humaan cytomegalovirus (HCMV)

Beschrijving ziektebeeld:

HCMV infecteert in eerste instantie epitheelcellen, vanwaar het zich over het hele lichaam kan verspreiden. Het virus persisteert waarschijnlijk in monocytten. Primaire infectie bij volwassenen leidt tot koorts, mononucleosis en exudatieve pharyngitis. Echter, wanneer een primo infectie wordt doorgemaakt door een zwangere vrouw, loopt in ongeveer de helft van de gevallen de neonat ernstige neurologische schade op, die leidt tot retardatie, doofheid, en slechthoortheid. In de eerste levensdagen kan dusdanige verzwakking optreden dat het kind niet overleeft (4-37% van deze gevallen). De kans op blijvende schade is 80-90% wanneer de infectie symptomatisch verloopt en 25% wanneer deze asymptomatisch verloopt. Bij het doorlopen van een volgende infectie loopt maximaal 2% van de neonaten ernstige neurologische schade op (12).

Overdracht:

Het virus wordt uitgescheiden in lichaamsvloeistoffen en wordt alleen overgedragen middels nauw contact (kussen, seksueel contact, orgaantransplantatie en bloedtransfusie) met deze vloeistoffen. Meest voorkomende transmissieroute is waarschijnlijk borstvoeding en vervolgens oraal contact (vooral van kind op kind en van kind naar ouder middels kussen). De transmissie in kinderdagverblijven wordt geschat op 80%.

Epidemiologische aspecten:

Tabel B5.2: Epidemiologie van cytomegalovirusinfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Prevalentie	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	1.000 /100.000 neonaten	80.000-90.000	-
VS ⁽¹⁴⁾	14.5 (200-2000 neonaten)	50.000-90.000	-

NB: De incidentie/prevalentie is voor Nederland waarschijnlijk vergelijkbaar met die in de VS. De kans op een primaire infectie door HCMV van zwangere vrouwen wordt geschat op 1-3%.

Doelgroep:

Universele vaccinatie van 12-jarigen heeft de voorkeur aangezien vrouwen voor hun eerste zwangerschap beschermd moeten zijn om congenitale infectie te voorkomen.

Beschrijving vaccins:

Geattenuerd levend virus, verkregen na 129 passages over humane embryofibroblasten, is inmiddels getest. Trials onder andere in transplantatie patiënten gaven aan dat seroconversie optrad en dat een beperkte mate van bescherming kon worden verkregen. Echter, de doelgroep zwangere vrouwen (in contact met kinderen) werd niet beschermd.

Sinds kort worden kandidaat-vaccins getest, die gebaseerd zijn op verschillende expressievormen van het HCMV eiwit glycoproteïne B. Vaccinatie met deze vaccins leidt tot relatief hoge antilichaamtiteren. De mate waarin deze beschermend zijn is nog niet bekend. Naar alternatieve virale eiwitten, die betere cellulaire immuniteit kunnen opwekken, wordt gezocht. Tevens worden de mogelijkheden voor DNA-vaccinatie onderzocht.

Werkingsmechanisme vaccins:

Nog geen gegevens beschikbaar.

Gezondheidseconomische aspecten:

Eén Amerikaanse studie wijst uit dat universele vaccinatie van vrouwen tussen de 15 en 24 jaar met een geattenuëerd levend virus zou leiden tot een netto kostenbesparing in de VS (28). Het IOM concludeert dat universele vaccinatie van 12-jarigen leidt tot een besparing van kosten en QALY's (categorie I) (16). De kostenbesparingen zullen waarschijnlijk nog hoger uitvallen als ook de indirecte kosten verrekend worden.

2.2. Hepatitis C virus

Ziekte:

Hepatitis C

Agens:

Hepatitis C virus (HCV)

Beschrijving ziektebeeld:

Leveraandoeningen, geelzucht en na persistentie mogelijk cirrose, cumulerend in falen van de lever of leverkanker.

Overdracht:

Het virus verspreidt zich via bloed. Infectie treedt waarschijnlijk uitsluitend op na bloedcontact, er zijn geen feitelijke aanwijzingen voor seksueel overdraagbaarheid. Tot voor 1990 (toen HCV tests beschikbaar kwamen) was bloedtransfusie een belangrijke transmissieroute, naast hergebruik van naalden in verschillende medische toepassingen. Tegenwoordig wordt het virus vooral door intraveneus drugsgebruik overgebracht. Chronisch geïnfecteerde moeders kunnen in 6% van de gevallen HCV overdragen op het ongeboren kind (13).

Epidemiologische aspecten:

Van alle acute hepatitis gevallen wordt +/- 20% veroorzaakt door HCV (VS). De incidentie van HCV is gedurende de laatste 10 jaar sterk gedaald als resultaat van de ontwikkeling van bloedscreening voor HCV. De hoge prevalentiecijfers betreffen dan ook chronische dragers die het virus voor 1990 hebben opgelopen. Van alle geïnfecteerden ontwikkelt 75-80% een chronische infectie, de rest weet het virus op te ruimen. Van de chronisch geïnfecteerden ontwikkelt 10-20% cirrose, 1-5% krijgt hepatocellulair carcinoom. Bij deze laatste twee groepen is levertransplantatie noodzakelijk (6).

Tabel B5.3: Epidemiologie van hepatitis C virusinfecties.

	Incidentie Per 100.000 inwoners per jaar	Prevalentie	Mortaliteit Per 100.000 inwoners per jaar
Wereld	-	20-1230 ^(5, 27)	-
VS ⁽¹⁴⁾	13-67 ⁽⁵⁾	1.800	3.2-4
Nederland	-	100-400 ^(27, 32, 5)	-

Er is geen incidentiecijfer bekend voor hepatitis C in Nederland. Op basis van gegevens uit de serumbank van het PIENTER-onderzoek wordt de prevalentie van hepatitis C in de algemene bevolking geschat op 0.1 %.

