

Vaccinatie tegen rotavirus

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2017/16, Den Haag 27 september 2017

Gezondheidsraad



Inhoud

Samenvatting	4	03 Werkzaamheid en effectiviteit	19
01 Inleiding	7	3.1 Huidige vaccins tegen rotavirus	20
1.1 Aanleiding	8	3.2 Werkzaamheid	20
1.2 Adviesaanvraag	8	3.3 Effectiviteit	21
1.3 Werkwijze van de commissie	9	3.4 Werkzaamheid en effectiviteit bij de risicogroepen	23
1.4 Kader voor de beoordeling van vaccinaties	9	3.5 Groepsbescherming	24
1.5 Leeswijzer	10	3.6 Conclusie	25
02 Ziektebelasting	11	04 Veiligheid	26
2.1 Ziektebeeld, diagnose en behandeling	12	4.1 Algemene bijwerkingen	27
2.2 Epidemiologie van rotavirus	13	4.2 Zeldzame maar ernstige bijwerking: invaginatie	27
2.3 Ziekenhuisopnames door rotavirus in Nederland	14	4.3 Absolute toename van invaginaties kort na vaccinatie	28
2.4 Risicogroepen	16	4.4 Bijzondere groepen	29
2.5 Ernstige complicaties en sterfte	17	4.5 Overige veiligheidsaspecten	29
2.6 Ziekte-episodes en huisartsbezoeken	17	4.6 Conclusie	31
2.7 Conclusie	18	05 Aanvaardbaarheid	32
		5.1 Nut-risicoverhouding van vaccinatie	33
		5.2 Aanvaardbaarheid van het programma als geheel	35
		5.3 Conclusie	36



06 Doelmatigheid	37
6.1 Referentiewaarde	38
6.2 Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie	38
6.3 Verschil tussen RV1 en RV5	39
6.4 Algemene vaccinatie vergeleken met vaccinatie van risicogroepen	39
6.5 Conclusie	39
07 Aanbevelingen	40
7.1 Rotavaccinatiestrategieën getoetst aan criteria publiek programma	41
7.2 Advies	42
7.3 Maatregelen om risico te minimaliseren	43
7.4 Uitvoering en monitoring	43
7.5 Draagvlak rotavaccinatie en effect op RVP als geheel	44
7.6 Verschillen tussen de twee vaccins	45
7.7 Vaccins in ontwikkeling	46
Literatuur	47
Bijlagen	59
A Beoordelingskader	60
B Informatie over invaginaties	63
C Tabellen nut-risicoverhouding en kosteneffectiviteit	64



samenvatting

Rotavirus is zeer besmettelijk en veroorzaakt braken en diarree. Vooral jonge kinderen kunnen er ernstig ziek van zijn en uitdrogingsverschijnselen ontwikkelen, waarvoor zij in het ziekenhuis behandeld moeten worden. Er zijn twee orale vaccins tegen rotavirus op de markt. Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad vaccinatie van kinderen tegen rotavirus beoordeeld. De commissie adviseert om in ieder geval kinderen met een risicofactor (prematuuriteit, een laag geboortegewicht of een aangeboren afwijking) te vaccineren. De commissie staat ook positief tegenover het opnemen van vaccinatie tegen rotavirus in het Rijksvaccinatieprogramma, met de kanttekening dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie bij de vraagprijzen van de vaccins ongunstig is.

Ziekte last door rotavirus aanzienlijk

De commissie stelt vast dat de ziekte last als gevolg van rotavirus aanzienlijk is, met name als gevolg van het grote aantal jonge kinderen dat door uitdrogingsverschijnselen in het ziekenhuis belandt. Jaarlijks veroorzaakt de ziekte 2.589 tot 4.707 ziekenhuisopnames bij kinderen tot 5 jaar. Als uitdroging niet op tijd wordt behandeld, kan shock optreden met ernstige beschadiging van inwendige organen, zoals de nieren, lever en hersenen. Doordat meestal op tijd wordt ingegrepen is dit risico echter beperkt. Jaarlijks overlijden naar schatting vijf tot zeven kinderen aan een rotavirusinfectie; dit zijn vooral kinderen die te vroeg geboren zijn, een laag geboortegewicht hebben of een ernstige aangeboren afwijking hebben (risicofactoren). Deze kinderen hebben ook een grotere kans om een infectie op te lopen in het ziekenhuis, waar het virus zich snel kan verspreiden.

Effectiviteit vaccins voldoende

De beschikbare vaccins, die oraal worden toegediend, zijn voldoende effectief in het verkleinen van de ziekte last: vaccinatie vermindert het aantal rotavirusinfecties met ernstige symptomen en het aantal ziekenhuisopnames met 85%. Bij een hoge vaccinatiegraad (een groot aandeel kinderen is gevaccineerd) ontstaat bovendien groepsbescherming. Hierdoor kunnen ook een deel van de kinderen die te jong zijn om volledig gevaccineerd te worden (jonger dan 3 maanden) beschermd worden tegen een rotavirusinfectie.

Kleine kans op ernstige complicatie

Nadeel van vaccinatie is dat het gerelateerd is aan een licht verhoogd risico op een invaginatie; een blokkade van de darm passage. Wanneer niet op tijd wordt ingegrepen, kan een deel van de darm afsterven. Meestal is een invaginatie echter zonder restverschijnselen te verhelpen. Vaccinatie tegen rotavirus is geassocieerd met een verhoging van de kans op een invaginatie in de periode van drie dagen tot een week na



vaccinatie, vooral na toediening van de eerste dosering. In landen waar gevaccineerd wordt, is echter geen stijging van het totale aantal invaginaties bij kinderen tot 1 jaar waargenomen. De oorzaak van invaginatie in het algemeen is vaak niet duidelijk en de associatie met vaccinatie is onbegrepen. De commissie gaat er in haar beoordeling voorzichtigshalve van uit dat vaccinatie daadwerkelijk extra invaginaties veroorzaakt. In Nederland zou dit in theorie leiden tot een toename van maximaal vier invaginaties op jaarbasis, terwijl er zonder vaccinatie jaarlijks ongeveer 64 invaginaties voorkomen bij kinderen tot 1 jaar. Voor een gevaccineerd kind zou dat betekenen dat de kans op een invaginatie mogelijk toeneemt van 1 op 2.857 naar 1 op 2.703.

Nut weegt op tegen risico

Een voorwaarde om tot vaccinatie tegen rotavirus over te gaan, is dat het nut ervan opweegt tegen de risico's. Volgens de commissie is dat het geval. Het nut is het grootst als alle kinderen gevaccineerd worden: dan

worden volgens berekeningen per jaar 1.930 tot 3.389 ziekenhuisopnames voorkomen. Dan kan er ook groepsbescherming ontstaan, waardoor de groep kinderen die te jong is om (volledig) te vaccineren deels beschermd is tegen een rotavirusinfectie. Als alleen risicogroepen gevaccineerd worden, worden per jaar 254 tot 446 ziekenhuisopnames voorkomen. Bij beide strategieën wordt het grootste deel van de sterfte door rotavirus voorkomen, mogelijk vijf tot zes sterfgevallen per jaar. De absolute risico's, dat wil zeggen de mogelijke toename van invaginaties, zijn het kleinst als alleen risicogroepen het vaccin krijgen. In dat geval ontstaat er mogelijk eens in de drie jaar een extra invaginatie. Bij vaccinatie van alle kinderen zullen er jaarlijks mogelijk drie tot vier extra invaginaties ontstaan.

Vaccinatie is bij de huidige vaccinprijzen niet kosteneffectief

Bij beoordeling van de doelmatigheid van vaccinatie wordt voor de kosteneffectiviteit wel een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY

(gewonnen levensjaar in goede gezondheid) gebruikt. Bij deze referentiewaarde is algemene vaccinatie tegen rotavirus niet kosteneffectief.

Geadviseerde vaccinatiestrategie

De commissie adviseert om in ieder geval kinderen met een risicofactor (prematuuriteit, een laag geboortegewicht of een aangeboren afwijking) te vaccineren tegen rotavirus. De commissie staat ook positief tegenover het aanbieden van vaccinatie tegen rotavirus aan alle kinderen via het Rijksvaccinatieprogramma. Door vaccinatie van alle kinderen wordt de ziektelast door rotavirus het sterkst teruggedrongen. Dit is gunstig voor alle kinderen: het aantal ernstige rotavirusinfecties (en ziekenhuisopnames) zal fors dalen. Blijvende gevolgen en sterfte door rotavirus zullen nauwelijks meer voorkomen; dit voordeel betreft vooral kinderen uit risicogroepen. De verwachting is dat deze strategie ook bescherming zal bieden aan een deel van de kinderen tot 3 maanden, die te jong zijn om volledig (met twee of drie doseringen) te



vaccineren. De commissie ziet als bezwaar dat de kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie ongunstig is bij de vaker gehanteerde referentiewaarde van 20.000 euro per QALY.

Implementatieaspecten

Om de mogelijke bijwerkingen te minimaliseren adviseert de commissie de eerste dosis van het vaccin zo vroeg mogelijk toe te dienen: bij een leeftijd van 6 tot 8 weken. Dat verkleint de kans op een door vaccinatie opgewekte invaginatie van de darm, omdat het uitgangrisico op die leeftijd kleiner is dan wanneer kinderen ouder zijn. Zorgverleners moeten goed geïnformeerd worden over het belang van tijdige vaccinatie. Ook is het van belang ouders en zorgverleners te informeren over de mogelijkheid dat een kind een darminvaginatie krijgt, zodat zij alert reageren bij symptomen en zoveel mogelijk voorkomen kan worden dat de complicatie ernstige gevolgen heeft. Tot slot moet aandacht besteed worden aan de monitoring van de effectiviteit van vaccinatie en de bijwerkingen.



01 inleiding



1.1 Aanleiding

Rotavirus veroorzaakt bij jonge kinderen een ontsteking van de maag en darm (gastro-enteritis). Een rotavirusinfectie kenmerkt zich door misselijkheid, braken en diarree. In de meeste gevallen kan een ziek kind thuis worden verzorgd en herstelt het vanzelf. Een rotavirusinfectie kan echter ook ernstig verlopen, met uitdrogingsverschijnselen tot gevolg. In dat geval is tijdige en adequate behandeling in het ziekenhuis nodig. Rotavirus is zeer besmettelijk en komt veel voor. Volgens berekeningen worden jaarlijks tussen 2.589 en 4.707 kinderen tot 5 jaar oud vanwege een rotavirusinfectie in het ziekenhuis opgenomen. Er zijn twee vaccins tegen rotavirus op de markt waarmee gastro-enteritis door rotavirusinfectie kan worden teruggedrongen. Ook ouderen hebben regelmatig rotavirusinfecties,¹ maar de beschikbare vaccins richten zich op kinderen.

1.2 Adviesaanvraag

De minister heeft de Gezondheidsraad verzocht om advies uit te brengen over rotavirusvaccinatie bij kinderen en om daarbij in ieder geval de volgende vragen in beschouwing te nemen:

- Levert vaccinatie van kinderen tegen rotavirus gezondheidswinst op?
- Zo ja, is er een specifieke groep (leeftijd, risicofactoren et cetera) die het meest baat zal hebben bij een dergelijke vaccinatie?
- Welke vaccins zijn nu of komen binnen afzienbare tijd beschikbaar en

welk van de beschikbare vaccins komt het meest in aanmerking met betrekking tot de te verwachten gezondheidswinst of inzetbaarheid binnen deze groep?

- Hoe kan vaccinatie het best ingezet worden? Zijn er aspecten zoals samenstelling, dosis, moment van toediening en bereik van de doelgroep die invloed kunnen hebben op de te verwachten gezondheidswinst?

De minister verzoekt de commissie om het advies van Zorginstituut Nederland (ZiN)^a in 2007 over opname van vaccinatie tegen rotavirus in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) mee te nemen, voor zover het nog relevant is. ZiN heeft destijds geadviseerd om vaccinatie tegen rotavirus niet op te nemen in het GVS, onder andere omdat er onvoldoende gegevens waren om de therapeutische meerwaarde vast te stellen, de doelmatigheid onvoldoende was onderbouwd, en omdat het GVS geen geëigend instrument zou zijn voor grootschalige collectieve preventie.² Er is in de tussentijd een grote hoeveelheid wetenschappelijke literatuur over vaccinatie tegen rotavirus gepubliceerd, waardoor het advies van ZiN uit 2007 op inhoudelijke punten verouderd is.

De Commissie Vaccinaties van de raad heeft zich over de vragen van de minister gebogen. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies aangeboden aan de minister van VWS.

^a het toenmalige College voor Zorgverzekeringen (CvZ)



De [adviesaanvraag](#) van de minister, de [aanbiedingsbrief](#) van de voorzitter en de samenstelling van de [Commissie Vaccinaties](#) staan op www.gezondheidsraad.nl.

1.3 Werkwijze van de commissie

De commissie baseert zich in eerste instantie op wetenschappelijke *peer-reviewed* publicaties. Als dat niet mogelijk is, gebruikt zij data uit de zogenoemde grijze literatuur: rapporten en andere data die niet aan *peer review* zijn onderworpen. In het geval van rotavirus zijn cijfers over de ziektelast en over een mogelijke bijwerking (invaginatie van de darm) die specifiek betrekking hebben op de Nederlandse situatie bijvoorbeeld afkomstig uit rapporten van het RIVM. De commissie heeft daarnaast een externe deskundige, dr. Patricia Bruijning-Verhagen, geraadpleegd om meer inzicht te krijgen in de huidige situatie met betrekking tot ziektelast en kosteneffectiviteit. De commissie heeft geen specifieke data over Caribisch Nederland tot haar beschikking en heeft daarom eerst de situatie voor Nederland beoordeeld en daarna bekeken of er reden was om af te wijken voor het Caribisch gebied. De adviesvraag betreft uitsluitend kinderen en de commissie beperkt zich hier ook toe, waarbij zij opmerkt dat de ziektelast door rotavirus ook bij ouderen een punt van aandacht kan zijn.¹ Omdat de beschikbare vaccins echter ontwikkeld en geregistreerd zijn voor kinderen is de mogelijkheid om ouderen te vaccineren vooralsnog niet onderzocht. De commissie geeft de getallen in

de hoofdstukken, de conclusies van de hoofdstukken en de samenvatting omwille van consistentie als exacte getallen weer, zonder af te ronden. Dat neemt niet weg dat de meeste van deze cijfers schattingen zijn waaraan bepaalde aannames ten grondslag liggen. Ze zijn dan ook niet bedoeld als exacte weergave van de werkelijkheid, maar om een weging mogelijk te maken.

1.4 Kader voor de beoordeling van vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties. Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval dan komt een vaccinatie in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke overheidsbemoeienis aangewezen is. Verdient de vaccinatie een plek in een publiek programma, is het essentiële zorg, of is er sprake van individuele zorg (voor eigen rekening)?³⁻⁵ Hierbij gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de



groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden. Bijlage A bevat een overzicht van het spectrum van vaccinatiezorg en de criteria die de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.

1.5 Leeswijzer

De commissie bespreekt in hoofdstuk 2 de ziektelast van rotavirus bij kinderen, waarna in de hoofdstukken 3 tot en met 6 de effectiviteit, de veiligheid, de aanvaardbaarheid en de doelmatigheid van vaccinatie tegen rotavirus aan bod komen. In hoofdstuk 7 formuleert de commissie haar advies en bespreekt zij implementatieaspecten en toekomstige ontwikkelingen.



02 ziekte­last



De ziektelast door rotavirus is bij jonge kinderen aanzienlijk: jaarlijks zijn er enkele duizenden ziekenhuisopnames. Jonge kinderen met bepaalde risicofactoren lopen bovendien een kans dat zij restverschijnselen houden of zelfs overlijden aan de infectie. De aanwezigheid van een aanmerkelijke ziektelast is een van de criteria waaraan volgens de Gezondheidsraad voldaan moet zijn om vaccinatie te overwegen. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de wetenschappelijke gegevens over de ziektelast bij kinderen.