Doelgroep:

Risicogroepen zijn tegenwoordig intraveneuze drugsgebruikers en personen die beroepsmatig rechtstreeks met bloed in contact komen. Bij een beschikbaar vaccin zou waarschijnlijk de hele populatie doelgroep zijn, vaccinatie op de kinderleeftijd.

Eisen aan vaccins:

Een optimaal HCV vaccin moet infectie voorkomen. Gezien de transmissieroute kan dit bereikt worden middels beschermende antilichamen. Echter, de HCV eiwitten zijn zeer variabel en het virus ontsnapt voortdurend aan bestaande immuniteit, dus er moet gezocht worden naar niet-variabele domeinen op de oppervlakteeiwitten; deze zijn tot op heden nog niet gevonden. Realistischer is dan ook een vaccin te ontwikkelen dat een CTL respons tegen een geconserveerd viraal eiwit oplevert die geïnfecteerde cellen kan opruimen.

Beschrijving vaccins:

Een aantal factoren belemmert vaccin ontwikkeling. Ten eerste is er geen kweekstelsel voor HCV: het virus groeit niet in celcultures. Ten tweede is het virus zeer variabel: escape mutanten leiden steeds weer tot ontsnapping aan de immuniteit opgewekt met expressieproducten van gekloneerde virale genen. Ten derde voorkomt de patentsituatie breed onderzoek naar vaccins: Chiron bezit een groot aantal HCV-gerelateerde patenten en is in feite de enige speler op de vaccinmarkt.

Chiron heeft enige tests gedaan met op oppervlakte eiwitten gebaseerde vaccins, zonder succes (vanwege genoemde variabiliteit).

De huidige aanpak op weg naar vaccins betreft het tot expressie brengen van virale eiwitten (over het algemeen alleen E1 en E2) in cellen om daarmee een adequate Th1 respons te verkrijgen. Daartoe worden DNA vaccins gebruikt en ook virale vectoren (zoals vacciniavirus derivaten en adenovirussen). Dit vaccinveld is blijkbaar niet volledig afgedekt door de Chiron patenten, want enkele onderzoeksgroepen en bedrijven houden zich hier mee bezig.

Geen van deze strategieën is in een trialfase.

Werkingsmechanisme van vaccins:

De DNA vaccins bevatten de genen coderende voor o.a. HCV E1 en E2 oppervlakteeiwitten en het C core-eiwit. Wanneer deze vaccins worden ingespoten komen de HCV genen tot expressie in de lichaamscellen en kan via MHC expressie een Th1 respons worden opgewekt die uiteindelijk leidt tot een cellulaire immuniteit in staat tot het opruimen van HCV-geïnfecteerde cellen.

Met behulp van virale vectoren, waarin dezelfde HCV genen zijn gekloneerd, kan een zelfde effect bereikt worden.

Gezondheidseconomische aspecten:

Voor zover bekend heeft alleen het IOM een economische evaluatie van hepatitis C vaccinatie uitgevoerd (16). Het IOM schat, op basis van de directe kosten, dat universele vaccinatie van kinderen van 6 maanden in de VS minder dan 10.000 EURO per QALY kost (categorie II). Verrekening van de indirecte kosten zal waarschijnlijk leiden tot een gunstiger KER maar niet noodzakelijkerwijs tot indeling in een gunstiger categorie.

Literatuur bij bijlage 5

1. Atherton, J. C., R. M. Peek, Jr., K. T. Tham, T. L. Cover, and M. J. Blaser. *Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori*, Gastroenterology **112**:92-99 (1997).
2. Blanchard, T. G., S. J. Czinn, and J. G. Nedrud. *Host response and vaccine development to Helicobacter pylori infection*, Curr.Top.Microbiol.Immunol. **241**:181-213 (1999).
3. Blaser, M. J., G. I. Perez-Perez, H. Kleanthous, T. L. Cover, R. M. Peek, P. H. Chyou, G. N. Stemmermann, and A. Nomura. *Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach*, Cancer Res. **55**:2111-2115 (1995).
4. Bleker, O. P. and J. W. Trum. *Infectie met Chlamydia trachomatis*, SOA bulletin **20**:78-80 (1999).
5. CDC. http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/chlamydia_facts.html. (1999).
6. Cohen, J. *The scientific challenge of hepatitis C*, Science **285**: 26-30 (1999).
7. Cohen, M. S. and J. G. Cannon. *Human experimentation with Neisseria gonorrhoeae: progress and goals*, J Infect Dis **179 Suppl 2**:S375-S379(1999).
8. Corthesy-Theulaz, I. E., S. Hopkins, D. Bachmann, P. F. Saldinger, N. Porta, R. Haas, Y. Zheng-Xin, T. Meyer, H. Bouzourene, A. L. Blum, and J. P. Kraehenbuhl. *Mice are protected from Helicobacter pylori infection by nasal immunization with attenuated Salmonella typhimurium phoPc expressing urease A and B subunits*, Infect.Immun. **66**:581-586 (1998).
9. Doorn, van L. J., C. Figueiredo, F. Megraud, S. Pena, P. Midolo, D. M. Queiroz, F. Carneiro, B. Vanderborght, M. D. Pegado, R. Sanna, W. De Boer, P. M. Schneeberger, P. Correa, E. K. Ng, J. Atherton, M. J. Blaser, and W. G. Quint. *Geographic distribution of vacA allelic types of Helicobacter pylori*, Gastroenterology **116**:823-830 (1999).
10. Duynhoven, van Y. T. H. P. *The epidemiology of Neisseria gonorrhoeae in Europe.*, Microbes and Infection **1**:455-464 (1999).
11. Ermak, T. H., P. J. Giannasca, R. Nichols, G. A. Myers, J. Nedrud, R. Weltzin, C. K. Lee, H. Kleanthous, and T. P. Monath. *Immunization of mice with urease vaccine affords protection against Helicobacter pylori infection in the absence of antibodies and is mediated by MHC class II-restricted responses*, J.Exp.Med. **188**:2277-2288 (1998).
12. Escher, J. C. *Cytomegalovirus en zwangerschap; congenitale cytomegalovirus-infectie*. (1995).
13. Fields, B. N., *Virology*, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, (1996).
14. Gellin, B. *The Jordan report. Accelerated Development of Vaccines*. (1998).
15. Hedges, S. R., M. S. Mayo, J. Mestecky, E. W. Hook, and M. W. Russell. *Limited local and systemic antibody responses to Neisseria gonorrhoeae during uncomplicated genital infections*, Infect.Immun. **67**:3937-3946 (1999).