2.1 Ziektebeeld, diagnose en behandeling

Rotavirus is in 1973 ontdekt in de ontlasting (faeces) van jonge kinderen met een acute maag-darm ontsteking (gastroenteritis).⁶ Het virus ziet er onder een elektronenmicroscop uit als een wiel, in het Latijn rota, vandaar de naam rotavirus.⁷ Een rotavirusdeeltje bestaat uit een dubbelstrengs RNA molecuul met daaromheen drie eiwitlagen die in totaal zeven verschillende eiwitten bevatten, VP1-VP7 genoemd.⁸ Rotavirussen worden in zeven groepen, A-G, verdeeld aan de hand van de samenstelling van het eiwit VP6. Groepen A, B en C kunnen mensen infecteren. Groep A-stammen veroorzaken de meeste infecties bij mensen en kunnen verder onderverdeeld worden in verschillende P- en G-types, gebaseerd op de samenstelling van de VP4- respectievelijk VP7-eiwitten.⁸ De verhouding tussen de circulerende stammen verschuift van jaar tot jaar.⁹ Meer informatie over de virologie van rotavirus is te vinden in de informatie die door het RIVM is verzameld.¹

Besmetting met rotavirus vindt plaats via de faeces en de mond (de faeco-orale weg). Het virus is erg besmettelijk en kan tientallen dagen op voorwerpen en oppervlakten overleven.^{10,11}

Een infectie met rotavirus wordt gekenmerkt door drie symptomen: eerst koorts en braken, gevolgd door diarree die vier tot acht dagen aanhoudt. De incubatietijd is één tot drie dagen, waarna de symptomen abrupt aanvangen. De ernst van de infectie varieert: van tijdelijk dunne ontlasting tot herhaaldelijk braken en waterdunne diarree. Een ernstige infectie kan bij baby's en jonge kinderen snel leiden tot uitdrogingsverschijnselen. Als uitdroging niet op tijd wordt behandeld, kan shock optreden met ernstige beschadiging van inwendige organen, zoals de nieren, lever en hersenen. In dat geval kan een rotavirusinfectie fataal verlopen. Hoe ernstiger de verschijnselen, des te urgenter is de noodzaak van behandeling.

Het doormaken van een ernstige gastro-enteritis beïnvloedt de kwaliteit van leven van kinderen aanzienlijk.¹²⁻¹⁴ Wanneer jonge kinderen ziek zijn, is dat bovendien niet alleen een fysieke en emotionele belasting voor henzelf, maar ook voor hun gezinsleden. Uit onderzoek blijkt dat ouders angst en stress ervaren wanneer hun kind een rotavirusinfectie doormaakt, en dat de ziekte impact heeft op hun dagelijks leven.^{12,15-17}

De mate waarin dat het geval is hangt samen met de ernst van de symptomen.

Rotavirus veroorzaakt vergelijkbare symptomen als andere veelvoorkomende verwekkers van maag-darmziekten, zoals norovirus en adenovirus, met het verschil dat rotavirus over het algemeen tot een



ernstiger ziektebeeld leidt.¹⁸⁻²⁰ Om te bevestigen dat een gastro-enteritis daadwerkelijk door rotavirus wordt veroorzaakt is laboratoriumonderzoek nodig.²¹

Behandeling van rotavirus richt zich op de symptomen. Om een patiënt met uitdrogingsverschijnselen te behandelen wordt een rehydraterende zoutoplossing toegediend. Bij voorkeur gebeurt dit oraal of via een sonde; wanneer dit niet mogelijk is via een infuus. Jonge kinderen met uitdrogingsverschijnselen worden over het algemeen in het ziekenhuis opgenomen, zodat ze adequaat behandeld kunnen worden.

2.2 Epidemiologie van rotavirus

Omdat rotavirus zo besmettelijk is, maken bijna alle kinderen voor hun vijfde verjaardag minstens één infectie mee. De incidentie (het aantal rotavirusinfecties per jaar) is het hoogst bij kinderen tot 2 jaar.^{22,23}

Besmetting zorgt voor immuniteit en het beschermende effect neemt toe met het aantal infecties.^{23,24} De eerste infectie verloopt dus het hevigst. Na de tweede infectie is zelden nog sprake van symptomen. Overdracht tussen kinderen in ziekenhuizen (nosocomiale infecties) komt vanwege de hoge besmettelijkheid veel voor.

Rotavirus is wereldwijd een belangrijke oorzaak van sterfte bij jonge kinderen: nog steeds overlijden jaarlijks meer dan 200.000 kinderen aan de gevolgen van een rotavirusinfectie, voornamelijk in Afrikaanse landen.²⁵ In geïndustrialiseerde samenlevingen komt sterfte van (verder gezonde) kinderen echter zelden voor, omdat vrijwel altijd tijdige en

adequate behandeling plaatsvindt.

De incidentie van rotavirus heeft in een gematigd klimaat een piek in het winterseizoen.^{26,27} In Nederland volgde de incidentie van rotavirus een jaarlijks patroon, met een piek in februari en maart.²⁸ In 2014 en 2016 was de piek echter vertraagd en de incidentie een stuk lager.^{1,29} Mogelijk gaat het rotavirusseizoen in Nederland over naar een tweejaarlijks patroon. Ook in landen waar vaccinatie geïmplementeerd is, zoals de VS, kan sprake zijn van een patroon met laag-endemische jaren afgewisseld door hoog-endemische jaren.^{30,31} Rondom de Cariben is er sprake van een seizoenspiek van rotavirus tussen november en januari.³²

2.2.1 Beschikbaarheid van Nederlandse epidemiologische gegevens

De meeste Nederlandse epidemiologische gegevens die beschikbaar zijn gaan over het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van rotavirus. Er zijn minder gegevens over het aantal huisartsbezoeken en nog minder over het aantal ziekte-episodes ten gevolge van rotavirus. De aard van ziekenhuisopnames is onderzocht als het gaat om type behandeling en slechte klinische uitkomsten (blijvende complicaties en vooral sterfte). De commissie heeft geen specifieke data over Caribisch Nederland. Er zijn geen gegevens over de emotionele impact van een ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus op kind en gezin. De commissie vindt dit een gemis, aangezien zij vermoedt dat de psychische gevolgen van een ziekenhuisopname van meerdere dagen op jonge leeftijd aanzienlijk kunnen zijn.



De commissie heeft haar analyse van de specifieke epidemiologie van rotavirus in Nederland gebaseerd op de *peer-reviewed* Rotavirus Hospitalization (RoHo)-studie en op recente publicaties van het RIVM en het Nivel.^{33,34} Daarnaast waren drie oudere studies over de incidentie van rotavirus in Nederland beschikbaar.³⁶⁻³⁸

De RoHo-studie vormt de meest uitgebreide dataset over ziekenhuisopnames ten gevolge van rotavirus in Nederland. Voor deze studie werd tussen december 2010 en mei 2011 in drie perifere ziekenhuizen en één academisch ziekenhuis^a prospectieve data verzameld over opnames van kinderen met gastro-enteritis, waarbij in alle gevallen diagnostiek voor rotavirus werd uitgevoerd.^{34, b} Daarna werden retrospectief alle dossiers van patiënten met een bevestigde rotavirusinfectie in de periode van december 2005 tot november 2010 geanalyseerd. Het prospectieve deel van de studie maakte het mogelijk om het retrospectieve deel te corrigeren voor onderrapportage, die ontstaat omdat niet in alle gevallen diagnostiek voor rotavirus wordt aangevraagd. De opstellers van de RoHo-studie hebben hun analyse aangepast aan de recente lagere incidentie van rotavirus en de gegevens met de commissie gedeeld; deze resultaten neemt de commissie mee bij

^a Het Diaconessenhuis en het Wilhelmina kindziekenhuis in Utrecht, het Kennemer ziekenhuis in Haarlem, het Spaarne ziekenhuis in Hoofddorp, tezamen vertegenwoordigen deze ziekenhuizen 6% van het aantal pediatrie opnames.

^b Iedere drie weken werd prospectief gesurveilleerd, waarbij data over alle opnames van kinderen als gevolg van of met gastro-enteritis zijn verzameld, inclusief een laboratoriumtest voor rotavirus, die door de onderzoeker werd aangevraagd als dit na drie dagen nog niet door de behandelend arts was gedaan. Hiermee kon afgeleid worden wat de mate van onderrapportage was.

haar beoordeling van de ziektelast.

Omdat de ziektelast voornamelijk bij kinderen tot 5 jaar ligt (95% van de ziekenhuisopnames en 100% van de ernstige complicaties en sterfgevallen volgens de RoHo-studie)³⁴ en dit ook de groep is die direct baat zou hebben bij vaccinatie, richt de commissie zich op deze groep kinderen.

2.3 Ziekenhuisopnames door rotavirus in Nederland

2.3.1 Totaal aantal ziekenhuisopnames

Het RIVM verzamelt al geruime tijd landelijke data over de incidentie van ziekenhuisopnames door rotavirus. Deze cijfers laten zien dat de incidentie fluctueert. In de periode 2001-2013 varieerde het aantal opnames ten gevolge van rotavirus onder kinderen jonger dan 5 jaar tussen 3.251 en 5.932.^c In 2014 en 2016 waren de pieken opvallend laag met naar schatting 1.613 respectievelijk 1.778 opnames, terwijl in 2015 sprake was van een normaal endemisch jaar met 3.508 opnames. Op grond van de RoHo-studie is een jaarlijks aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van of met rotavirus berekend van gemiddeld 4.707 bij kinderen tot 5 jaar in de periode 2006-2010.³³ Dit komt neer op een incidentie van 510 per 100.000 kinderen per jaar. Aangepast aan de recente, lagere incidentie (in de periode 2013-2016) zou het gaan om

^c Daarmee veroorzaakt rotavirus tussen 48% en 57% van het totaal aantal opnames voor gastro-enteritis bij kinderen jonger dan 5 jaar.



2.589 ziekenhuisopnames per jaar bij kinderen tot 5 jaar. (Bruijning-Verhagen persoonlijke communicatie) De schattingen van het RIVM komen overeen met het beeld uit de RoHo-studie en de analyse van de auteurs aangepast aan de recente lagere incidentie:¹ er waren in de periode 2006-2010 gemiddeld 4.952 opnames per jaar. Tussen 2013 en 2016 waren er naar schatting gemiddeld slechts 2.713 opnames per jaar.¹ Andere, minder uitgebreide, rapportages uit Nederland in de periode 2006-2010 komen overeen met het beeld uit de RoHo studie en de schattingen van het RIVM.^{1,37,38}

De commissie gebruikt de cijfers uit de RoHo-studie als uitgangswaarden voor de omvang van de ziektelast, omdat dit de meest uitgebreide dataset is, de data *peer-reviewed* zijn, en de data ondersteund worden door de andere beschikbare (landelijke) bronnen, wat een aanwijzing is dat zij representatief zijn voor Nederland als geheel.

2.3.2 Community-acquired en nosocomiale infecties

In de RoHo-studie is onder meer onderzocht in hoeverre rotavirus in het ziekenhuis werd opgelopen (nosocomiale infecties, N) en hoe deze infecties verliepen in vergelijking met infecties die opgelopen werden in het dagelijks leven (*community-acquired* infecties, CA). De kinderen die worden opgenomen als gevolg van een rotavirusinfectie vertegenwoordigen een selectie van de ernstigste *community-acquired* infecties, terwijl kinderen die de infectie nosocomiaal oplopen een mengsel van milde en ernstig verlopende infecties hebben. Kinderen die in het

ziekenhuis liggen zijn vaak kwetsbaarder dan gezonde kinderen, waardoor een infectie grotere gevolgen kan hebben wanneer deze ernstig verloopt.

Van de 936 kinderen in de RoHo-studie die in het ziekenhuis lagen met een rotavirusinfectie hadden 770 deze opgelopen in het dagelijks leven en 176 tijdens een ziekenhuisopname.³⁴ De *community-acquired* infecties leidden tot een opnameduur van gemiddeld 4,2 dagen (spreiding tussen twee en 14 dagen). 57% van de nosocomiale infecties leidde tot een verlenging van de opnameduur, met gemiddeld 3,0 dagen.

2.3.3 Kinderen van minder dan 3 maanden oud

Kinderen van minder dan 3 maanden (14 weken) oud zijn te jong om volledig te vaccineren tegen rotavirus, dat wil zeggen twee (RV1) respectievelijk drie (RV5) doses van een vaccin te hebben ontvangen. Ziektelast bij deze kinderen kan niet in zijn geheel direct door vaccinatie voorkomen worden.^a Wel kan door vaccinatie van oudere kinderen de circulatie van rotavirus afnemen, waardoor de kans op besmetting kleiner wordt (groepsbescherming, zie paragraaf 3.6) Van alle ziekenhuisopnames met rotavirus in de RoHo-studie betrof 13% kinderen jonger dan 3 maanden;³⁴ 7% van alle *community-acquired* infecties en 36% van alle nosocomiale infecties. Deze data zijn niet expliciet geëxtrapoleerd en omgerekend naar de hele populatie. Ervan uitgaande dat 13% van het

^a Eén dosering van één van beide vaccins biedt een mate van bescherming, zie hoofdstuk drie.



totale aantal ziekenhuisopnames kinderen jonger dan 3 maanden betreft³⁴ zouden dat jaarlijks 633 ziekenhuisopnames zijn in de periode 2006-2010.

2.3.4 Behandeling

In de RoHo-studie is ook onderzocht welke behandeling kinderen met rotavirus in het ziekenhuis kregen. 84% van de studiepoulatie kreeg rehydratie; 87% van de kinderen met *community-acquired* infecties en 63% van de kinderen met nosocomiale infecties.³⁹ Deze getallen geven weer dat de nosocomiale infecties een mengsel van mild en ernstiger verlopende infecties waren (zie 2.4.2). Orale rehydratie is de eerste keus behandeling en werd in 73% van de gevallen toegepast (78% CA, 49% N). In 24% van de gevallen was (ook) intraveneuze rehydratie nodig (23% CA, 29% N). Opname op de intensive care was in 1,4% van de gevallen nodig (1,2% CA, 2,3% N), waarbij de opnameduur gemiddeld 5,4 dagen was (4,0 CA, 8,5 N).

2.4 Risicogroepen

Een belangrijke bevinding uit de RoHo-studie is dat er risicofactoren zijn waardoor kinderen een grotere kans lopen op een ziekenhuisopname, ernstige complicaties, en sterfte door een rotavirusinfectie.³³ Deze risicofactoren zijn: vroeggeboorte (prematuriteit), een laag geboortegewicht, en/of een aangeboren afwijking of een andere complexe chronische ziekte (tabel 1).³⁴ Kinderen uit de risicogroepen vormen samen 8% van het geboortecohort.

Tabel 1. Effect van risicofactoren op het verloop van rotavirusinfecties^a

	Prematuren geboren < 36 weken	Laag geboortegewicht < 2.500 g	Aangeboren afwijking vastgesteld bij pasgeborene
Ziekenhuisopname door rotavirus	RR 1,7	RR 1,6	RR 4,4
Verlenging opnameduur	+1,6 dagen	+1,5 dagen	+3,0 dagen
Opname op IC door rotavirus	RR 7,9	RR 4,7	RR 4,2

^a Het relatieve risico (RR) en de verlenging van de opnameduur zijn gemeten ten opzichte van kinderen zonder risicofactor. Meer dan één risicofactor per kind is mogelijk. Een relatief risico van 1,5 houdt een anderhalf keer grotere kans in.

Incidentie van ziekenhuisopnames bij kinderen met en zonder risicofactor

Omgerekend naar de hele populatie werden in de periode 2006-2010 jaarlijks gemiddeld 462 kinderen tot 5 jaar uit de risicogroepen met een *community-acquired* rotavirusinfectie opgenomen, en ongeveer 3.767 kinderen zonder risicofactor.³³ Dat komt neer op een incidentie van 640 per 100.000 per jaar bij kinderen met een risicofactor en 448 per 100.000 per jaar bij kinderen zonder risicofactor. Kinderen met een risicofactor hadden ook een grotere kans om een nosocomiale infectie op te lopen, omdat zij meer tijd in het ziekenhuis doorbrengen dan andere kinderen.³³ In de periode 2006-2010 kregen jaarlijks gemiddeld ongeveer 263 kinderen tot 5 jaar met een risicofactor en 215 kinderen zonder risicofactor een nosocomiale infectie, terwijl zij oorspronkelijk om een andere reden in het ziekenhuis waren opgenomen. Dat komt neer op een incidentie van



364 per 100.000 per jaar bij kinderen met een risicofactor en 26 per 100.000 per jaar bij kinderen zonder risicofactor. Omdat kinderen met een risicofactor meestal als pasgeborene in het ziekenhuis liggen, lopen zij ook een grotere kans om op zeer jonge leeftijd besmet te raken. Ongeveer een derde van de nosocomiale infecties in de risicogroepen betrof kinderen jonger dan 3 maanden.³³

2.5 Ernstige complicaties en sterfte

Zeven kinderen in de RoHo-studie (0,75% van de gevallen) onderzonden ernstige complicaties door een rotavirusinfectie, waarvan het aannemelijk is dat ze blijvende gezondheidsschade zouden veroorzaken.^{a,b} In zes gevallen betrof het kinderen uit de risicogroep, waarvan vijf vroeggeborenen.³³

Twee kinderen (0,21% van de gevallen) overleden aan de gevolgen van rotavirusinfectie, in beide gevallen betrof het een kind met een ernstige aangeboren afwijking. Binnen een andere dataset van 214 klinisch geverifieerde rotavirusinfecties, waaronder vijf sterfgevallen, die Bruijning e.a. bij hun onderzoek hebben gebruikt, had sterfte eveneens alleen bij kinderen met aangeboren afwijkingen plaatsgevonden.³³ Vaak

^a Vier gevallen necrotiserende enterocolitis (een ernstige darmontsteking waarbij een deel van de darm kan afsterven), bij vroeggeborenen, één geval paralytische ileus (vertraging van de normale beweging van de darm), één geval acuut nierfalen geassocieerd met uitdroging, één geval hypernatremische encephalopathie met convulsies (schade aan de hersenen door een te hoog zoutgehalte), en één geval encephalopathie bij een vroeggeborene waarbij rotavirus in het hersenvocht was aangetroffen en andere oorzaken waren uitgesloten.