16. IOM. *Vaccines for the 21st century: a tool for decisionmaking. Prepublication copy.* Stratton, K. R., Durch J.S., and Lawrence R.S. (2000). Washington DC, National Academy Press.
17. Jones, R. B., Pol B. Van der, D. H. Martin, and M. K. Shepard. *Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics*, J.Infect.Dis. **162**:1309-1315 (1990).
18. Kleanthous, H., G. A. Myers, K. M. Georgakopoulos, T. J. Tibbitts, J. W. Ingrassia, H. L. Gray, R. Ding, Z. Z. Zhang, W. Lei, R. Nichols, C. K. Lee, T. H. Ermak, and T. P. Monath. *Rectal and intranasal immunizations with recombinant urease induce distinct local and serum immune responses in mice and protect against Helicobacter pylori infection*, Infect.Immun. **66**:2879-2886 (1998).
19. Kuipers, E. J., G. I. Perez-Perez, S. G. Meuwissen, and M. J. Blaser. *Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status*, J.Natl.Cancer Inst. **87**:1777-1780 (1995).
20. Kuipers, E. J., A. M. Uytterlinde, A. S. Pena, R. Roosendaal, G. Pals, G. F. Nelis, H. P. Festen, and S. G. Meuwissen. *Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis*, Lancet **345**:1525-1528 (1995).
21. Laar, van de M. J. W. and J. M. Ossewaarde, *Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland; update 1996.* **RIVM rapport 441500.006.** (1997).
22. Lefèvre, J. C. and J. P. Lepargneur. *Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant Chlamydia trachomatis strain isolated in Toulouse (France)*, Sex.Transm.Dis. **25**:350-352 (1998).
23. Maas, van der P. J. and P. G. N. Kramers, *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III Gezondheid en levensverwachting gewogen.* **RIVM Rapport 431501021.** (1997).
24. Michetti, P., C. Kreiss, K. L. Kotloff, N. Porta, J. L. Blanco, D. Bachmann, M. Herranz, P. F. Saldinger, I. Corthesy-Theulaz, G. Losonsky, R. Nichols, J. Simon, M. Stolte, S. Ackerman, T. P. Monath, and A. L. Blum. *Oral immunization with urease and Escherichia coli heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in Helicobacter pylori-infected adults*, Gastroenterology **116**:804-812 (1999).
25. Miltenburg, H. M. Th. M., M. E. M. Paalman, and J. Th. N. M. Reus, *Gononorroë in Nederland (en enkele beschouwingen over andere SOA).* SOA stichting, Utrecht, (1998).
26. Mohammadi, M., J. Nedrud, R. Redline, N. Lycke, and S. J. Czinn. *Murine CD4 T-cell response to Helicobacter infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load*, Gastroenterology **113**:1848-1857 (1997).
27. Poel, van der C. L., *Hepatitis C virus. Epidemiology, transmission and prevention.*, in: "Hepatitis C virus", (1994).
28. Porath, A., R. A. McNutt, L. M. Smiley, and K. A. Weigle. *Effectiveness and cost benefit of a proposed live cytomegalovirus vaccine in the prevention of congenital disease*, Rev.Infect.Dis. **12**:31-40 (1990).
29. Roosendaal, R., E. J. Kuipers, J. Buitenwerf, C. van Uffelen, S. G. Meuwissen, G. J. van Kamp, and C. M. Vandenbroucke-Grauls. *Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood*, Am.J.Gastroenterol. **92**:1480-1482 (1997).

30. Sparling, P. F., C. Elkins, P. B. Wyrick, and M. S. Cohen. *Vaccines for bacterial sexually transmitted infections: a realistic goal?*, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **91**:2456-2463 (1994).
31. Stolz, E., Infecties met *Chlamydia trachomatis*., in: "Infectieziekten in de zwangerschap en bij de pasgeborene.", A. M. Dumas et al., eds., Bohn Stafleu van Loghum, (1994).
32. Veldhuijzen, I. K. *Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking*, Infectieziekten bulletin **10**:182-184 (1999).
33. Vreeburg, E. M., P. Snel, J. W. de Bruijne, J. F. Bartelsman, E. A. Rauws, and G. N. Tytgat. *Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome*, Am.J.Gastroenterol. **92**: 236-243 (1997).
34. Whittum-Hudson, J. A., L. L. An, W. M. Saltzman, R. A. Prendergast, and A. B. MacDonald. *Oral immunization with an anti-idiotypic antibody to the exoglycolipid antigen protects against experimental Chlamydia trachomatis infection*, Nat.Med. **2**:1116-1121 (1996).