^b Deze aantallen in de publicatie zijn niet geëxtrapoleerd en omgerekend naar de gehele populatie. Daarom gebruikt de commissie ze niet bij haar berekening van het nut van vaccinatie in hoofdstuk 5.

werd het onderliggend lijden als doodsoorzaak van deze kinderen genoemd, terwijl rotavirus de reden was dat hun conditie zodanig achteruitging dat zij overleden. Kinderen in de risicogroepen hebben vaak een beperktere levensverwachting vanwege hun onderliggende aandoening. Desondanks is geschat dat in deze groep jaarlijks ongeveer 257 QALY's (*quality adjusted life years*, gewonnen levensjaren in goede gezondheid) verloren gaan door rotavirusinfecties, waarvan 170 QALY's als gevolg van sterfgevallen.³³

Wanneer de data over sterfgevallen gecombineerd worden en geëxtrapoleerd naar de gehele bevolking, zouden in de periode 2006-2010 jaarlijks gemiddeld 6,5 kinderen door rotavirus zijn overleden.³³ Dat komt neer op een incidentie van 0,7 per 100.000 kinderen tot 5 jaar. Als de cijfers worden aangepast aan de recente epidemiologische data dan zou het jaarlijks gaan om 5,5 sterfgevallen. De commissie gebruikt deze cijfers bij haar verdere beoordeling en berekening, met de opmerking dat ze minder goed onderbouwd zijn dan de cijfers over ziekenhuisopnames, die door meerdere bronnen ondersteund worden.

2.6 Ziekte-episodes en huisartsbezoeken

Naast ziekenhuisopnames en sterfte is ook het aantal huisartsbezoeken en het aantal ziekte-episodes door rotavirus relevant voor de beoordeling van de ziektelast. *Peer-reviewed* studies naar de kosteneffectiviteit van vaccinatie^{40, 41} zijn gebaseerd op cohortstudies naar de oorzaken van gastro-enteritis die eind jaren '90 zijn uitgevoerd,⁴²⁻⁴⁵ gecombineerd



met aanvullende data. Goossens e.a. schatten in hun studie uit 2007 dat er 78.000 ziekte-episodes en 26.000 huisartsbezoeken per jaar waren bij kinderen jonger dan 5 jaar in een geboortecohort van 200.000 kinderen. Mangen e.a. hebben in hun studie uit 2010 aanvullende data over huisartsbezoeken voor gastro-enteritis en in het laboratorium bevestigde infecties gebruikt en schatten dat er tussen 1999 en 2007 jaarlijks gemiddeld 66.000 episodes van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis bij kinderen jonger dan 5 waren, waarbij in 12.800 (19,4%) gevallen medische hulp gezocht was (minstens een bezoek aan de huisarts). Bruijning-Verhagen e.a.^{33, a} hebben op grond van dezelfde methode berekend dat er tussen 2006-2010 bij kinderen onder de 5 jaar jaarlijks 60.293 ziekte-episodes door rotavirus waren. 11.726 kinderen onder de 5 jaar zouden jaarlijks de huisarts bezocht hebben in verband met rotavirus.

De commissie merkt op dat dit indirecte schattingen zijn, waardoor er een grotere mate van onzekerheid over bestaat dan over de schattingen over ziekenhuisopnames en sterfte, die de ernstigste infecties omvatten. Daarom baseert de commissie zich bij het becijferen van de ziektelast op deze laatste gegevens.

2.7 Conclusie

De commissie concludeert dat de ziektelast door rotavirus bij jonge

kinderen aanzienlijk is. Medisch ingrijpen en ziekenhuisopname is vaak nodig om complicaties door ernstige uitdroging te voorkomen. De behandeling, rehydratie, is niet ingrijpend en sterfte en restverschijnselen door een rotavirusinfectie komen bij vooraf gezonde kinderen nauwelijks voor. De ziektelast is vooral aanzienlijk door de aantallen aangedane kinderen. Dat neemt niet weg dat uitdrogingsverschijnselen een zware fysieke belasting zijn en dat een dagenlange ziekenhuisopname op jonge leeftijd een grote emotionele belasting voor kind en ouders kan zijn. Omdat de ziekenhuisopnames het aanzienlijkste deel van de ziektelast beschrijven en deze cijfers goed onderbouwd zijn, baseert de commissie zich bij haar beoordeling voornamelijk op deze cijfers. Rotavirusinfecties veroorzaken 2.589 tot 4.707 ziekenhuisopnames per jaar bij kinderen jonger dan 5 jaar. Sterfte en blijvende gezondheidsschade ten gevolge van rotavirus komen in Nederland veel minder vaak voor en zijn ook minder goed onderzocht. Naar schatting overlijden vijf tot zeven kinderen per jaar aan de gevolgen van een rotavirusinfectie. Het aantal kinderen dat blijvende gezondheidsschade overhoudt aan een rotavirusinfectie kan driemaal zo hoog zijn als het aantal sterfgevallen, dat is nog minder uitgebreid bestudeerd.

Sterfte en ernstige complicaties komen vrijwel alleen voor bij kinderen met een risicofactor: vroeggeboorte, een laag geboortegewicht, of een aangeboren afwijking. Deze kinderen hebben ook meer kans om door een rotavirusinfectie in het ziekenhuis te worden opgenomen of om een infectie in het ziekenhuis op te lopen.

^a Gebaseerd op de methode van Mangen e.a.⁴¹



03 werkzaamheid en effectiviteit



De beide beschikbare vaccins zijn voldoende effectief om de ziektelast als gevolg van rotavirus te verminderen: het aantal ernstige gevallen van gastro-enteritis en daarmee het aantal ziekenhuisopnames daalt door vaccinatie met ongeveer 85%. Daarmee is aan het tweede beoordelingscriterium voor vaccinatie voldaan. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie van de twee tot de markt toegelaten vaccins zowel de werkzaamheid (prestaties van het vaccin in een gecontroleerde onderzoeksomgeving) als de effectiviteit (prestaties van het vaccin in het echte leven). De commissie laat hierbij gegevens over ontwikkelingslanden buiten beschouwing.

3.1 Huidige vaccins tegen rotavirus

De twee vaccins tegen rotavirus die in 2017 verkrijgbaar zijn, zijn levende vaccins die oraal worden toegediend. De vaccinstammen zijn verzwakte varianten van rotavirus, die een natuurlijke infectie nabootsen en daarmee voor beschermde immuniteit zorgen. Rotarix® (vaak afgekort tot RV1) bestaat uit een monovalente (enkelvoudige) humane vaccinstam (van het type G1P[8]) en wordt in twee doseringen toegediend. Rotateq® (vaak afgekort tot RV5) bestaat uit een pentavalente (vijfvoudige) bovien-humane vaccinstam; een boviene stam waaraan genetisch materiaal van humane rotavirusstammen (G1, G2, G3, G4 en P[8]) is toegevoegd. RV5 wordt in drie doseringen toegediend. De eerste dosis van beide vaccins mag vanaf de leeftijd van 6 weken gegeven worden. Er moet een interval van minimaal vier weken tussen doseringen zitten en de laatste dosis mag

uiterlijk bij respectievelijk 24 en 32 weken toegediend worden.⁴⁶⁻⁴⁹ Er is geen bezwaar om de vaccins gelijktijdig met andere zuigelingenvaccins toe te dienen. Op de website van het *European Centre for Disease Control* is te zien welke EU-landen vaccinatie tegen rotavirus in het nationale programma hebben opgenomen.⁵⁰ Ten tijde van het schrijven van dit advies was dit in de helft van de EU-landen het geval.

3.2 Werkzaamheid

Om de werkzaamheid van vaccins aan te tonen worden gerandomiseerde en geblindeerde placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd (*randomised controlled trials*, RCT's). Meestal krijgt de helft van de deelnemers het betreffende vaccin en de andere helft een placebo. Vervolgens wordt bijgehouden hoe vaak aan ziekte gerelateerde uitkomsten in beide groepen voorkomen.

Er zijn wereldwijd tientallen RCT's met in totaal meer dan honderdduizend deelnemers uitgevoerd om de werkzaamheid van RV1 en RV5 te bepalen. De commissie baseert zich voor de beschrijving van de werkzaamheid van de beide vaccins op twee systematische literatuuroverzichten: een Cochrane-review die in 2012 verschenen is, waarin de resultaten van 41 RCT's op een systematische wijze zijn samengevat en geanalyseerd⁵¹ en een systematische review naar de werkzaamheid en effectiviteit van beide vaccins, die in 2016 verschenen is.⁵² De uitkomsten worden met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) beschreven.

De auteurs van de Cochrane-review gebruiken als uitkomstmaat voor de



werkzaamheid preventie van door rotavirus veroorzaakte diarree.⁵¹ Alle RCT's verschenen tot mei 2012 zijn in de analyse meegenomen. De auteurs maken onderscheid tussen het voorkomen van ernstige^a diarree en alle vormen van diarree door rotavirus bij kinderen tot 1 en bij kinderen tot 2 jaar en tussen kinderen uit landen met een lage kindersterfte en met een hoge kindersterfte. Hier beschrijft de commissie alleen de cijfers voor landen met een lage kindersterfte, waar Nederland en Caribisch Nederland toe behoren.

Bij kinderen tot 1 jaar voorkomt RV1 naar schatting 86% van alle door rotavirus veroorzaakte ernstige diarreegevallen (relatief risico (RR) 0,14; BI 0,07-0,26 zes trials, 40.631 deelnemers) en RV5 naar schatting 87% van alle door rotavirus veroorzaakte ernstige diarreegevallen (RR 0,13; BI 0,04-0,45, drie trials, 2.344 deelnemers).

Bij kinderen tot 2 jaar voorkomt RV1 naar schatting 85% van alle door rotavirus veroorzaakte ernstige diarreegevallen (RR 0,15; BI 0,12-0,20 acht trials, 32.854 deelnemers) en RV5 naar schatting 82% (RR 0,18; BI 0,07-0,50, drie trials, 3.190 deelnemers).

De auteurs onderscheiden een verschil in de kracht van het bewijs tussen de resultaten voor RV1 (*high*) en RV5 (*moderate*), voornamelijk omdat de trials voor RV1 meer deelnemers hadden. Dit verschil is niet dusdanig dat dit het oordeel van de commissie over de werkzaamheid van de vaccins beïnvloedt.

^a waarbij de mate van ernst zoals vastgesteld in de individuele studies werd aangehouden

De vaccins zijn minder werkzaam in voorkomen van mildere diarree door rotavirus: de werkzaamheid bedraagt dan ongeveer 70%.⁵¹ Dit is nuttige kennis omdat het een aanwijzing geeft voor de mogelijke reductie van het aantal ziekte-episodes ten gevolge van rotavirus.

In de systematische review en meta-analyse van Lamberti e.a. gebruiken de auteurs meerdere aan diarree gerelateerde uitkomsten om de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus bij kinderen jonger dan 5 jaar te beschrijven.⁵² Dit literatuuroverzicht omvat 18 studies uitgevoerd in ontwikkelde landen^b verschenen in de periode tot oktober 2014, waarbij er een overlap is met de selectie van de Cochrane-review. Lamberti e.a. maken in hun meta-analyse geen onderscheid tussen de vaccinatie met RV1 en met RV5. Volgens de meta-analyse voorkomt vaccinatie 91% van door rotavirus veroorzaakte ernstige diarree (BI 82-95, 6 studies), 94% van ziekenhuisopnames (BI 73-99, 2 studies) en 76% van door rotavirus veroorzaakte diarree in het algemeen (BI 72-79, 6 studies).

3.3 Effectiviteit

De effectiviteit geeft aan hoe een vaccin, nadat het beschikbaar gesteld is buiten een gecontroleerde onderzoeksetting, in een *real life setting* de ziektelast beïnvloedt. Om de effectiviteit van vaccinatie te bepalen worden prospectieve vergelijkende cohortonderzoeken gedaan. De drie studies

^b volgens indeling door de World Health Organisation (WHO) naar millennium development goal (MDG) regio



waarop de commissie zich voor haar beoordeling van de effectiviteit baseert zijn systematische literatuuroverzichten: dat van Karafillakis e.a., Jonesteller e.a., en het eerder genoemde overzicht van Lamberti e.a.⁵²⁻⁵⁴ Deze studies gebruiken voor een belangrijk deel dezelfde bronnen. Karafallis e.a. hebben negen studies naar effectiviteit van vaccinatie in Europese landen, die in de periode 2006-2014 zijn verschenen, samengevat en vergeleken.^{53, a} De gerapporteerde effectiviteit voor volledig gevaccineerde kinderen lag in acht studies tussen 80% en 98,3% gemeten naar voorkomen ziekenhuisopnames ten gevolge van rotavirus. De gerapporteerde effectiviteit voor RV1 en RV5 kwam overeen. De resultaten van Karafillakis e.a. laten dat er ook sprake is van bescherming bij onvolledig gevaccineerde kinderen, gemeten naar positieve laboratoriumtests voor rotavirus.⁵³

De metanalyse van Lamberti e.a. rapporteerde de effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus bij kinderen jonger dan 5 jaar voor meerdere aan diarree gerelateerde uitkomsten.⁵² Daarbij werd geen onderscheid gemaakt tussen RV1 en RV5. Vaccinatie voorkwam in ontwikkelde landen 89% van de ziekenhuisopnames als gevolg van rotavirus (BI 81-94, 11 studies). Vaccinatie voorkwam in ontwikkelde landen 89% van diarree door rotavirus (BI 61-96, 2 studies). Er waren onvoldoende data voor metanalyse van de effectiviteit tegen ernstige diarree.

De metanalyse van Jonesteller e.a. rapporteerde de effectiviteit van

vaccinatie bij kinderen jonger dan 5 jaar voor een gecombineerde uitkomstmaat van ziekenhuisopnames, bezoeken aan de spoedeisende hulp en bezoeken aan extramurale zorgverlening als gevolg van rotavirus.⁵⁴ Vaccinatie met RV1 had voor deze uitkomstmaat een effectiviteit van 82% (BI 72-88, 13 studies) en vaccinatie met RV5 een effectiviteit van 86% (BI 82-89, 20 studies) in landen met een lage kindersterfte. De resultaten van Jonesteller e.a. laten zien dat onvolledig gevaccineerde kinderen beschermd zijn tegen een ziekenhuisopname door rotavirus, zij het in mindere mate dan volledig gevaccineerde kinderen.⁵⁴

3.3.1 Stamspecifieke effectiviteit en type replacement

Omdat de vaccins verschillende en verschillende aantallen vaccinstammen bevatten, is het mogelijk dat hun effectiviteit verschilt en afhangt van de rotavirusstammen die in omloop zijn.^{1,8} Ook kan er na invoering van vaccinatie sprake zijn van vervanging van stammen waar het vaccin tegen gericht is door andere, al dan niet virulente, stammen (*type displacement*) waartegen vaccinatie geen of minder immuniteit veroorzaakt. Hierdoor kan de effectiviteit van vaccinatie na verloop van tijd afnemen. Of dit het geval is, is echter pas geruime tijd na invoering van vaccinatie te zeggen.

Leshem e.a. hebben een systematische review en metanalyse uitgevoerd om de stamspecifieke effectiviteit van rotavirusvaccins en de distributie van rotavirusstammen na introductie van vaccinatie te bepalen.⁵⁵ Deze

^a Eén uit Oostenrijk naar RV1 en RV5, één uit België naar RV1 en RV5, één uit Finland naar RV5, twee uit Israël, één naar RV1 en RV5, één naar RV1, twee uit Spanje naar RV1 en RV5.



analyse bevatte vijf studies uit landen met een hoog inkomen per hoofd van de bevolking. Uit deze analyse, weliswaar met een beperkt aantal studies, blijkt dat RV1 en RV5 een soortgelijke effectiviteit hebben tegen rotavirusstammen die van hetzelfde type zijn als de vaccinstam als tegen rotavirusstammen die van een ander type zijn.⁵⁵ Deze bevinding wordt voor ontwikkelde landen ondersteund door de algemene studies naar werkzaamheid en effectiviteit die geen verschil vinden tussen vaccinatie met RV1 en RV5.⁵¹⁻⁵³

Leshem e.a. vinden geen aanwijzing voor langdurige dominantie van bepaalde stammen na invoering van vaccinatie.⁵⁵ De plotselinge opkomst van specifieke stammen na invoering van vaccinatie is wel waargenomen in landen waar gevaccineerd wordt.⁸ Omdat er in de meeste landen nog niet langdurig gevaccineerd wordt en de verhouding tussen de circulerende stammen ook in afwezigheid van vaccinatie fluctueert,⁹ kan nog niet geconcludeerd worden of in hoeverre er sprake zal zijn van stamvervangning. Het is van belang om de circulerende stammen te monitoren wanneer vaccinatie zou worden ingevoerd.