Bijlage 6: Informatie over de berekening van de ziektelast

In dit rapport is de DALY-benadering als uitgangspunt gebruikt. DALY's (hier correcter: DALY's verloren door een ziekte) worden berekend als de som van het aantal verloren levensjaren (VL) en het aantal ziektejaar-equivalenten (ZJE) (1).

De *verloren levensjaren* (VL) zijn berekend als het aantal sterfgevallen, vermenigvuldigd met (per sterfgeval) de voor die leeftijd geldende resterende levensverwachting, in sommige gevallen gedisconteerd met 4% per jaar. Hier zitten belangrijke keuzes, aannames of onzekerheden in:

- (1) Het aantal sterfgevallen is lang niet altijd zeker, bijvoorbeeld: hoeveel longontsteking bij ouderen is aan pneumokokken toe te schrijven?
- (2) De berekeningswijze van 'verloren levensjaren' impliceert dat een sterfgeval zwaarder weegt naarmate de leeftijd bij overlijden jonger is. Dit kan als een leeftijdsgerelateerde weging van een sterfgeval worden gezien. Of dit reëel is voor sterfte onder heel jonge kinderen, vergelijkbaar met bijv. de leeftijdsgroep 20-40 jaar, is een punt van discussie.
- (3) De discontering wordt met name in de KEA toegepast en houdt in dat toekomstige verloren jaren progressief met 4% per jaar (soms wordt ook met 3% gerekend) minder zwaar worden meegerekend. Hierdoor wordt in feite gezondheidsverlies in de (verre) toekomst minder ernstig beoordeeld. Wanneer we ook bij de bepaling van de ziektelast deze discontering zouden toepassen, zouden we het grote verschil in beoordeling tussen een 'jong' en een 'oud' sterfgeval enigszins verkleinen: het aantal berekende DALYs wordt bij discontering maximaal (bij effecten bij jonge kinderen) 3 maal minder. In het rapport wordt voor de beoordeling van de ziektelast alleen met de niet-gedisconteerde gegevens gewerkt.

Tabel B6.1: De totale ziektelast veroorzaakt door aandoeningen en de ziektelast die voorkomen kan worden middels vaccinatie van groepen in de bevolking.

Categorie voor DALY's	0 – 300	300 – 1.000	1.000 – 3.000	3.000 – 10.000	10.000– 30.000
Ziektelast in betreffende doelgroep	Rotavirus Hepatitis A Herpes genitalis	Hepatitis B Varicella	Meningokok Pneumokok 5- Pneumokok 65+ RSV	HPV	Influenza 65+
Voorkombare ziektelast door vaccinatie	Rotavirus Hepatitis A 5- Herpes genitalis 12	Pneumokok 5- Hepatitis B 12 Varicella zoster 5-	Meningokok 5- Pneumokok 65+ RSV 5-	Influenza 65+ HPV 12	

Achter de vaccins staat de leeftijd van de groep die gevaccineerd wordt (jonger of gelijk aan 5 jaar (5-); 12 jaar (12); 65 en ouder (65+)).

De *ziektejaarequivalenten* (ZJE) zijn in principe berekend als het totaal aantal jaren met de ziekte, vermenigvuldigd met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, zoals bepaald door een panel van experts. Het aantal jaren met ziekte wordt benaderd als incidentie maal duur (voor kortdurende ziekte) of als puntprevalentie (soms bij een chronische ziekte-toestand). Ook hier kan bij een chronische toestand voor toekomstige jaren met ziekte worden gedisconteerd. Evenals bij de verloren levensjaren spelen hier vele onzekerheden:

- (1) De incidentie is in veel gevallen niet nauwkeurig bekend. In principe willen we de ziektelast op bevolkingsniveau weten. Voor gewone en meestal weinig ernstige ziektebeelden (maag-darminfecties, otitis media, influenza, RSV) geven huisartsregistraties een stevige onderschatting. Tevens wordt bij de meerderheid van deze

- incidenties geen typering gedaan en zijn er dus alleen maar ruwe schattingen over het aandeel van een verwekker bij het ziektebeeld (bijv. pneumokokkenpneumonie).
- (2) De wegingsfactor ligt bij de huidige berekeningswijze in principe tussen 0 en 1 (respectievelijk equivalent aan gezond en dood). De waardering is gedaan voor 'ziektetoestand x gedurende een jaar'. Voor kortdurende ziekten levert dit het probleem op dat een stevige griep verlicht wordt door de verwachting dat het na een paar dagen over is. De in de Nederlandse weegfactorenstudie (1) gekozen oplossing is om 'een jaar met daarin een episode van griep' te beoordelen. De hiervoor afgeleide weegfactor is 0,01. Ofwel, 100 grieppatiënten in één jaar leveren één ZJE op. De theoretische implicatie is dat bij een ziekteduur van 3,65 dag de beoordeling van de ziekte toestand tijdens de ziekte 1 is, ofwel equivalent aan dood. In sommige schattingen is dit aangeduid als 'theoretisch maximum'.
 - (3) Voor sommige van de hier besproken ziektebeelden zijn in het kader van VTV-1997 (1) weegfactoren afgeleid: meningitis (chronische gevolgen), hepatitis B, maag-darminfecties en infecties van de luchtwegen. In de meeste gevallen zijn deze niet gerelateerd aan een bepaalde ziekteverwekker. Waar mogelijk zijn deze wegingsfactoren gebruikt. In andere gevallen zijn ze ofwel 'theoretisch gemaximaliseerd' (bijv. acute meningitis, herpes genitalis), ofwel naar analogie gekozen (otitis media gelijk gesteld met bijholte-ontsteking; varicella half zo erg als griep; beloop cervixkanker gelijk verondersteld met dat van borstkanker).
 - (4) Het is niet duidelijk wat een wegingsfactor voor ziekte bij zeer jonge kinderen betekent. Zij kunnen bijvoorbeeld nog niet lopen. In bed liggen voor een schoolgaand kind is dan ook iets heel anders dan voor een baby. Bij gebrek aan adequaat instrumentarium is in deze fase van ruwe schattingen geen poging gedaan dit probleem apart te benaderen.
 - (5) Er is alleen gewerkt met schattingen van de momentane ziektelast, waarbij dus geen rekening is gehouden met de mogelijkheid van uitbraken.

Literatuur bij bijlage 6

1. Maas, van der P. J. and P. G. N. Kramer, *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III Gezondheid en levensverwachting gewogen. RIVM Rapport 431501021.* (1997).

Bijlage 7: Selectie van gezondheidseconomische studies

De resultaten van kosteneffectiviteitsanalyses die gebruikt zijn in de notitie zijn geselecteerd op basis van de volgende selectiecriteria:

- De bestudeerde doelgroep is geen kleine selecte groep
- De studie is gepubliceerd in het Nederlands, Engels of Duits.
- De studie is beschikbaar in Nederland.
- Het bestudeerde land vertoont geen grote verschillen met Nederland voor wat betreft de epidemiologie van de te bestuderen ziekte en het algemene ontwikkelingsniveau. Dit met het oog op de toepasbaarheid van de resultaten (zie hieronder §1).
- De studie is uitgevoerd conform recentelijk gepubliceerde richtlijnen voor gezondheidseconomische evaluaties door Drummond (3), Gold (5), Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (1) en het College voor Zorgverzekeringen (2). Dit met het oog op de kwaliteit van de studies (zie hieronder §2). Conform de farmaco-economische Richtlijnen van de Ziekenfondsraad zouden de indirecte kosten wel meegenomen moeten worden

Er is geen literatuuronderzoek uitgevoerd voor hepatitis B, aangezien zeer recente resultaten van een Nederlandse studie beschikbaar waren (11).

De volgende databases zijn gebruikt voor het literatuuronderzoek:

- DARE (Database of Reviews of Effectiveness).
Periode: januari 1990 tot juni 1999
Zoektermen: Vaccine OR Vaccination OR Immunisation OR Immunization OR Eradication.
- Health Star
Periode: januari 1990 tot juni 1999
Zoektermen: Vaccine OR Vaccination OR Immunisation OR Immunization OR Eradication WITH Cost or Economic (all as Title Word).
- HTA (Health Technology Assessment Database)
Periode: januari 1990 tot juni 1999
Zoektermen: Vaccine OR Vaccination OR Immunisation OR Immunization OR Eradication
- HEED (Health Economic Evaluation Database)
Periode: januari 1990 tot augustus 1999
Zoektermen: Vaccine OR Vaccination OR Immunisation OR Immunization OR Eradication WITH Cost or Economic (all as Title Word).
Year range: januari 1990 to august 1999
- MEDLINE
Periode: januari 1990 tot juni 1999
Zoektermen: Vaccine OR Vaccination OR Immunisation OR Immunization OR Eradication WITH Cost or Economic (all as Title Word).
- NEED (NHS ECONOMIC EVALUATION DATABASE).
Periode: januari 1990 tot juni 1999
Zoektermen: Vaccine OR Vaccination OR Immunisation OR Immunization or Eradication

1. Toepasbaarheid van de resultaten

Op dit moment zijn er voor een zeer beperkt aantal vaccinaties in Nederland kosteneffectiviteitsanalyses uitgevoerd. Om toch een idee te krijgen van de kosteneffectiviteit van vaccinaties, die mogelijk binnen 10 jaar ingevoerd kunnen worden in Nederland, is daarom gebruik gemaakt van internationale studies.

Voor de beoordeling van de bruikbaarheid van internationale studieresultaten is gedetailleerde informatie nodig over zowel het land dat bestudeerd is als over Nederland. Het betreft informatie over onder meer het perspectief van de studie, relatieve kosten, indirecte kosten, discontering, schaaffecten en het gebruik van capaciteit, incidentie en prevalentie van een aandoening, levensverwachting en karakteristieken van de zorg (7, 9, 10). Kosteneffectiviteitsanalyses van vaccinaties zijn bijzonder gecompliceerd omdat niet alleen de gegevens over de vaccinatie van belang zijn, maar ook gegevens over de behandeling van negatieve gezondheidseffecten die voorkomen worden door vaccinatie.

De meeste gegevens over kosteneffectiviteit van vaccinaties in dit rapport zijn afkomstig uit Amerikaanse studies. Aangezien de VS en Nederland verschillen op een aantal punten die van groot belang zijn voor gezondheidseconomische analyses (bijvoorbeeld in 1998 kostte een huisartsenbezoek in de VS ongeveer 50 EUR tegen 15 EUR in Nederland) (6, 8), moeten deze Amerikaanse gegevens, voornamelijk afkomstig uit een rapport van het IOM, met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. In Bijlage 8 is specifieke informatie opgenomen over de bruikbaarheid van de IOM gegevens.

2. Kwaliteit van de analyses

Naast problemen rond de toepasbaarheid van de resultaten is het ook van belang kritisch naar de kwaliteit van de gebruikte studies te kijken. Voor het uitgevoerde literatuuronderzoek voor deze notitie zijn alleen resultaten gebruikt van studies die uitgevoerd zijn conform recentelijk gepubliceerde richtlijnen door Drummond (3), Gold (5), Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (1) en het College voor Zorgverzekeringen (2). Ondanks deze selectie is het zaak voorzichtig te zijn bij de vergelijking van de resultaten, omdat er nog steeds sprake is van methodologische verschillen.