3.3.2 Duur van de bescherming

Uit studies naar werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie in ontwikkelde landen blijkt een goede bescherming tegen ernstige ziekte door rotavirus gedurende in ieder geval de twee jaren na vaccinatie.⁵¹⁻⁵⁴ Het lastige bij het vaststellen van de beschermingsduur na vaccinatie is dat 'vrij voorkomend' rotavirus kan werken als een *booster* voor de

immuniteit van de gevaccineerde persoon. Omdat daarmee de (eventuele) afname in de bescherming door vaccinatie wordt gemaskeerd is niet precies vast te stellen hoe snel die bescherming afneemt.

3.4 Werkzaamheid en effectiviteit bij de risicogroepen

De commissie heeft vastgesteld dat de ziektelast van rotavirus bij kinderen met een risicofactor (vroeggeboorte, een laag geboortegewicht, of een aangeboren afwijking) in relatieve zin groter is dan bij andere kinderen (zie paragraaf 2.5). Naast algemene vaccinatie tegen rotavirus is vaccinatie van de risicogroepen daarom een te overwegen strategie. Een vraag die daarbij rijst is of vaccinatie bij deze populatie dezelfde werkzaamheid en effectiviteit heeft als bij de algemene populatie. Over de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie bij kinderen met een risicofactor zijn veel minder data beschikbaar. De vaccins zijn beiden in fase III-klinische RCT's getest bij ongeveer 1.000 (RV1) respectievelijk 2.000 (RV5) vroeggeborenen.^{56,57, a} Beide vaccins bleken veilig en immunogeen. RV5 was even effectief voor vroeggeborenen (geboren voor 36 weken zwangerschap) als voor voldragen kinderen, zij het met grotere betrouwbaarheidsintervallen vanwege de kleinere omvang van de populatie.⁵⁸ In het geval van RV1 zijn geen data gepubliceerd over de effectiviteit (die pas na verloop van tijd gemeten kan worden).

Omdat algemene vaccinatie in een gemengde populatie bewezen effectief

^a Waarvan een deel vroeg prematuur was (geboren bij 25-30 weken zwangerschap).



is, ligt het niet voor de hand om RCT's in de overige risicogroepen uit te voeren. Cohortstudies kunnen aanvullende informatie bieden over de effectiviteit bij deze groep. Op dit moment loopt er in Nederland een door ZonMw gefinancierde prospectieve cohortstudie naar vaccinatie van kinderen met een risicofactor waarbij RV1 wordt gebruikt.^{59,60} De resultaten hiervan worden in 2019 verwacht.

3.5 Groepsbescherming

Groepsbescherming is het verschijnsel dat ook ongevaccineerde individuen in een gevaccineerde populatie beschermd zijn tegen infectie, omdat zij een minder grote kans hebben om met een ziekteverwekker in aanraking te komen. Op grond van data uit landen waar massaal gevaccineerd wordt, kan de mate van groepsbescherming geschat worden door de periode na invoering van vaccinatie te vergelijken met de periode ervoor. Volledige groepsbescherming is bij vaccinatie tegen rotavirus niet mogelijk omdat de ziekte te besmettelijk is en het vaccin niet effectief genoeg.¹ Toch is wel groepsbescherming gerapporteerd, zij het met een grote mate van onzekerheid omtrent de grootte van het effect en grote verschillen tussen landen.^{1, a}

^a Er kunnen na invoering van vaccinatie verschillende effecten optreden die tot een overschatting van groepsbescherming kunnen leiden. De eerste jaren na invoering van vaccinatie is een groot deel van de ongevaccineerde populatie nog immuun door natuurlijke infecties (het honeymoon-effect).⁶¹ Door vaccinatie verschuift de gemiddelde leeftijd waarop de eerste infectie wordt doorgemaakt.⁶² Het seizoenspatroon van het virus kan als gevolg van vaccinatie veranderen, waardoor de incidentie daalt.³⁰

In België is al sinds 2007 sprake van een hoge dekkingsgraad van vaccinatie tegen rotavirus (79-88% in de jaren 2007-2013),⁶³ wat het, samen met het feit dat het om een buurland gaat, tot een belangrijke casus maakt voor de mate waarin groepsbescherming in Nederland mogelijk zou kunnen zijn. Bij kinderen tot 2 jaar, de groep waarbinnen de incidentie van rotavirus het hoogst is en die grotendeels direct beschermd wordt door vaccinatie, is het aantal positieve laboratoriumtests voor rotavirus na invoering van vaccinatie (2008-2012) ten opzichte van de periode voor 2006 afgenomen met 79% en het aantal ziekenhuisopnames met 87%.⁶³ Bij kinderen die jonger dan 2 maanden zijn, grotendeels te jong om direct door vaccinatie beschermd te zijn,^b was in het eerste jaar na invoering van algemene vaccinatie (juni 2007-mei 2008) een afname van het aantal positieve laboratoriumtests voor rotavirus van 50% en in het tweede jaar (juni 2008-mei 2009) een afname van 64%.^{64, c} Bovendien was ook bij leeftijdsgroepen die te oud waren om direct door vaccinatie beschermd te worden een afname te zien. Zo nam het aantal positieve laboratoriumtests bij mensen ouder dan 10 jaar met 50% en het aantal ziekenhuisopnames met 63% af in de periode na invoering van vaccinatie (2008-2012) ten opzichte van de periode ervoor (voor 2006).⁶³ Deze leeftijdscategorie is niet verder opgesplitst.^d De Belgische data

^b De eerste dosis kan vanaf 6 weken toegediend worden en biedt deels bescherming.

^c Omdat het aantal positieve laboratoriumtests evenveel of meer afneemt dan ziekenhuisopnames in de Belgische studie waar beiden gerapporteerd worden,⁶³ kan ervan uitgegaan worden dat er bij deze kinderen ook een reductie is van het aantal opnames.

^d Groepsbescherming zou ook voor ouderen van belang kunnen zijn gezien de door het RIVM gerapporteerde ziektelast onder deze groep¹



ondersteunen de hypothese dat er sprake is van groepsbescherming, althans wanneer de vaccinatiegraad hoog is (in dit geval rond 80%).

3.6 Conclusie

De twee beschikbare levende orale vaccins hebben een vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit, die hoger is als het gaat om het voorkomen van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus dan als het gaat om het voorkomen van mildere vormen van gastro-enteritis door rotavirus. Beide vaccins zijn voldoende effectief om de ziektelast te verminderen: het aantal ernstige episodes van gastro-enteritis door rotavirus en daarmee samenhangend het aantal ziekenhuisopnames wordt in een gevaccineerde populatie met ongeveer 85% verminderd. Met vaccinatie is dus aanzienlijke gezondheidswinst te behalen.

Er zijn weinig data over de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie specifiek bij kinderen met risicofactoren, die het meeste baat zouden hebben bij bescherming tegen rotavirus. De commissie ziet geen redenen om aan te nemen dat de vaccins bij deze groep minder effectief zouden zijn.

Er zijn geen aanwijzingen dat de vaccins niet effectief zouden zijn tegen heterotype vaccinstammen (die niet overeenkomen met de vaccinstammen) of dat er sprake zou zijn van stamvervanging, waardoor de effectiviteit van vaccinatie na verloop van tijd zou afnemen. De commissie kan echter niet uitsluiten dat dit na verloop van tijd toch zou kunnen gebeuren. Daarom zou het van belang zijn om de circulerende rotavirus-

stammen te monitoren, wanneer vaccinatie zou worden ingevoerd. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat groepsbescherming kan optreden. Dit is met name belangrijk voor kinderen die te jong zijn om te worden gevaccineerd, zij kunnen immers alleen op deze manier beschermd worden. Hoewel data over groepsbescherming per definitie onzeker zijn, suggereren data uit onder andere België dat een afname van 50% van de rotavirusinfecties bij deze groep mogelijk is. Dat betekent dat er niet alleen een individueel, maar ook een collectief belang is bij vaccinatie tegen rotavirus.



04 veiligheid



Beide vaccins tegen rotavirus hebben weinig bijwerkingen en worden goed verdragen. Er bestaat echter wel een associatie met een zeldzame ernstige bijwerking: invaginatie van de darm (blokkade van de darmassage). Als alle kinderen gevaccineerd zouden worden, zouden ieder jaar drie à vier extra darminvaginaties kunnen optreden onder kinderen die pas gevaccineerd zijn. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie de veiligheid van het vaccin en inventariseert zij in hoeverre bijwerkingen afbreuk doen aan de gezondheidswinst in de bevolking.

4.1 Algemene bijwerkingen

Beide vaccins tegen rotavirus worden goed verdragen en leiden volgens placebo-gecontroleerd onderzoek niet of in geringe mate tot algemene bijwerkingen zoals koorts, prikkelbaarheid, braken of (milde) diaree.^{65,66} De vaccins worden ook goed verdragen en zijn werkzaam wanneer zij tegelijk met andere vaccins worden toegediend.^{67,68} Er zijn geen aanwijzingen voor bijwerkingen op langere termijn.

4.2 Zeldzame maar ernstige bijwerking: invaginatie

Het eerste levende, orale vaccin dat in de VS werd aanbevolen voor universele vaccinatie tegen rotavirus, Rotashield® (RRV-TV), is in 1999 na minder dan een jaar van de markt gehaald, omdat het geassocieerd was met een bijna dertig maal verhoogd risico op invaginatie van de darm in de periode van drie tot veertien dagen na toediening van de eerste dosis.⁶⁹ Dat komt overeen met 10-20 aan vaccinatie toe te schrijven

invaginaties per 100.000 gevaccineerde kinderen in de VS.⁶⁹ Dit risico werd als niet-acceptabel beschouwd. Voor de toelating tot de markt van RV1 en RV5 zijn daarom RCT's uitgevoerd met meer dan 60.000 kinderen, waarmee een toename in de orde van grootte van het aan RRV-TV verbonden risico kan worden gedetecteerd.^{70,71} Uit deze studies bleek geen verhoogd risico op een invaginatie of andere ernstige bijwerkingen. Daarmee kon echter niet worden uitgesloten dat er toch een kleine toename van het risico is. Daarover kan alleen een uitspraak worden gedaan na analyse van een grotere onderzoekspopulatie. Bijlage B bevat meer informatie over het ziektebeeld, voorkomen en behandeling van invaginaties.

4.2.1 Toename van het risico op invaginatie na vaccinatie

In verschillende landen zijn na invoering van vaccinatie tegen rotavirus grootschalige *post-licensure* studies uitgevoerd met zeer grote populaties gevaccineerde kinderen, waarbij specifiek gekeken is naar invaginaties. Uit dit onderzoek blijkt dat er inderdaad een relatie bestaat tussen vaccinatie en een gering verhoogd risico op een invaginatie.⁷²⁻⁸¹ Het risico is het grootst in de periode drie tot zeven dagen na toediening van de eerste dosis.^a De (geringe) uitgangskans op een invaginatie neemt in de eerste week na de eerste dosis tijdelijk toe met gemiddeld een factor 6 en

^a Het enige land waar geen verhoogd risico na de eerste dosis is vastgesteld, is Brazilië, mogelijk omdat de eerste dosis rotavirusvaccin gelijktijdig met het oraal polio virus wordt toegediend.^{76,82} In de meeste landen was het risico 8-21 dagen na toediening niet meer verhoogd, met uitzondering van Finland en Australië.^{72,77,81}



na de tweede dosis met gemiddeld een factor 2.^{77, 82} De risico's na de eerste en tweede dosering zijn vergelijkbaar voor RV1 en RV5.^{77, 82} Na de derde dosis van RV5 is er geen toename van het risico.

4.3 Absolute toename van invaginaties kort na vaccinatie

De commissie heeft geschat wat de absolute toename van invaginaties in Nederland zou zijn wanneer alle kinderen gevaccineerd zouden worden tegen rotavirus. De mogelijke toename lijkt samen te hangen met hoe vaak de aandoening jaarlijks voorkomt in de doelgroep van vaccinatie (de achtergrondincidentie). Deze hypothese wordt op twee manieren ondersteund.

Ten eerste is er evidentie dat de toename van het risico leeftijdsafhankelijk is, net als de achtergrondincidentie: die neemt sterk toe vanaf de geboorte tot een piek bij ongeveer 6 maanden (zie bijlage B). Onderzoek uit Duitsland suggereert dat de kans op een invaginatie na vaccinatie niet toeneemt wanneer de eerste dosis van RV1 of RV5 voor een leeftijd van 89 dagen wordt gegeven, maar wel wanneer het tussen 90 en 179 dagen wordt gegeven.⁸³ Het vaccin RRV-TV bleek niet gerelateerd aan een verhoogd risico op een invaginatie wanneer het voor een leeftijd van 59 dagen werd toegediend.⁸⁴ De associatie van het risico op een invaginatie met leeftijd is de reden dat de vaccins tijdig moeten worden toegediend.^{85,86}

Ten tweede blijkt de landelijke achtergrondincidentie te correleren met de toename van invaginaties na vaccinatie in landen waar gevaccineerd wordt; landen met een lagere achtergrondincidentie rapporteren een

geringere toename van invaginatie dan landen met een hogere achtergrondincidentie.^{72,77,81}

De achtergrondincidentie voor Nederland is aan de hand van twee verschillende datasets geschat op 28 respectievelijk 35 per 100.000 kinderen onder de 1 jaar.^{1,5} Dit zou, uitgaande van cijfers over westerse landen waar de achtergrondincidentie bekend is en de toename na vaccinatie onderzocht is,^{72,74,75,77,81,87} betekenen dat er in Nederland 1,5 tot 2 extra invaginaties per 100.000 gevaccineerde kinderen zouden optreden in de periode kort na vaccinatie. De commissie gaat bij haar beoordeling uit van 35 invaginaties als achtergrondincidentie en 2 extra invaginaties per 100.000 gevaccineerde kinderen.

4.3.1 Geen toename van invaginaties een jaar na vaccinatie

Uit observationele studies blijkt dat er na invoering van vaccinatie geen toename is van invaginaties bij de groep kinderen tot 1 jaar als geheel.⁸⁸⁻⁹⁰ Een intrigerende hypothese die deze bevinding zou kunnen verklaren, is dat (een deel van) de invaginaties die nu worden toegeschreven aan vaccinatie anders toch ontstaan zou zijn, alleen op een later moment. De vaccinatie werkt in dat geval als trigger.^a De commissie vindt deze theorie echter niet goed genoeg onderbouwd om mee te nemen in haar afwegingen. Wanneer

^a Terwijl rotavirus een duidelijk seizoenspatroon heeft, is het beeld wat betreft invaginaties gemengd: de meeste studies vinden geen seizoenspatroon,⁹¹⁻⁹⁶ met een enkele uitzondering.⁹⁷ Dit impliceert dat wild-type rotavirus, in tegenstelling tot vaccinatie, geen directe oorzaak is van invaginaties. De hypothese dat vaccinatie zorgt voor een toename van invaginaties, maar ook indirect voor een afname van invaginaties door rotavirusinfecties lijkt daarom geen verklaring voor het ontbreken van een absolute toename van invaginaties.



in de toekomst zou blijken dat vaccinatie inderdaad geen verhoging van het absolute risico op een invaginatie met zich meebrengt, zou dat echter wel redenen zijn voor een heroverweging van de risico's.

4.4 Bijzondere groepen

De veiligheid van vaccinatie tegen rotavirus is onderzocht bij enkele groepen die extra risico kunnen lopen op bijwerkingen van vaccinatie. Beide vaccins zijn in RCT's getest bij (vroegge) prematuren en worden goed verdragen: de (lage) mate van bijwerkingen lijkt bij deze kinderen hetzelfde als bij voldragen kinderen en invaginaties zijn niet waargenomen.^{56,57} De *European Society for Pediatric Infectious Diseases* (ESPID) adviseert om vroeggeborenen te vaccineren volgens hun kalenderleeftijd, en de eerste dosering in ieder geval voor de leeftijd van 12 weken toe te dienen.⁸⁵ De commissie sluit zich hierbij aan en wijst op het belang van het vaccineren van deze kinderen, gezien het verhoogde risico dat zij lopen op complicaties door rotavirus (zie hoofdstuk 2). De ESPID adviseert op grond van studies uitgevoerd in Afrikaanse landen die aantoonen dat beide vaccins veilig en effectief zijn bij kinderen met een hiv-infectie,⁹⁸⁻¹⁰⁰ om ook deze kinderen te vaccineren.⁸⁵ De commissie ziet geen aanleiding om van dit advies af te wijken.