De economische evaluatie van preventieve maatregelen tegen infectieziekten is ingewikkeld, omdat deze aandoeningen dynamisch gedrag vertonen en effecten als “herd immunity” een belangrijk effect kunnen hebben op het voorkomen van bepaalde ziekten (4). De meeste studies maken gebruik van statische modellen, waarbij geen rekening wordt gehouden met het dynamische karakter van de infectieziekten. Op dit moment wordt bestudeerd voor welke infectieziekten, preventieve maatregelen en doelgroepen dynamische modellen te verkiezen zijn boven statische modellen. Toepassing van dynamische modellen kan het inzicht in de kosteneffectiviteit van vaccinaties op termijn verbeteren.

Literatuur bij bijlage 7

1. CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment). *Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals*, CCOHTA, Ottawa, (1997).
2. College voor zorgverzekeringen. *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek*. (1999). Amstelveen.
3. Drummond, M. F., B. J. O'Brien, G. L. Stoddart, and G. W. Torrance. *Methods for the economic evaluation of health care programs.*, Oxford University Press, Oxford, (1997).
4. Fine, P. E. *Herd immunity: history, theory, practice*, Epidemiol.Rev. **15**:265-302 (1993).
5. Gold, M. R., J. E. Siegel, L. B. Russel, and M. C. Weinstein. *Cost-effectiveness analysis in health and medicine.*, Oxford University Press, New York, (1996).
6. IOM. *Vaccines for the 21st century: a tool for decisionmaking. Prepublication copy*. Stratton, K. R., Durch J.S., and Lawrence R.S. (2000). Washington DC, National Academy Press.
7. O'Brien, B. J.. *A tale of two (or more) cities: geographic transferability of pharmaco-economic data*, Am.J.Manag.Care **3 Suppl**:S33-S39(1997).
8. Rutten, F. F. H., B. M. van Ineveld, R. van Ommen, B. A. van Hoet, and R. van Huijsman. *Kostenberekening bij Gezondheidszorgonderzoek; richtlijnen voor de praktijk*, Jan van Arkel, Utrecht, (1993).
9. Späth, H. M., M. O. Carrère, B. Fervers, and T. Philip. *Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a given health care system*, Health Policy **49**:161-177 (1999).
10. Welte, R. and R. Leidl. *Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze.*, in: "Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive.", R. Leidl et al., eds., Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, pp. 171-202 (1999).
11. Wit, De G. A. and Welte, R. *Economic evaluation of hepatitis B vaccination strategies. A systematic review of literature*. **RIVM Rapport 403505003**. (1999). Bilthoven.

Bijlage 8: De bruikbaarheid van het IOM rapport

Binnenkort zal het Institute of Medicine (IOM) het rapport “Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking” (3) publiceren. Op dit moment is alleen een voorlopige versie, zonder bijlagen, voorhanden. Aangezien de informatie in dit rapport een belangrijke rol speelt in deze notitie worden hieronder de meest relevante resultaten van het rapport besproken. Ook worden er enkele kanttekeningen geplaatst bij de gebruikte methode en de bruikbaarheid van de gegevens voor de Nederlandse besluitvorming.

1. Resultaten

Het IOM heeft de kosteneffectiviteit van vaccins (preventief en therapeutisch) bestudeerd die relevant zijn voor de VS en die naar verwachting binnen 20 jaar beschikbaar zullen zijn. Dit rapport is uniek, omdat de IOM de vaccins heeft geëvalueerd door middel van identieke informatiebronnen voor kosten en effecten (QALYs). Daarom zijn de resultaten van de IOM studie beter vergelijkbaar dan de resultaten van andere KEA's. In het rapport zijn voor elk vaccin de kosten per gewonnen QALY berekend voor vaccinatie van verschillende groepen. Het IOM heeft vervolgens de vaccinaties ingedeeld in de categorieën I tot IV.

Categorie I	kostenbesparend
Categorie II	kost minder dan 10.000 US\$ per QALY
Categorie III	kost 10.000 - 100.000 US\$ per QALY
Categorie IV	kost meer dan 100.000 US\$ per QALY

De resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyses die voor Nederland van belang zijn, zijn weergegeven in tabel B8.1.

Tabel B8.1: Kosteneffectiviteit van vaccinaties in de VS (3).

Organisme	Doelgroep voor vaccinatie	Categorie
Cytomegalovirus	Personen van 12 jaar	I
Influenza A/B, nieuwe generatie	Gehele bevolking iedere 5 jaar of 20% van de bevolking ieder jaar	I
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Zuigelingen en peuters en 65+	I
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Personen van 12 jaar	II
<i>Helicobacter pylori</i>	Zuigelingen	II
Hepatitis C virus	Zuigelingen en peuters	II
Herpes simplex virus type 1 en 2	Personen van 12 jaar	II
Humaan papillomavirus	Personen van 12 jaar	II
Respiratoir syncytieel virus	Zuigelingen, peuters en meisjes van 12	II
<i>N. meningitidis B</i>	Zuigelingen en peuters	III

Enkele kanttekeningen bij de gebruikte methode

Het door het IOM gehanteerde model heeft een aantal nadelen:

- Het is een statisch model, met andere woorden dynamische aspecten als "herd immunity" worden niet meegenomen.
- Er is slechts één zeer beperkte sensitiviteitsanalyse uitgevoerd met een hypothetisch vaccin x.
- Er zijn geen betrouwbaarheidsintervallen berekend.
- Er is slechts een ruwe schatting van de kosten gemaakt en productiviteitskosten zijn niet meegerekend.
- Voor alle vaccins is gerekend met een "efficacy" van 75%. Dit is in vele gevallen niet realistisch.
- De gebruikte weging van de gezondheidseffecten is afkomstig uit Canadese studies en is mogelijk niet representatief voor de Amerikaanse situatie.

2. Bruikbaarheid van de gegevens voor de Nederlandse besluitvorming

Hieronder wordt de bruikbaarheid van de IOM gegevens voor ondersteuning van de Nederlandse besluitvorming geëvalueerd.

Kosten en effecten

- *Perspectief*

Het IOM-report gaat uit van een maatschappelijk perspectief. Dit perspectief wordt ook aanbevolen in de farmaco-economische Richtlijnen van de Ziekenfondsraad (1). In dit opzicht zijn de gegevens dan ook goed bruikbaar.

- *Relatieve kosten*

Mogelijk zijn er substantiële verschillen ten aanzien van de relatieve kosten voor de verschillende vaccinaties. In vergelijking met farmaceutische producten is de medische zorg in Nederland goedkoper dan in de VS. Dit is te zien in de OECD Purchasing Power Parities-waarden (Gulden per US\$) voor 1993. Deze waarden waren 0,97 voor medische zorg en 1,68 voor de farmaceutische producten (5). Dit heeft tot gevolg dat in vergelijking met de VS, de verhouding investeringen en vermeden kosten voor vaccinaties in Nederland waarschijnlijk minder gunstig is. Het aspect "relatieve kosten" zou daarom kunnen leiden tot een onderwaardering van de Nederlandse KER ten opzichte van de Amerikaanse KER.

- *Distributie van kosten*

De betrouwbaarheidsintervallen van de KER worden sterk beïnvloed door de distributie van kosten. Aangezien het IOM-rapport geen betrouwbaarheidsintervallen geeft, levert de vertaalbaarheid van de IOM data hier geen problemen op.

- *Productiviteitskosten*

Conform de richtlijnen van het Amerikaanse "Panel on Cost-effectiveness" (2) zijn de productiviteitskosten niet meegenomen in het IOM-rapport. Dit levert geen problemen op, aangezien in de notitie ook gekeken wordt naar studies waarin alleen rekening wordt gehouden met directe kosten. Conform de farmaco-economische Richtlijnen van de Ziekenfondsraad zouden de productiviteitskosten echter wel meegenomen moeten worden (1).

- *Discontering*

In het IOM-rapport wordt gediscoteerd met 3% per jaar, conform de aanbevelingen van het Amerikaanse "Panel on Cost-effectiveness" (2). In Nederland wordt meestal gediscoteerd met 4% per jaar, in overeenstemming met de farmaco-economische Richtlijnen van de Ziekenfondsraad (1). Een hoger disconteringspercentage leidt tot verlaging van de kosten die door vaccinatie vermeden kunnen worden en daardoor tot een onderwaardering van de Nederlandse KER ten opzichte van de Amerikaanse KER.

Technologische context

- *Schaaleffecten en capaciteitsbenutting*

Het is zeer waarschijnlijk dat de schaaffecten en capaciteitsbenutting verschillen. De omvang van deze verschillen is echter niet bekend.

- *Karakteristieken van werknemers in de zorg*

Karakteristieken van werknemers in de zorg, zoals gemiddeld salaris, niveau van onderwijs etc. verschillen tussen Nederland en de VS. De omvang van deze verschillen is eveneens niet bekend.

De schaafeffecten, capaciteitsbenutting alsook de karakteristieken van de werknemers kunnen leiden tot zowel een over- als een onderschatting van de Nederlandse KER ten opzichte van de Amerikaanse KER.

Epidemiologische context

- *Incidentie en prevalentie*

Verschillen in incidentie en prevalentie van een gegeven virus of bacterie hebben een grote invloed op de vertaalbaarheid van de onderzoeksresultaten. Voor alle in dit rapport beschreven ziekten zijn de verschillen in incidentie en prevalentie in de VS ten opzichte van Nederland zodanig dat de economische evaluaties van het IOM-rapport bruikbaar zijn voor de Nederlandse situatie. De verschillen in incidentie en prevalentie kunnen zowel een over- als een onderschatting van de KER tot gevolg hebben.

- *Case-mix*

De case-mix (zoals leeftijd, geslacht en co-morbiditeit) van de doelgroep voor het vaccin verschilt mogelijk in de VS in vergelijking met Nederland. Er zijn onvoldoende gegevens om de omvang van deze verschillen in te kunnen schatten. Het aspect "case-mix" kan zowel een over- als onderschatting van de Nederlandse KERs ten opzichte van de Amerikaanse KERs tot gevolg hebben.

Demografische context

- *Levensverwachting*

De levensverwachting van zowel mannen als vrouwen is vrijwel gelijk in de VS en in Nederland. In 1996 was de levensverwachting in Nederland 80,4 voor de vrouw en 74,7 voor de man. In de VS was dit respectievelijk 79,4 en 72,7 (5). De levensverwachting lijkt daarom geen belangrijke rol te spelen in de toepasbaarheid van de onderzoeksresultaten.

- *Voortplanting*

De leeftijd van de moeder ten tijde van de geboorte kan een effect hebben op het risico van perinatale transmissie van pathogenen, met name in het geval van SOA. Bovendien kan het seksuele gedrag (bijv. gebruik van condooms) van Nederlanders verschillen van dat van Amerikanen. Dit is van belang voor de economische evaluatie van maatregelen tegen SOA, zoals HPV, chlamydia etc. De verschillen in het aspect "voortplanting" kunnen zowel een over- als een onderschatting van de KER veroorzaken.