De vaccinstammen zijn verzwakte varianten van rotavirus die een natuurlijke infectie nabootsen en daarmee voor beschermende immuniteit tegen het wildtype virus zorgen. Dit betekent echter dat vaccinatie problemen kan opleveren bij kinderen met een verstoorde afweer, meer

specifiek met een deficiëntie van T-cellulaire origine. Post-marketing studies hebben met name laten zien dat vaccinatie ernstige gastro-enteritis waarbij het virus wordt uitgescheiden (*shedding*) kan veroorzaken bij kinderen die later gediagnosticeerd worden met *severe combined immunodeficiency* (SCID).¹⁰¹ Vaccinatie van kinderen met SCID is sinds 2010 gecontraïndiceerd,¹⁰² maar op de leeftijd waarop het vaccin wordt toegediend heeft de ziekte zich nog niet geopenbaard. Deze kinderen kunnen daarom niet vooraf geïdentificeerd worden. Mogelijk zal neonatale screening op SCID, zoals door de Gezondheidsraad geadviseerd,¹⁰³ hier in de toekomst verandering in kunnen brengen.

De vaccins zijn eveneens gecontraïndiceerd bij kinderen die eerder een invaginatie doormaakten.

4.5 Overige veiligheidsaspecten

In theorie kan vaccinatie ongewenste neveneffecten hebben, bijvoorbeeld door overdracht van de vaccinstam op niet-gevaccineerden of ontstaan van nieuwe dominante vaccinstammen. De commissie heeft beoordeeld in hoeverre dit bij vaccinatie tegen rotavirus het geval zou kunnen zijn.

4.5.1 Neveneffecten met betrekking tot convulsies

Rotavirus is in verband gebracht met (onschuldige) stuiptrekkingen bij jonge kinderen (*childhood seizures*).¹⁰⁴ In de VS en in Spanje is na vaccinatie een daling van het aantal ziekenhuisopnames voor *childhood seizures* geconstateerd.^{105,106}



4.5.2 Shedding en transmissie

Na toediening van met name de eerste dosis van beide vaccins tegen rotavirus komt *viral shedding*, het uitscheiden van levende vaccinstammen in de faeces, bij de meerderheid van gezonde gevaccineerde kinderen voor.^{107,108} De hoeveelheid virus die wordt uitgescheiden is bij vaccinatie met RV1 hoger dan bij vaccinatie met RV5.¹⁰⁸ Er kan sprake zijn van transmissie (overdracht van de vaccinstam naar niet-gevaccineerden),¹⁰⁹ maar – indien er sprake zou zijn van algemene vaccinatie – te weinig om voor een verdere verspreiding van een vaccinstam te zorgen.¹¹⁰

Er zijn geen aanwijzingen dat transmissie van RV1 schade veroorzaakt, hoewel dit theoretisch wel het geval zou kunnen zijn bij mensen met ernstige immuundeficiënties. Bij RV5 is er hoogstwaarschijnlijk minder sprake van transmissie. Bij dat vaccin bestaat echter wel een klein risico op een reassortante gebeurtenis (waarbij de verschillende vaccinstammen onderdelen uitwisselen), waarbij een virulente rotavirusstam kan ontstaan.¹¹¹⁻¹¹³

Voor eventuele vaccinatie van baby's in het ziekenhuis is het van belang te weten of transmissie van een vaccinstam plaats zou kunnen vinden en wat de gevolgen daarvan zijn, omdat daardoor andere kinderen, bijvoorbeeld op een neonatale intensivecare-unit (NICU) geïnfecteerd zouden kunnen worden. Uit (observationale) data uit de VS over vaccinatie in een NICU-setting blijken geen aanwijzingen voor symptomen door transmissie.¹¹⁴

4.5.3 Stamvervangning

Vaccins gericht op bepaalde virusstammen kunnen ervoor zorgen dat andere virusstammen, waartegen het vaccin minder effectief is, dominant worden.¹¹⁵ In gebieden waar gevaccineerd wordt is weliswaar een toename gerapporteerd van stammen waar de beide vaccins niet specifiek op zijn gericht, maar er kan net zo goed sprake zijn van natuurlijke verschuivingen als van aan vaccinatie gerelateerde effecten.^{116,117} Er is in Europa op dit moment geen aanwijzing voor het ontstaan van nieuwe stammen, die mogelijk zouden ontsnappen aan de effecten van vaccinatie.¹¹⁸

4.5.4 Contaminatie van de vaccins

In 2010 werd ontdekt dat RV1 het bij varkens voorkomende porcine circovirus type 1 en RV5 DNA van porcine circovirus type 2 (PCV1 en PCV2) bevatten.¹¹⁹ De oorzaak is contaminatie van de cellijnen die het substraat vormen voor de vaccins door het van varkens afkomstige trypsine, dat wordt gebruikt bij het productieproces.^{119,120} In het geval van RV5 is dit trypsine zodanig behandeld, dat er geen levende virusdeeltjes in overblijven. In het geval van RV1 gaat het echter ook om levend virus, dat infectueus is voor varkenscellen.¹²¹ Porcine circovirussen komen veel voor in varkensvleesproducten. Er zijn geen aanwijzingen dat dit type virus in menselijke cellen kan vermeerderen of dat het ziekte veroorzaakt bij mens of dier.¹¹⁹ Zowel de *Federal Drug Agency* (FDA) als de *European Medicines Agency* (EMA) hebben geconcludeerd dat de aanwezigheid



van PCV-1 of PCV-2 DNA geen risico voor de volksgezondheid vormt.^{122,123} De commissie onderschrijft deze conclusie. De EMA heeft de producent van RV1 opdracht gegeven om een PCV-vrij vaccin te ontwikkelen volgens een implementatieplan dat afgestemd moest worden met de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en voor 30 juni 2016 ingediend moest worden. Dit plan is ingediend.

4.6 Conclusie

Beide vaccins tegen rotavirus zijn geassocieerd met een zeldzame ernstige bijwerking, een invaginatie van de darm. Deze bijwerking treedt op in de weken na vaccinatie, waarbij het risico het grootst is van drie tot zeven dagen na toediening van de eerste dosis. Een invaginatie is over het algemeen zonder restverschijnselen te behandelen, maar soms treden er complicaties op. Incidentele sterfte door een invaginatie kan niet uitgesloten worden. De kans daarop is echter uiterst gering.

De commissie gaat uit van Nederlandse data die wijzen op een achtergrondincidentie van 35 invaginaties per 100.000 per jaar bij kinderen jonger dan 1 jaar. Dat zou betekenen dat vaccinatie tegen rotavirus 2 invaginaties per 100.000 gevaccineerde kinderen zou veroorzaken in de periode kort na vaccinatie.

Omdat de achtergrondincidentie sterk toeneemt tussen de geboorte en 6 maanden is het van belang om tijdig te vaccineren om het aantal extra invaginaties zo veel mogelijk te beperken.



05 aanvaardbaarheid



Vaccinatie verlaagt de kans op een ernstige rotavirusinfectie in grote mate en verhoogt de kans op een ernstige (maar behandelbare) bijwerking in zeer geringe mate. Daarmee staat de gezondheidswinst van vaccinatie van kinderen tegen rotavirus volgens de commissie in een redelijke verhouding tot de last ervan, zowel voor een individu als voor de bevolking als geheel, en voldoet vaccinatie aan het aanvaardbaarheids-criterium uit het beoordelingskader voor vaccinaties. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de baten en lasten van beide mogelijke vaccinatiestrategieën: vaccinatie van alle kinderen of van alleen kinderen uit de risicogroepen (prematuren, kinderen met een laag geboortegewicht en kinderen met een aangeboren afwijking).

5.1 Nut-risicoverhouding van vaccinatie

Om de aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen rotavirus te bepalen is de nut-risicoverhouding van belang. De commissie heeft de nut-risicoverhouding berekend aan de hand van de beschikbare Nederlandse data.^{5,33,34, a}

Het nut van vaccinatie tegen rotavirus is het voorkomen van ernstige rotavirusinfecties die bij jonge kinderen leiden tot uitdrogingsverschijnselen en ziekenhuisopnames en – in zeldzame gevallen – ook tot restverschijnselen en sterfte. De meest voor de hand liggende maat

daarvoor is het aantal voorkomen ziekenhuisopnames, omdat hierover de meest betrouwbare cijfers bestaan. Daarnaast vindt de commissie het belangrijk om data over voorkomen sterfgevallen door rotavirus mee te wegen, al is daar meer onzekerheid over.

De commissie zet het nut van vaccinatie af tegen het risico: de extra invaginaties die mogelijk in de periode na vaccinatie worden veroorzaakt. Omdat het een potentieel ernstige bijwerking betreft, is de commissie uitgegaan van voorzichtige schattingen waarbij de risico's eerder worden overschat dan onderschat. Ook heeft zij er bij haar weging geen rekening mee gehouden dat de kans op een door vaccinatie geïnduceerde invaginatie verlaagd kan worden door zo vroeg mogelijk te vaccineren.

Verder is de commissie ervan uitgegaan dat bij ongeveer één op de twintig invaginaties het weghalen van een stuk van de darm (resectie) nodig is, waaraan een kind restverschijnselen kan overhouden.

De commissie heeft het nut en de risico's berekend voor twee vaccinatiestrategieën: algemene vaccinatie en vaccinatie van alleen kinderen uit de risicogroepen. Zij gaat er daarbij van uit dat de werkzaamheid en risico's van vaccinatie bij beide groepen gelijk zijn. Kinderen uit de risicogroepen lopen een grotere kans op een ernstige infectie en sterfte door rotavirus en hebben dus meer baat bij vaccinatie dan andere kinderen. Vaccinatie van risicogroepen zou daarom een optie kunnen zijn wanneer algemene vaccinatie geen aanvaardbare nut-risicoverhouding heeft.

Om de nut-risicoverhouding van vaccinatie inzichtelijk te maken, heeft de

^a Deze verhouding is in buitenlandse wetenschappelijke studies uitgerekend.^{124, 125} Deze studies hebben echter beperkte waarde voor de Nederlandse situatie, omdat de ziektelast door rotavirus en de incidentie van invaginaties internationaal niet overeenkomen.



commissie tabellen gemaakt (zie bijlage C, tabel 2 en 3 met bijbehorende aannames). In dit hoofdstuk wordt de afweging van de commissie aan de hand van informatie uit deze tabellen toegelicht. Hoewel in de tekst van dit hoofdstuk de uitkomsten van de berekeningen als exacte getallen worden weergegeven, zijn deze cijfers schattingen waaraan bepaalde aannames ten grondslag liggen. Ze zijn dan ook niet bedoeld als exacte weergave van de werkelijkheid, maar om een weging en vergelijking mogelijk te maken.

5.1.1 Nut-risicoverhouding algemene vaccinatie

Nut-risicoverhouding voor de hele populatie

Met algemene vaccinatie zouden bij kinderen tot 5 jaar jaarlijks 3.389 ziekenhuisopnames door uitdrogingsverschijnselen ten gevolge van rotavirus voorkomen worden. Dat getal is gebaseerd op de incidentie in de periode 2006-2010 en betreft zowel *community-acquired* als nosocomiale infecties.^{33,34} Uitgaand van de recente lagere incidentie van rotavirus (Bruijning-Verhagen, personal communication) zou het aantal voorkomen ziekenhuisopnames 1.930 zijn. Daarnaast zou algemene vaccinatie jaarlijks mogelijk vijf tot zes sterfgevallen als gevolg van rotavirus voorkomen.

Aan de andere kant zou algemene vaccinatie jaarlijks mogelijk drie tot vier extra invaginaties kort na vaccinatie veroorzaken. Gemiddeld zou eens in de vijf jaar door een invaginatie het weghalen van een stuk van de darm

nodig zijn, waardoor een kind restverschijnselen aan vaccinatie zou kunnen overhouden.

Individuele nut-risicoverhouding

De individuele kans op een (*community-acquired* of nosocomiale) ziekenhuisopname door rotavirus in de eerste vijf levensjaren zou bij algemene vaccinatie afnemen van 1 op 39 naar 1 op 135. De kans om aan rotavirus te overlijden is voor kinderen zonder risicofactor zo klein dat de commissie deze niet kan kwantificeren, al zijn er incidentele gevallen bekend. Vrijwel alle sterfgevallen door rotavirus betreffen kinderen met een risicofactor. Bij algemene vaccinatie zou voor deze kinderen de kans om aan rotavirus te overlijden in de eerste vijf levensjaren afnemen van 1 op 2.223 naar 1 op 36.121. Deze getallen zijn gebaseerd op de incidentie in de periode 2006-2010.^{33,34}

De individuele kans op een invaginatie in het eerste levensjaar zou bij gevaccineerde kinderen in geringe mate toenemen, van 1 op 2.857 naar 1 op 2.703. De kans op resectie na een invaginatie in het eerste levensjaar zou bij gevaccineerde kinderen in geringe mate toenemen van 1 op 57.143 naar 1 op 54.054.

5.1.2 Nut-risicoverhouding vaccinatie van risicogroepen

Nut-risicoverhouding voor de hele risicogroep

Bij vaccinatie van alleen de risicogroepen zouden 446 ziekenhuis-



opnames (door *community-acquired* en nosocomiale infecties) voorkomen worden bij kinderen jonger dan 5 jaar. Dat getal is gebaseerd op de incidentie in de periode 2006-2010.^{33,34} Uitgaand van de recente, lagere incidentie (Bruijning-Verhagen, personal communication) zouden 254 ziekenhuisopnames voorkomen worden. Daarnaast zou vaccinatie van risicogroepen jaarlijks mogelijk vijf tot zeven sterfgevallen als gevolg van rotavirus voorkomen.

Eens in de drie jaren zou mogelijk een extra invaginatie veroorzaakt worden. Het jaarlijkse aantal resecties als gevolg van een invaginatie zou te klein zijn om betrouwbaar te bepalen.

Individuele nut-risicoverhouding

De kans op een (*community-acquired* of nosocomiale) ziekenhuisopname door rotavirus in de eerste vijf levensjaren zou bij vaccinatie van de risicogroepen voor kinderen met een risicofactor afnemen van 1 op 20 naar 1 op 52. De kans om aan rotavirus te overlijden in de eerste vijf levensjaren zou afnemen van 1 op 2.223 naar 1 op 20.641. Deze getallen zijn gebaseerd op de incidentie in de periode 2006-2010.^{33,34}

De individuele kans op een invaginatie in het eerste levensjaar zou bij gevaccineerde kinderen in geringe mate toenemen, van 1 op 2.857 naar 1 op 2.703. De kans op resectie na een invaginatie in het eerste levensjaar zou bij gevaccineerde kinderen in geringe mate toenemen van 1 op 57.143 naar 1 op 54.054. Deze kans is voor een gevaccineerd individu gelijk, ongeacht of risicogroepen gericht worden gevaccineerd of dat er

een algemene strategie wordt gevolgd.

5.1.3 Vergelijking vaccinatie algemeen en risicogroepen

Vergelijking van de gezondheidswinst door algemene vaccinatie met die door vaccinatie van risicogroepen leidt tot de volgende conclusies. Algemene vaccinatie is de superieure strategie als het gaat om het voorkomen van ziekenhuisopnames: algemene vaccinatie voorkomt er jaarlijks 2.943 meer (incidentie 2006-2010) of 1.676 (recente lagere incidentie) meer dan vaccinatie van risicogroepen. In het voorkomen van sterfgevallen zijn beide strategieën echter vrijwel gelijkwaardig: algemene vaccinatie zou jaarlijks 0,3 meer sterfgevallen voorkomen dan vaccinatie van alleen de risicogroepen. Algemene vaccinatie veroorzaakt meer mogelijke bijwerkingen dan vaccinatie van risicogroepen: jaarlijks drie tot vier invaginaties meer in de periode vlak na vaccinatie en eens in de 5 jaar een geval waarbij resectie van de darm nodig is. De kans op sterfte door een invaginatie blijft bij beide strategieën incidenteel: te klein om betrouwbaar te berekenen.