Gezondheidszorgsysteem

- *Gezondheidszorg voor en na vaccinatie*

Gezondheidszorg na vaccinatie is meestal niet nodig. Van groot belang is echter de zorg die door vaccinatie vermeden kan worden. In de VS zijn opnames over het algemeen van kortere duur dan in Nederland, maar zij zijn daarentegen per tijdseenheid vaak intensiever. In 1995, was de gemiddelde opnameduur in de VS 6,5 dagen en in Nederland 9,9 dagen. Voor infectieziekten verbleven Nederlanders over het algemeen zelfs twee keer zo lang in het ziekenhuis dan Amerikanen (5). Aangezien er niet voldoende informatie beschikbaar is over de intensiviteit van de zorg in Nederland en in de VS, is het niet mogelijk te bepalen of het gebruik van de VS KER leidt tot een onder- of overschatting van de Nederlandse KER.

- *Plaats van de zorgverlening*

Wederom is dit aspect meer van belang voor de zorg die door vaccinatie vermeden wordt, dan voor de zorg die met vaccinatie gepaard gaat. De kosten van dezelfde technologie kunnen sterk uiteenlopen naar gelang deze technologie toegepast wordt door een specialist of een huisarts, in een academisch ziekenhuis of in een algemeen ziekenhuis, of poliklinisch of niet-poliklinisch.

Er zijn zeker verschillen tussen de Nederlandse en de Amerikaanse gezondheidszorg wat betreft de plaats waar bepaalde technologieën worden toegepast. Aangezien relevante data ontbreken, is het niet mogelijk deze verschillen voldoende te bepalen.

Het aspect "plaats van technologie in het gezondheidszorgsysteem" kan leiden tot zowel een over- als onderschatting van de Nederlandse KERs ten opzichte van de Amerikaanse KERs.

- *Incentives in de zorg*

De incentives (voor patiënten, huisartsen, specialisten, ziekenhuizen) in de zorgsector in Nederland en in de VS kunnen verschillen. Ook voor de incentives zijn geen data beschikbaar om de impact op de vertaalbaarheid te kunnen schatten. Ook deze incentives kunnen zowel een over- als onderschatting van de Nederlandse KERs tot gevolg hebben.

NB. Artikelen van O'Brien (4) Späth (6), en Welte (7) bieden een gedetailleerd overzicht van aspecten die van belang zijn voor de beoordeling van de bruikbaarheid van resultaten van economische evaluaties.

Conclusie

Deze korte studie naar de bruikbaarheid van de IOM gegevens, toont aan dat deze gegevens geen duidelijk beeld kunnen geven van de KERs van de verschillende vaccins in Nederland. Op basis van de IOM gegevens kan slechts bepaald worden welke vaccins en in welke volgorde in aanmerking komen voor een economische evaluatie in Nederland.

Literatuur bij bijlage 8

1. College voor zorgverzekeringen. *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek*. (1999). Amstelveen.
2. Gold, M. R., J. E. Siegel, L. B. Russel, and M. C. Weinstein. *Cost-effectiveness analysis in health and medicine.*, Oxford University Press, New York, (1996).
3. IOM. *Vaccines for the 21st century: a tool for decisionmaking. Prepublication copy.* Stratton, K. R., Durch J.S., and Lawrence R.S. (2000). Washington DC, National Academy Press.
4. O'Brien, B. J.. *A tale of two (or more) cities: geographic transferability of pharmaco-economic data*, *Am.J Manag.Care* **3 Suppl**:S33-S39(1997).
5. OECD. *OECD Health Data*. (1999). Paris.
6. Späth, H. M., M. O. Carrère, B. Fervers, and T. Philip. *Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a given health care system.*, *Health Policy* **49**:161-177 (1999).
7. Welte, R. and R. Leidl, *Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze.*, in: "Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive.", R. Leidl et al., eds., Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, pp. 171-202 (1999).

Bijlage 9: Verzendlijst

1	Waarnemend Directeur-Generaal RIVM, Dr. G. Elzinga
2	De Minister van VWS, mw. Dr. E. Borst-Eilers
3	Plaatsvervangend Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, Drs. N. C. Oudendijk
4	Directeur Gezondheidsbeleid, Drs. A. A. W. Kalis
5	Mw. Ir. G. van 't Bos, Directie Gezondheidsbeleid
6	Mw. Drs. M. I. Esveld, Directie Gezondheidsbeleid
7	Inspectie voor de Gezondheidszorg, Inspecteur Generaal, Prof. Dr. J. H. Kingma
8	Wvd. Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg, Drs. P.H. Vree
9	Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, Drs. J.K. van Wijngaarden
10	Inspecteur mw. A. Ambler-Huiskes, Inspectie voor de Gezondheidszorg
11	Hoofdinspecteur voor de Preventieve en Curatieve Gezondheidszorg, Mr. Drs. H. Plokker
12	Voorzitter van de Gezondheidsraad, Prof. Dr. J.J. Sixma
13	Secretaris Werkgroep RVP, Gezondheidsraad, Drs. J. Sekhuis
14	Hoofd Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, J. E. van Steenbergen
15	Landelijke Vereniging voor GGDen
16	Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg
17-41	Provinciale Entadministraties
42	Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten, Prof. Dr. J. W. M. van der Meer
43	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
44	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Prof. Dr. H. Verbrugh
45	Prof. Dr. J. Huisman
46	Prof. Dr. J. van der Noorda
47	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
48	Directeur sector 2, Prof. Dr. Ir. D. Kromhout
49-54	Laboratoriumhoofden Sector 1
55-62	Laboratoriumhoofden Sector 2
63-80	Auteurs en co-auteurs
81	SBD/Voorlichting & Public Relations
82	Bureau Rapportenregistratie
83	Bibliotheek RIVM
84-109	Bureau Rapportenbeheer
110-209	Reserve