5.2 Aanvaardbaarheid van het programma als geheel

Het tweede onderdeel van het aanvaardbaarheids criterium is dat de last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma in een redelijke verhouding staat tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel. Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is bij de beoordeling van dit criterium beschouwd als het publieke programma



waarbinnen vaccinatie tegen rotavirus aangeboden zou kunnen worden. De commissie heeft beoordeeld of het RVP als geheel nog een aanvaardbare belasting zou opleveren wanneer vaccinatie tegen rotavirus zou worden toegevoegd. Beide beschikbare vaccins tegen rotavirus worden oraal toegediend, wat een geringe belasting is. Beide vaccins kunnen gelijktijdig met andere vaccins toegediend worden en zouden zo in het vaccinatieschema ingepast kunnen dat er geen extra bezoek aan het consultatiebureau nodig is voor vaccinatie tegen rotavirus. De toename van de belasting beschouwt de commissie dan ook als gering.

Risico op invaginatie en draagvlak voor vaccinatie tegen rotavirus en het RVP

Niet alleen het oordeel van de commissie over de aanvaardbaarheid van vaccinatie doet ertoe. Wat andere actoren, zoals zorgverleners en ouders, maar ook de anti-vaccinatie beweging, vinden heeft grote invloed op de acceptatie van vaccinatie. Het is denkbaar dat de associatie van vaccinatie met invaginatie het draagvlak voor vaccinatie tegen rotavirus kan ondermijnen. Wanneer vaccinatie via het RVP zou worden aangeboden, zou er ook een negatief effect kunnen zijn op het draagvlak voor het RVP als geheel. Dat zou een zeer onwenselijk effect zijn en zelfs een argument kunnen zijn om vaccinatie niet aan te bieden. De commissie gaat in hoofdstuk 7 verder in op dit onderwerp.

5.3 Conclusie

De commissie concludeert dat de last die een individu ondervindt door vaccinatie tegen rotavirus in een redelijke verhouding staat tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel. Dit geldt ook voor risicogroepen. De belasting van het RVP als geheel zou volgens de commissie vrijwel niet veranderen wanneer vaccinatie tegen rotavirus zou worden toegevoegd.



06 doelmatigheid



Of vaccinatie kosteneffectief is, hangt van diverse factoren af. Zo is van belang welke grens gehanteerd wordt voor wat een gewonnen levensjaar in goede gezondheid mag kosten. Verder is uiteraard de vaccinprijs per kind relevant, en dat is geen vaststaand gegeven. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie enkele kosteneffectiviteitsstudies en bij welke prijs vaccinatie kosteneffectief kan zijn. Bij de huidige vraagprijzen van de vaccins is vaccinatie niet kosteneffectief wanneer een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY wordt gehanteerd.

6.1 Referentiewaarde

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Vaak wordt voor preventieve interventies een *Incremental Cost Effective Ratio* (ICER)^a van 20.000 euro per QALY (*quality-adjusted life year*, een gewonnen levensjaar in goede gezondheid) als referentiewaarde aangehouden. Kost een interventie in verhouding tot de huidige situatie meer, dan wordt de interventie als niet kosteneffectief beschouwd. De commissie merkt op dat prijzen bij de aanbesteding voor een vaccinatieprogramma fors kunnen dalen ten opzichte van de vraagprijs.

6.2 Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie

Of vaccinatie in een bepaald land kosteneffectief is of niet is sterk afhankelijk van de manier waarop het zorgstelsel en het

vaccinatieprogramma is ingericht. Daarom heeft de commissie haar analyse van kosteneffectiviteit beperkt tot Nederlandse studies. Er zijn zeven studies verschenen naar de kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen rotavirus in Nederland.^{33,40,41,126-130} Eén van deze studies heeft ook de kosteneffectiviteit van vaccinatie van risicogroepen geanalyseerd.³³

Belangrijke data uit de verschillende studies zijn ter vergelijking in tabel 4 in bijlage C weergegeven. Omwille van de eenvoud zijn alleen de data voor RV1 weergegeven; dit is in de meeste studies de meest kosteneffectieve optie omdat van dit vaccin een dosis minder nodig is dan van RV5, al ontlopen beide vaccins elkaar niet veel. Rozenbaum e.a., Tu e.a., en Bruijning-Verhagen e.a. bouwen deels voort op de data van Mangen e.a.^{33,41,128,129}

Omdat de studies verschillende aannames en modellen gebruiken, komen zij tot verschillende resultaten, maar er is wel een gemeenschappelijke lijn. Zes van de zeven studies concluderen dat vaccinatie niet kosteneffectief is wanneer een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY wordt aangehouden,^{33,40,41,126-128,130} zelfs wanneer voor de prijs van het vaccin een daling van ongeveer de helft van de vraagprijs (135 euro) wordt aangenomen. De enige uitzondering is het onderzoek van Tu e.a.,¹²⁹ dit model gaat echter uit van een hogere incidentie van ziekenhuisopnames door rotavirus per jaar dan de andere studies. De commissie heeft zich bij haar beoordeling van de kosteneffectiviteit gebaseerd op de *peer-reviewed* studie van Bruijning e.a.,³³ omdat deze

^a Het verschil in kosten tussen twee mogelijke interventies, gedeeld door het verschil in effecten. In dit geval gaat het om het verschil tussen vaccinatie en niets doen.



de meest uitgebreide data omtrent het aantal ziekenhuisopnames gebruikt (die in hoofdstuk 2 beschreven zijn). Deze studie heeft aan de hand van de ziektelast bij kinderen tot 15 jaar de kosteneffectiviteit van vaccinatie onderzocht. Algemene vaccinatie zou niet kosteneffectief zijn, tenzij groepsbescherming wordt meegenomen en de maximale vaccinprijs per kind 60 euro is.³³

In het algemeen geldt dat de gepubliceerde studies gebaseerd zijn op de incidentie van rotavirus tot en met het jaar 2010. De incidentie van rotavirus in 2006-2010 was substantieel hoger dan de incidentie tussen 2013-2016 (zie hoofdstuk 2). Daarom bevatten de onderste regels van de tabel de resultaten van een analyse door Bruijning-Verhagen e.a. waarbij de parameters van het model aan het veranderde epidemiologische patroon zijn aangepast. Volgens deze analyse zou algemene vaccinatie kosteneffectief zijn ten opzichte van geen vaccinatie bij een vaccinprijs per kind onder 48 euro, uitgaand van een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY. Algemene vaccinatie zou effectief en kostenbesparend zijn bij een vaccinprijs per kind onder 16 euro (Bruijning-Verhagen persoonlijke communicatie).

6.3 Verschil tussen RV1 en RV5

De gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies concluderen over het algemeen dat vaccinatie met RV1 kosteneffectiever is dan met RV5 wanneer wordt uitgegaan van dezelfde vaccinprijs per kind. Dat komt doordat RV1 in twee doseringen toegediend wordt en RV5 in drie

doseringen. Daardoor zijn de kosten van implementatie voor RV5 hoger.

6.4 Algemene vaccinatie vergeleken met vaccinatie van risicogroepen

Bruijning-Verhagen e.a. hebben de vaccinatie van risicogroepen als strategie doorgerekend en vergeleken met een algemene vaccinatie-strategie op grond van data over de ziektelast door rotavirus in de periode 2006-2010.^{33,34} Daarbij is rekening gehouden met het feit dat sommige kinderen in de risicogroepen een beperkte levensverwachting hebben als gevolg van hun aandoening. Desondanks kan een gezondheidswinst van ongeveer 137 QALY's worden behaald met het vaccineren van deze groep.³³ Vaccinatie van de risicogroep, die 8% van het geboortecohort uitmaakt, is effectief en kostenbesparend, zelfs bij de vraagprijs van 135 euro.³³ Ook met de recente lagere incidentiecijfers is vaccinatie van risicogroepen kostenbesparend (Bruijning-Verhagen persoonlijke communicatie).

6.5 Conclusie

Wanneer een referentiewaarde voor de kosteneffectiviteit van 20.000 euro per QALY wordt aangehouden, kan algemene vaccinatie niet als kosteneffectief worden beschouwen. Vaccinatie van risicogroepen is daarentegen bij die referentiewaarde een kostenbesparende strategie, ook bij de huidige vaccinprijs.



07 aanbevelingen



De commissie adviseert om in ieder geval kinderen met een risicofactor (vroeggeboorte, een laag geboortegewicht of een aangeboren afwijking) te vaccineren tegen rotavirus middels een gerichte vaccinatiestrategie. De commissie staat ook positief tegenover vaccinatie van alle kinderen tegen rotavirus door vaccinatie op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De commissie adviseert hierover echter niet onvoorwaardelijk positief, omdat bij de huidige vraagprijzen van de vaccins de kosteneffectiviteit ongunstig is. In dit hoofdstuk beargumenteert de commissie haar advies. Ook bespreekt zij enkele implementatieaspecten en gaat zij kort in op toekomstige ontwikkelingen op het gebied van vaccinatie tegen rotavirus.

7.1 Rotavaccinatiestrategieën getoetst aan criteria publiek programma

In de voorgaande hoofdstukken heeft de commissie twee vaccinatiestrategieën geanalyseerd: vaccinatie van risicogroepen en algemene vaccinatie.

Zij heeft vastgesteld dat vaccinatie van kinderen met een risicofactor voldoet aan alle criteria om in een publiek programma te worden opgenomen. De ziektelast door rotavirus is aanzienlijk en kinderen met een risicofactor lopen kans op ernstige complicaties of sterfte door een rotavirusinfectie. De werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie lijken vergelijkbaar met die van de algemene populatie bij deze groep, net als de veiligheid. Deze parameters zijn minder goed onderzocht bij

risicogroepen dan bij de algemene populatie. Het nut van vaccinatie weegt op tegen het risico, waarbij de nut-risicoverhouding voor de risicogroepen iets gunstiger is dan voor de algemene populatie, aangenomen dat de risico's bij beide groepen gelijk zijn. Vaccinatie van kinderen met een risicofactor is kostenbesparend.

De commissie heeft ook vastgesteld dat algemene vaccinatie tegen rotavirus voldoet aan de meeste criteria om in een publiek programma te worden opgenomen. De ziektelast door rotavirus is aanzienlijk. De effectiviteit van vaccinatie is voldoende, de veiligheid acceptabel en het nut weegt op tegen het risico. Algemene vaccinatie heeft echter een ongunstige kosteneffectiviteit bij de vraagprijzen van de vaccins indien de vaker door de Gezondheidsraad gehanteerde referentiewaarde van 20.000 euro per QALY wordt aangehouden.^{4,131} Er gelden nog twee specifieke criteria om algemene vaccinatie binnen het RVP aan te bieden. Het eerste RVP-specifieke criterium is dat er sprake moet zijn van een ernstige infectieziekte. De commissie is van mening dat dit het geval is. Daarbij gaat het bij rotavirus vooral om de grote aantallen zieke kinderen en ziekenhuisopnames op jonge leeftijd. Wanneer de symptomen tijdig worden behandeld, is blijvende schade en sterfte door rotavirus zeldzaam, althans bij kinderen zonder onderliggende risicofactor. In deze zin wijkt rotavirus af van andere ziekten waartegen via het RVP gevaccineerd wordt. Dat neemt niet weg dat uitdrogingsverschijnselen een zware fysieke belasting zijn en dat een dagenlange ziekenhuisopname op jonge leeftijd een grote emotionele belasting voor kind en ouders kan zijn. Het tweede



RVP-specifieke criterium is dat er een publiek belang van vaccinatie moet zijn. Groepsbescherming voor kinderen die te jong zijn om te vaccineren is een dergelijk belang, al is niet precies te voorspellen hoe groot de omvang van die bescherming is.

7.2 Advies

De commissie adviseert om in ieder geval kinderen met een risicofactor te vaccineren tegen rotavirus, aangezien deze strategie aan alle criteria voldoet. De individuele kans op een rotavirusinfectie met uitdrogingsverschijnselen die zodanig ernstig zijn dat een ziekenhuisopname nodig is, neemt in dat geval voor deze kinderen af met een factor twee tot drie. Gerichte vaccinatie zou resulteren in een afname van 254 tot 446 ziekenhuis-opnames binnen de risicogroepen en mogelijk vijf tot zes voorkomen sterfgevallen per jaar. Dit vindt de commissie opwegen tegen de zeer geringe toename van het individuele risico op een invaginatie binnen de risicogroepen (van 1 op 2.857 naar 1 op 2.703 bij kinderen jonger dan 1 jaar) dat met vaccinatie samenhangt, wat een mogelijke toename betekent van eens in de drie jaren een invaginatie. Deze strategie zou het grootste deel van de sterfte door rotavirus voorkomen en heeft het voordeel dat kinderen zonder risicofactor, die minder voordeel hebben van vaccinatie, niet worden blootgesteld aan de geringe verhoging van het risico op een invaginatie.

De commissie staat ook positief tegenover het aanbieden van algemene vaccinatie tegen rotavirus via het Rijksvaccinatieprogramma. Met deze

strategie wordt de ziektelast door rotavirus het meest teruggedrongen. Het primaire voordeel is voor de gevaccineerde kinderen zelf: de individuele kans op een rotavirusinfectie met uitdrogingsverschijnselen die zodanig ernstig zijn dat een ziekenhuisopname nodig is, neemt af met een factor drie tot vier. Op het niveau van de hele bevolking zou algemene vaccinatie tegen rotavirus resulteren in 1.930 tot 3.389 voorkomen ziekenhuis-opnames per jaar bij kinderen jonger dan 5 jaar en mogelijk in vijf tot zes voorkomen sterfgevallen per jaar. Dit vindt de commissie opwegen tegen de zeer geringe toename van het individuele risico op een invaginatie (van 1 op 2.857 naar 1 op 2.703 bij kinderen jonger dan 1 jaar) dat met vaccinatie samenhangt, wat een mogelijke toename betekent van drie tot vier invaginaties per jaar.

Een bijkomend voordeel van het aanbieden van vaccinatie binnen het RVP boven het kiezen van een gerichte vaccinatiestrategie, is dat daarmee een hoge vaccinatiegraad behaald kan worden. Dat zou groepsbescherming mogelijk maken voor kinderen die te jong zijn om te vaccineren. De mate van groepsbescherming kan oplopen tot meer dan 50 procent. Dit is het meest van belang voor kinderen uit de risicogroepen, die kwetsbaarder zijn voor de gevolgen van een rotavirusinfectie. Ook worden zij vaker op zeer jonge leeftijd in het ziekenhuis blootgesteld aan rotavirus. Groepsbescherming is de reden dat algemene vaccinatie volgens berekeningen 43 tot 76 ziekenhuisopnames méér zou voorkomen bij kinderen in de risicogroepen dan een gerichte vaccinatiestrategie. Dit aspect is echter van secundair belang geweest bij de beoordeling van



vaccinatie door de commissie, omdat er een grote mate van onzekerheid is over hoe groot het effect van groepsbescherming zou zijn.

Nadeel van het opnemen van algemene vaccinatie in het RVP is dat deze strategie bij de vraagprijzen van de vaccins een ongunstige kosteneffectiviteit heeft, volgens een vaker gehanteerde referentiewaarde van 20.000 euro per QALY. De commissie merkt op dat de vraagprijs na aanbesteding kan dalen.^a

De commissie ziet geen reden om voor Caribisch Nederland een ander advies te geven.

7.3 Maatregelen om risico te minimaliseren

De commissie concludeert dat de veiligheid van vaccinatie voldoende is voor opname in het RVP. Dat neemt niet weg dat er een geringe verhoging van de kans op een invaginatie samenhangt met vaccinatie.

De commissie adviseert om dit risico, ongeacht welke vaccinatiestrategie wordt gekozen, verder te verkleinen door middel van verschillende maatregelen.

Ten eerste adviseert de commissie om het vaccin zo vroeg mogelijk na de geboorte aan te bieden, omdat bij jongere kinderen het uitgangrisico en daarmee de absolute toename van het risico het kleinst is (zie hoofdstuk

^a Vaccins voor het Rijksvaccinatieprogramma worden landelijk aangeschaft via een Europese aanbesteding. Bij meerdere aanbieders wordt op basis van vooraf omschreven en geobjectiveerde criteria de keuze gemaakt, de prijs is hier een onderdeel van. Hierdoor kan, wanneer er meerdere aanbieders zijn, de prijs lager uitkomen dan de officiële vraagprijs. De prijzen die betaald worden voor de vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma zijn niet openbaar.

4).⁸⁶ De ESPID raadt eveneens aan om zo vroeg mogelijk te beginnen met vaccineren, tussen de 6 tot 8 weken, en om prematuren volgens hun kalenderleeftijd te vaccineren.⁸⁵ Wanneer bij 6 weken de eerste dosis wordt toegediend, is het uitgangrisico op een invaginatie zo laag dat vaccinatie mogelijk niet leidt tot een toename van invaginaties.⁸³ Het is belangrijk om zorgprofessionals te informeren over het belang van tijdige vaccinatie en om te monitoren dat vaccinatie op tijd plaatsvindt.

Ten tweede adviseert de commissie ervoor te zorgen dat tijdig wordt ingegrepen wanneer zich bij een gevaccineerd kind een invaginatie voordoet, zodat zo veel mogelijk voorkomen wordt dat er complicaties ontstaan. Dat betekent dat ouders en zorgprofessionals goed voorgelicht moeten worden over het (geringe) risico op een invaginatie en hoe hiermee om te gaan: welke symptomen horen erbij en wanneer moet een arts worden ingeschakeld? Het RVP biedt de mogelijkheid om informatie over bijwerkingen systematisch aan te bieden, zoals dit bijvoorbeeld ook gebeurt voor het BMR-vaccin (bof, mazelen, rode hond).

7.4 Uitvoering en monitoring

De commissie signaleert naast de maatregelen om de risico's van vaccinatie te verminderen een aantal andere belangrijke uitvoeringsaspecten. De eerste is de surveillance van het programma met betrekking tot de effectiviteit en de veiligheid. Er moet worden gemonitord hoe effectief vaccinatie is in het voorkomen van (ziekenhuisopnames door) rotavirus. Wanneer gekozen wordt voor opname van vaccinatie in het



RVP moet gemonitord worden of door vaccinatie nieuwe stammen opkomen, waartegen vaccinatie wellicht minder effectief is. Hiervoor is een extra inspanning nodig, omdat in de meeste gevallen van (virale) gastro-enteritis bij jonge kinderen geen diagnostiek gericht op de verwekker wordt uitgevoerd. Voor een goede monitoring kan het noodzakelijk zijn een wettelijke meldingsplicht (vergelijkbaar met andere RVP ziekten) in te voeren als onderdeel van een monitoringsprogramma door het RIVM.

Daarnaast moet bijgehouden worden of en in hoeverre het aantal invaginaties toeneemt, hoe deze behandeld worden, en hoe vaak er complicaties optreden. Om dit nauwkeurig te kunnen doen is een uitgebreide nulmeting vóór de invoering van vaccinatie nodig. Daarbij is het raadzaam om medische dossiers te verifiëren en invaginaties te definiëren aan de hand van duidelijk omschreven criteria.^a De verwachting is dat er kort na invoering van vaccinatie een stijging van vermoedens van invaginatie zal zijn, omdat zorgverleners zich dankzij voorlichting meer bewust zijn van het risico.⁸¹ Dat betekent dat er vaker sprake zal zijn van vals alarm.

Tot slot moet er voldoende aandacht zijn voor het tijdig bereiken van kinderen met een risicofactor, ongeacht de vaccinatiestrategie die gekozen wordt. Veel van deze kinderen zullen rond de leeftijd van 6 tot 8 weken nog in de tweede lijn behandeld worden en niet in de gelegenheid

^a Zoals de Brighton criteria die veel in internationaal onderzoek worden gebruikt.

zijn om op het consultatiebureau te komen. Het is daarom belangrijk om kinderartsen te benaderen zodat zij op de hoogte zijn van het belang van vaccinatie tegen rotavirus voor deze groep kinderen.

7.5 Draagvlak rotavaccinatie en effect op RVP als geheel

Het huidige tijdsgewricht kent een actieve anti-vaccinatiebeweging en de vaccinatiegraad van het RVP laat een dalende trend zien.¹³² Soms ontstaat er een zodanige onrust rondom vaccinatie, dat een zeer lage vaccinatiegraad het gevolg is, bijvoorbeeld bij vaccinatie tegen HPV. Het is denkbaar dat dit ook bij vaccinatie tegen rotavirus zou kunnen gebeuren, vooral vanwege de verhoging van de kans op een invaginatie kort na vaccinatie.

Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat er onrust ontstaat in landen waar vaccinatie tegen rotavirus daadwerkelijk in het nationale vaccinatieprogramma is opgenomen. In België en Oostenrijk bijvoorbeeld wordt al geruime tijd gevaccineerd en is er steeds sprake van een hoge vaccinatiegraad.^{63,133} In Frankrijk echter heeft de Haut Conseil de la santé publique (HCSP) zijn advies om alle kinderen te vaccineren tegen rotavirus ingetrokken nog voordat de vaccinatie was opgenomen in het landelijke vaccinatieschema, door bezorgdheid over het aantal bijwerkingen en met name de toename van invaginaties.^{134,135, b} Twee

^b De achtergrondincidentie van invaginaties in Frankrijk is geschat op 200 tot 250 per 100.000 kinderen jonger dan 1 jaar,¹³⁶ wat erg hoog is vergeleken bij andere Europese landen (vergelijk Nederland 35 per 100.000). De toename aan invaginaties na vaccinatie is in Frankrijk geschat op 8 tot 10 per 100.000 gevaccineerde kinderen,¹³⁵ ook hoger dan in andere Europese landen.



invaginaties bij gevaccineerde kinderen^a waren fataal verlopen, waarbij het feit dat deze kinderen laat of niet in het ziekenhuis waren opgenomen een belangrijke rol had gespeeld.^{135, b} De beslissing van de HCSP om zijn advies in te trekken wordt niet ondersteund door de internationale wetenschappelijke literatuur, die slechts een zeer geringe toename van het risico op een invaginatie laat zien en geen aanleiding geeft tot zorgen over andere bijwerkingen (zie hoofdstuk vier). De Franse casus illustreert volgens de commissie hoe belangrijk monitoring en informatievoorziening zijn en hoe maatschappelijke onrust zou kunnen ontstaan.

Het RIVM heeft diverse onderzoeken uitgevoerd die een aanwijzing kunnen geven van het draagvlak voor vaccinatie tegen rotavirus in Nederland. Tussen 2012 en 2014 heeft vragenlijstonderzoek plaatsgevonden naar de acceptatie van nieuwe vaccinaties bij ouders met kinderen jonger dan 4 jaar. Ongeveer 40 tot 50 procent van de deelnemende ouders rapporteerde de intentie om hun kinderen te vaccineren wanneer vaccinatie tegen rotavirus in het RVP zou zijn opgenomen. Daarnaast is een *discrete choice experiment* (waarbij deelnemers een keuze moeten maken uit verschillende scenario's) uitgevoerd onder ouders van kinderen van 6 weken oud. Bij een setting die het meest overeenkomt met de situatie die in dit advies beschreven wordt, waarbij de effectiviteit van het vaccin 75 procent zou zijn, de

^a Waarvan één na de derde dosis van RV5 optrad en waarschijnlijk niet aan vaccinatie kon worden toegeschreven

^b De HCSP merkt in zijn advies ook op dat in geen enkel ander Europees land een fatale invaginatie na vaccinatie gerapporteerd was.¹³⁵ In Australië, waar vaccinatie tegen rotavirus is ingevoerd in 2007, zijn sinds 2000 helemaal geen kinderen overleden aan een invaginatie.¹³⁷

bescherming drie jaar zou duren, de kans op een ernstige bijwerking 1 op 100.000 zou zijn, en het vaccin vergoed zou worden, had ongeveer 76 procent van de ouders de intentie om hun kind te vaccineren. De opzet van het *discrete choice experiment* geeft waarschijnlijk betrouwbaardere resultaten dan het vragenlijstonderzoek, onder meer omdat er goed werd uitgelegd wat rotavirus is. Dat is kennis die bij veel ouders ontbreekt, aangezien er relatief weinig diagnostiek naar rotavirus wordt gedaan en de behandelend arts de verwekker van een gastro-enteritis bij een kind meestal niet benoemt. Op grond van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat er sprake is van een positieve intentie bij de meeste ouders, maar er kunnen geen conclusies getrokken worden over wat er op maatschappelijk niveau zou gebeuren.

Wanneer vaccinatie tegen rotavirus het draagvlak voor het RVP zou aantasten, zou dit een zeer onwenselijk effect zijn en een argument tegen vaccinatie. De commissie vindt dit argument bij gebrek aan evidentie echter te speculatief om het zwaar mee te laten wegen bij haar advies. De commissie beveelt als voorzorgsmaatregel aan om, ongeacht welke vaccinatiestrategie gekozen wordt, veel aandacht te besteden aan de communicatie met ouders.

7.6 Verschillen tussen de twee vaccins

De commissie spreekt geen voorkeur uit voor een van beide vaccins, aangezien beide vaccins even effectief zijn en een soortgelijk veiligheidsprofiel hebben. Dat neemt niet weg dat er verschillen zijn die



gevolgen kunnen hebben voor de implementatie. Ten eerste is het aantal doseringen dat nodig is verschillend: RV1 moet tweemaal toegediend worden, RV5 driemaal. Dat betekent dat, wanneer gevaccineerd wordt met RV5, een extra vaccinatiemoment ingepland moet worden en voor extra opslagcapaciteit gezorgd moet worden. Welke aspecten – naast de vaccinprijs – doorslaggevend zijn voor de keuze voor een bepaald vaccin kan het beste door het RIVM bepaald worden.

7.7 Vaccins in ontwikkeling

Op dit moment zijn meerdere nieuwe vaccins tegen rotavirus in ontwikkeling, zowel geïnactiveerde vaccins (die geïnjecteerd worden) als levende orale vaccins.¹³⁸ Voor zover de commissie kan overzien zijn deze vaccins meer dan vijf jaar verwijderd van markttoelating in Europa. Eén van de vaccins is ontwikkeld uit een stam die bij pasgeborenen voorkomt, maar geen ziekte veroorzaakt. Deze stam biedt daarentegen wel bescherming tegen ziekteverwekkende stammen.^{24,139} Dit vaccin heeft als bijzondere eigenschap dat het meteen bij de geboorte toegediend zou kunnen worden, wat zou zorgen voor bescherming in de eerste 6 weken wanneer kinderen te jong zijn om met de huidige generatie vaccins gevaccineerd te worden. Het is echter de vraag of dit vaccin binnen afzienbare termijn op de Europese markt zal komen, omdat het voor ontwikkelingslanden is ontwikkeld, waar kinderen op jongere leeftijd besmet worden met rotavirus en waar de effectiviteit van de huidige vaccins lager is.⁵² Tot slot wordt ook gewerkt aan een gecombineerd

vaccin tegen rotavirus en norovirus,¹⁴⁰ wat interessant is zowel vanuit het perspectief van reductie van ziektelast als van kosteneffectiviteit. Dit vaccin bevindt zich echter nog in een experimenteel stadium.



literatuur



- ¹ Verberk JDMB-V, P.; de Melker, H.E. *Rotavirus in the Netherlands: Background Information for the Health Council*. RIVM, 2017.
- ² College voor Zorgverzekeringen. *CFH-rapport 07/33 rotavirusvaccin (Rotarix®)*. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, 2007.
- ³ Gezondheidsraad. *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/21.
- ⁵ Gadroen K, Kemmeren JM, Bruijning-Verhagen PC, Straus SM, Weibel D, de Melker HE, e.a. *Baseline incidence of intussusception in early childhood before rotavirus vaccine introduction, the Netherlands, January 2008 to December 2012*. *Euro Surveill* 2017; 22(25).
- ⁶ Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. *Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis*. *Lancet* 1974; 1(7849): 149-51.
- ⁷ Desselberger U. *Rotaviruses*. *Virus Res* 2014; 190: 75-96.
- ⁸ Jain S, Vashist J, Changotra H. *Rotaviruses: is their surveillance needed?* *Vaccine* 2014; 32(27): 3367-78.
- ⁹ Hungerford D, Vivancos R, EuroRotaNet network m, Read JM, Pitzer VE, Cunliffe N, e.a. *In-season and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007/08 to 2012/13*. *Euro Surveill* 2016; 21(2).
- ¹⁰ Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS, Wells GA, Tostowaryk W. *Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces*. *J Clin Microbiol* 1988; 26(8): 1513-8.
- ¹¹ Butz AM, Fosarelli P, Dick J, Cusack T, Yolken R. *Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities*. *Pediatrics* 1993; 92(2): 202-5.
- ¹² Brisson M, Senecal M, Drolet M, Mansi JA. *Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents: a Canadian prospective study*. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(1): 73-5.
- ¹³ Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, Kraaer C, Nielsen CP, Gray J, e.a. *Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families*. *Eur J Pediatr* 2011; 170(12): 1535-9.
- ¹⁴ Huppertz HI, Forster J, Heining U, Roos R, Neumann HU, Hammerschmidt T. *The parental appraisal of the morbidity of diarrhea in infants and toddlers (PAMODI) survey*. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(4): 363-71.
- ¹⁵ Diez Domingo J, Patrzalek M, Cantarutti L, Arnould B, Meunier J, Soriano-Gabarro M, e.a. *The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents' quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices*. *BMC Pediatr* 2012; 12: 58.
- ¹⁶ Mast TC, DeMuro-Mercon C, Kelly CM, Floyd LE, Walter EB. *The impact*



- of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr* 2009; 9: 11.
- ¹⁷ Wielen M van der, Giaquinto C, Gothefors L, Huelssse C, Huet F, Littmann M, e.a. *Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study*. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 22.
- ¹⁸ Mast TC, Walter EB, Bulotsky M, Khawaja SS, DiStefano DJ, Sandquist MK, e.a. *Burden of childhood rotavirus disease on health systems in the United States*. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(2): e19-25.
- ¹⁹ Ruuska T, Vesikari T. *A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age*. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(5): 500-7.
- ²⁰ Senecal M, Brisson M, Lebel MH, Yaremko J, Wong R, Gallant LA, e.a. *Measuring the Impact of Rotavirus Acute Gastroenteritis Episodes (MIRAGE): A prospective community-based study*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(6): 397-404.
- ²¹ Committee on Infectious D, American Academy of P. *Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine*. *Pediatrics* 2009; 123(5): 1412-20.
- ²² Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Gentsch JR, Stockman LJ, e.a. *Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States*. *Pediatrics* 2008; 122(6): 1235-43.
- ²³ Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, e.a. *Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections*. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1022-8.
- ²⁴ Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. *Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children*. *N Engl J Med* 1983; 309(2): 72-6.
- ²⁵ Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD, World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance N. *Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013*. *Clin Infect Dis* 2016; 62 Suppl 2: S96-S105.
- ²⁶ Koopmans M, Van Asperen I. *Epidemiology of rotavirus infections in The Netherlands*. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(426): 31-7.
- ²⁷ LeBaron CW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM. *Annual rotavirus epidemic patterns in North America. Results of a 5-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico, and the United States. Rotavirus Study Group*. *JAMA* 1990; 264(8): 983-8.
- ²⁸ Pelt W van, Notermans D, Mevius DJ, e.a. *Trends in gastroenteritis van 1996-2006: Verdere toename van ziekenhuisopnames, maar stabiliserende sterfte*. *RIVM, Infectieziekten Bulletin* 2008; 19(1):24-31.
- ²⁹ Hahne S, Hooiveld M, Vennema H, van Ginkel A, de Melker H, Wallinga J, e.a. *Exceptionally low rotavirus incidence in the Netherlands in 2013/14 in the absence of rotavirus vaccination*. *Euro Surveill* 2014; 19(43).
- ³⁰ Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, e.a. *Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011)*. *Pediatrics* 2014; 134(1): 15-23.



- ³¹ Tate JE, Haynes A, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Patel MM, e.a. *Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(7): 741-4.
- ³² Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, e.a. *Global seasonality of rotavirus disease*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(4): e134-47.
- ³³ Bruijning-Verhagen P, Mangan MJ, Felderhof M, Hartwig NG, van Houten M, Winkel L, e.a. *Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination*. *BMC Med* 2013; 11: 112.
- ³⁴ Bruijning-Verhagen P, Sankatsing V, Kunst A, van den Born C, Bleeker E, Thijsen S, e.a. *Rotavirus-related hospitalizations are responsible for high seasonal peaks in all-cause pediatric hospitalizations*. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(12): e244-9.
- ³⁵ NIVEL. *NIVEL Zorgregistraties eerste lijn - Surveillance week 33*. https://www.nivel.nl/sites/default/files/nivelsurveillance_2017_wk33a.pdf. Geraadpleegd: 31 augustus 2017.
- ³⁶ Wit MA de, Koopmans MP, van der Blij JF, van Duynhoven YT. *Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands*. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 698-704.
- ³⁷ Friesema IH, de Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF, e.a. *Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(4): 405-15.
- ³⁸ Pelt W van, Friesema I, Doorduyn Y, de Jager C, van Duynhoven Y. *Trends in gastro-enteritis in the Netherlands, notitie met betrekking tot 2007*. RIVM, 2009; Briefrapport 210221001.
- ³⁹ Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, e.a. *Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease*. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1 Suppl): S12-21.
- ⁴⁰ Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hovels AM, Al MJ. *The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands*. *Vaccine* 2008; 26(8): 1118-27.
- ⁴¹ Mangan MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. *Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program?* *Vaccine* 2010; 28(14): 2624-35.
- ⁴² Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Bartelds AI, van Duynhoven YT. *Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1): 82-91.
- ⁴³ Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. *Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands*. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3): 280-8.
- ⁴⁴ Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, van Leusden F, e.a. *Sensor, a population-based cohort study on*



- gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology*. Am J Epidemiol 2001; 154(7): 666-74.
- ⁴⁵ Wit MA de, Kortbeek LM, Koopmans MP, de Jager CJ, Wannet WJ, Bartelds AI, e.a. *A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study*. Epidemiol Infect 2001; 127(3): 389-97.
- ⁴⁶ European Medicines Agency. *European public assessment report for Rotarix*. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000639/human_med_001043.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Geraadpleegd: 21 juni 2017.
- ⁴⁷ European Medicines Agency. *European public assessment report for Rotateq*. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000669/human_med_001045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Geraadpleegd: 21 juni 2017.
- ⁴⁸ GSK. *Product information Rotarix bijlage I samenvatting van de productkenmerken*. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf. Geraadpleegd: 1 augustus 2017.
- ⁴⁹ MSD. *Product information Rotateq bijlage I samenvatting productkenmerken*. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf. Geraadpleegd: 1 augustus 2017.
- ⁵⁰ ECDC. *Recommended immunisations for rotavirus infection*. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Geraadpleegd: 1 augustus 2017.
- ⁵¹ Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, e.a. *Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use*. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD008521.
- ⁵² Lamberti LM, Ashraf S, Walker CL, Black RE. *A Systematic Review of the Effect of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Outcomes Among Children Younger Than 5 Years*. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(9): 992-8.
- ⁵³ Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. *Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014*. Vaccine 2015; 33(18): 2097-107.
- ⁵⁴ Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. *Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A systematic review of the first decade of global post-licensure data, 2006-2016*. Clin Infect Dis 2017.
- ⁵⁵ Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Banyai K, Parashar U, e.a. *Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2014; 14(9): 847-56.
- ⁵⁶ Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, e.a. *Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31(5): 487-93.
- ⁵⁷ Wielen M van der, van Damme P. *Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: a review of data from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial*. Eur J Clin Microbiol Infect



- Dis 2008; 27(7): 495-501.
- ⁵⁸ Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, e.a. *Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(12): 1099-104.
- ⁵⁹ ZonMw. *Risk-group Infant Vaccination Against Rotavirus (RIVAR): Phase IV effectiveness study*. <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/risk-group-infant-vaccination-against-rotavirus-rivar-phase-iv-effectiveness-study/>. Geraadpleegd: 31 augustus 2017.
- ⁶⁰ Julius Center. *RIVAR*. <https://portal.juliuscentrum.nl/care/en-us/careactivities/careactivities/rivar.aspx>. Geraadpleegd: 31 augustus 2017.
- ⁶¹ Scarbrough Lefebvre CD, Terlinden A, Standaert B. *Dissecting the indirect effects caused by vaccines into the basic elements*. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(9): 2142-57.
- ⁶² Yi J, Anderson EJ. *Rotavirus vaccination: short-term indirect herd protection, long-term uncertainty*. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(6): 585-7.
- ⁶³ Sabbe M, Berger N, Blommaert A, Ogunjimi B, Grammens T, Callens M, e.a. *Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014*. *Euro Surveill* 2016; 21(27).
- ⁶⁴ Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. *Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium*. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(7): e120-5.
- ⁶⁵ Cheuvart B, Friedland LR, Abu-Elyazeed R, Han HH, Guerra Y, Verstraeten T. *The human rotavirus vaccine RIX4414 in infants: a review of safety and tolerability*. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(3): 225-32.
- ⁶⁶ Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, Heaton PM. *The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*. *Int J Infect Dis* 2007; 11 Suppl 2: S36-42.
- ⁶⁷ Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, Damaso S, Friedland LR, Abu-Elyazeed R. *Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States*. *Pediatrics* 2008; 122(5): e1062-6.
- ⁶⁸ Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, Dallas MJ, Boslego JW, DiNubile MJ, e.a. *Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3): 221-7.
- ⁶⁹ Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, e.a. *Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine*. *N Engl J Med* 2001; 344(8): 564-72.
- ⁷⁰ Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, e.a. *Safety and efficacy of an attenuated vaccine against*



- severe rotavirus gastroenteritis*. N Engl J Med 2006; 354(1): 11-22.
- ⁷¹ Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, e.a. *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*. N Engl J Med 2006; 354(1): 23-33.
- ⁷² Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, e.a. *Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program*. Clin Infect Dis 2013; 57(10): 1427-34.
- ⁷³ Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. *Intussusception risk after RotaTeq vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach*. Vaccine 2015; 33(8): 1017-20.
- ⁷⁴ Haber P, Parashar UD, Haber M, DeStefano F. *Intussusception after monovalent rotavirus vaccine-United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2008-2014*. Vaccine 2015; 33(38): 4873-7.
- ⁷⁵ Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, e.a. *Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012*. Pediatrics 2013; 131(6): 1042-9.
- ⁷⁶ Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, De Oliveira LH, Bautista Marquez A, Flannery B, e.a. *Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil*. N Engl J Med 2011; 364(24): 2283-92.
- ⁷⁷ Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. *The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation Ref. No: JVAC-D-16-01124*. Vaccine 2016; 34(50): 6115.
- ⁷⁸ Velazquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernandez MT, Mercadillo MG, Torres FJ, e.a. *Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31(7): 736-44.
- ⁷⁹ Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, e.a. *Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination*. N Engl J Med 2014; 370(6): 513-9.
- ⁸⁰ Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, e.a. *Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants*. N Engl J Med 2014; 370(6): 503-12.
- ⁸¹ Leino T, Ollgren J, Stromberg N, Elonsalo U. *Evaluation of the Intussusception Risk after Pentavalent Rotavirus Vaccination in Finnish Infants*. PLoS One 2016; 11(3): e0144812.
- ⁸² Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velazquez FR, Breuer T. *Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies*. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(7): 763-8.
- ⁸³ Oberle D, Jenke AC, von Kries R, Mentzer D, Keller-Stanislawski B. *Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception?* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(2): 234-41.
- ⁸⁴ Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. *More on*



- RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination.* J Infect Dis 2005; 192 Suppl 1: S36-43.
- ⁸⁵ Vesikari T, van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, e.a. *European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014.* Pediatr Infect Dis J 2015; 34(6): 635-43.
- ⁸⁶ Yung CF, Chong CY, Thoon KC. *Age at First Rotavirus Vaccination and Risk of Intussusception in Infants: A Public Health Modeling Analysis.* Drug Saf 2016; 39(8): 745-8.
- ⁸⁷ Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. *Childhood intussusception: a literature review.* PLoS One 2013; 8(7): e68482.
- ⁸⁸ Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, e.a. *Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia.* Vaccine 2011; 29(16): 3061-6.
- ⁸⁹ Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. *Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception.* Lancet 2001; 358(9289): 1224-9.
- ⁹⁰ Tate JE, Yen C, Steiner CA, Cortese MM, Parashar UD. *Intussusception Rates Before and After the Introduction of Rotavirus Vaccine.* Pediatrics 2016; 138(3).
- ⁹¹ Boudville IC, Phua KB, Quak SH, Lee BW, Han HH, Verstraeten T, e.a. *The epidemiology of paediatric intussusception in Singapore: 1997 to 2004.* Ann Acad Med Singapore 2006; 35(10): 674-9.
- ⁹² Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. *Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland.* Pediatrics 2007; 120(3): 473-80.
- ⁹³ Chang EJ, Zangwill KM, Lee H, Ward JI. *Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines.* Pediatr Infect Dis J 2002; 21(2): 97-102.
- ⁹⁴ Chen YE, Beasley S, Grimwood K, New Zealand Rotavirus Study G. *Intussusception and rotavirus associated hospitalisation in New Zealand.* Arch Dis Child 2005; 90(10): 1077-81.
- ⁹⁵ Jenke AC, Klaassen-Mielke R, Zilbauer M, Heininger U, Trampisch H, Wirth S. *Intussusception: incidence and treatment-insights from the nationwide German surveillance.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52(4): 446-51.
- ⁹⁶ Weiss S, Streng A, Kries R, Liese J, Wirth S, Jenke AC. *Incidence of intussusception in early infancy: a capture-recapture estimate for Germany.* Klin Padiatr 2011; 223(7): 419-23.
- ⁹⁷ Samad L, Cortina-Borja M, Bashir HE, Sutcliffe AG, Marven S, Cameron JC, e.a. *Intussusception incidence among infants in the UK and Republic of Ireland: a pre-rotavirus vaccine prospective surveillance study.* Vaccine 2013; 31(38): 4098-102.
- ⁹⁸ Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J, Nyambane G, Ssempijja V, Audi A, e.a. *Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya.* Vaccine 2012; 30 Suppl 1: A52-60.



- ⁹⁹ Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, Nyambane G, Cook E, Oyioko J, e.a. *Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq((R)), in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants.* Vaccine 2012; 30 Suppl 1: A61-70.
- ¹⁰⁰ Steele AD, Madhi SA, Louw CE, Bos P, Tumbo JM, Werner CM, e.a. *Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa.* Pediatr Infect Dis J 2011; 30(2): 125-30.
- ¹⁰¹ Patel NC, Hertel PM, Estes MK, de la Morena M, Petru AM, Noroski LM, e.a. *Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency.* N Engl J Med 2010; 362(4): 314-9.
- ¹⁰² Centers for Disease C, Prevention. *Addition of severe combined immunodeficiency as a contraindication for administration of rotavirus vaccine.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59(22): 687-8.
- ¹⁰³ Gezondheidsraad. *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/08.
- ¹⁰⁴ Castellazzi L, Principi N, Agostoni C, Esposito S. *Benign convulsions in children with mild gastroenteritis.* Eur J Paediatr Neurol 2016; 20(5): 690-5.
- ¹⁰⁵ Pardo-Seco J, Cebey-Lopez M, Martinon-Torres N, Salas A, Gomez-Rial J, Rodriguez-Tenreiro C, e.a. *Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalization for Seizures.* Pediatr Infect Dis J 2015; 34(7): 769-73.
- ¹⁰⁶ Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, e.a. *Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children.* Clin Infect Dis 2014; 58(2): 173-7.
- ¹⁰⁷ Anderson EJ. *Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission.* Lancet Infect Dis 2008; 8(10): 642-9.
- ¹⁰⁸ Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, Wu HS, Chang KY, Huang YC. *Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine.* Vaccine 2014; 32(10): 1199-204.
- ¹⁰⁹ Rivera L, Pena LM, Stainier I, Gillard P, Cheuvart B, Smolenov I, e.a. *Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain--a randomized, placebo-controlled study in twins.* Vaccine 2011; 29(51): 9508-13.
- ¹¹⁰ Velthuis AG, de Jong MC, de Bree J. *Comparing methods to quantify experimental transmission of infectious agents.* Math Biosci 2007; 210(1): 157-76.
- ¹¹¹ Hemming M, Vesikari T. *Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis.* Pediatr Infect Dis J 2012; 31(9): 992-4.
- ¹¹² Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, Keckley E, Peters J, Esona MD, e.a. *Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis.* Pediatrics 2010; 125(2): e438-41.
- ¹¹³ Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, Crawford NW, Buttery JP, Lyon M, e.a. *Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with*



- gastroenteritis following routine vaccination*. J Infect Dis 2012; 206(3): 377-83.
- ¹¹⁴ Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. *Safety of rotavirus vaccine in the NICU*. Pediatrics 2014; 133(6): e1555-60.
- ¹¹⁵ Martcheva M, Bolker BM, Holt RD. *Vaccine-induced pathogen strain replacement: what are the mechanisms?* J R Soc Interface 2008; 5(18): 3-13.
- ¹¹⁶ Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, Gentsch JR, e.a. *United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(1 Suppl): S42-7.
- ¹¹⁷ Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. *Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix(R) and RotaTeq(R), into the National Immunization Program of Australia*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(1 Suppl): S48-53.
- ¹¹⁸ EuroRotanet. *EuroRotanet: Annual report 2015*. 2016.
- ¹¹⁹ Petriccioni J, Sheets R, Griffiths E, Knezevic I. *Adventitious agents in viral vaccines: lessons learned from 4 case studies*. Biologicals 2014; 42(5): 223-36.
- ¹²⁰ WHO. *Porcine circoviruses and rotavirus vaccines*. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/Jun_2010/en/. Geraadpleegd: 21 juni 2017.
- ¹²¹ McClenahan SD, Krause PR, Uhlenhaut C. *Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines*. Vaccine 2011; 29(29-30): 4745-53.
- ¹²² European Medicines Agency. *European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Rotarix; Porcine circovirus type 1 in the oral vaccine poses no risk to public health*. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/07/news_detail_001059.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Geraadpleegd: 21 juni 2017.
- ¹²³ FDA. *Update on rotavirus vaccines*. <https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm205585.htm>. Geraadpleegd: 31 augustus 2017.
- ¹²⁴ Clark A, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds WJ, Sanderson C. *Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England*. Vaccine 2014; 32(29): 3604-10.
- ¹²⁵ Desai R, Cortese MM, Meltzer MI, Shankar M, Tate JE, Yen C, e.a. *Potential intussusception risk versus benefits of rotavirus vaccination in the United States*. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(1): 1-7.
- ¹²⁶ Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, e.a. *The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe*. Vaccine 2009; 27(44): 6121-8.
- ¹²⁷ Jit M, Mangen MJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H, e.a. *An update to "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe"*. Vaccine 2010; 28(47): 7457-9.
- ¹²⁸ Rozenbaum MH, Mangen MJ, Giaquinto C, Wilschut JC, Hak E,



- Postma MJ, e.a. *Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model*. BMC Public Health 2011; 11: 462.
- ¹²⁹ Tu HA, Rozenbaum MH, de Boer PT, Noort AC, Postma MJ. *An update of "Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: the results of a Consensus Rotavirus Vaccine model"*. BMC Infect Dis 2013; 13: 54.
- ¹³⁰ Zomer TP, van Duynhoven YT, Mangen MJ, van der Maas NA, Vennema H, Boot H, e.a. *Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands*. Vaccine 2008; 26(29-30): 3757-64.
- ¹³¹ Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker*. Gezondheidsraad, 2008. publicatienr. 2008/08.
- ¹³² RIVM. *Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2016*. 2017.
- ¹³³ Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vecsei A, e.a. *Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria*. Vaccine 2013; 31(24): 2686-91.
- ¹³⁴ Haut Conseil de la santé publique. *Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations*. 2013.
- ¹³⁵ Haut Conseil de la santé publique. *Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus*. 2015.
- ¹³⁶ Kamdem AF, ea. *Épidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de 1 an. Résultats préliminaires de l'étude Epistudy*. Sante publique France: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-10-11-2012/Version-francaise/Epidemiologie-de-l-invagination-intestinale-aigue-chez-l-enfant-de-moins-de-1-an.-Resultats-preliminaires-de-l-etude-Epistudy>. Geraadpleegd: 31 augustus 2017
- ¹³⁷ Immunise Australia Programme. *Rotavirus vaccine and intussusception information for Parents and Guardians*. <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/ITO136-cnt>. Geraadpleegd: 1 augustus 2017.
- ¹³⁸ Kirkwood CD, Ma LF, Carey ME, Steele AD. *The rotavirus vaccine development pipeline*. Vaccine 2017.
- ¹³⁹ Bines JE, Danchin M, Jackson P, Handley A, Watts E, Lee KJ, e.a. *Safety and immunogenicity of RV3-BB human neonatal rotavirus vaccine administered at birth or in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Infect Dis 2015; 15(12): 1389-97.
- ¹⁴⁰ Tamminen K, Lappalainen S, Huhti L, Vesikari T, Blazevic V. *Trivalent combination vaccine induces broad heterologous immune responses to norovirus and rotavirus in mice*. PLoS One 2013; 8(7): e70409.
- ¹⁴¹ College voor Zorgverzekeringen. *Van preventie verzekerd*. Diemen, 2007.
- ¹⁴² Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimprel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, e.a. *Intussusception among young children in Europe*. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(1 Suppl): S22-9.
- ¹⁴³ Fischer TK, Bihrmann K, Perch M, Koch A, Wohlfahrt J, Kare M, e.a.



Intussusception in early childhood: a cohort study of 1.7 million children. Pediatrics 2004; 114(3): 782-5.

- ¹⁴⁴ Trotta F, da Cas R, Bella A, Santuccio C, Salmaso S. *Intussusception hospitalizations incidence in the pediatric population in Italy: a nationwide cross-sectional study.* Ital J Pediatr 2016; 42(1): 89.
- ¹⁴⁵ Costantino C, Restivo V, Cuccia M, Furnari R, Amodio E, Vitale F. *Analysis of hospitalizations due to intussusception in Sicily in the pre-rotavirus vaccination era (2003-2012).* Ital J Pediatr 2015; 41: 52.
- ¹⁴⁶ Palupi-Baroto R, Lee KJ, Carlin JB, Bines JE. *Intussusception in Australia: epidemiology prior to the introduction of rotavirus vaccine.* Aust N Z J Public Health 2015; 39(1): 11-4.



bijlagen



A Beoordelingskader

De verwachte of vereiste overheidsbemoeienis neemt toe naarmate vaccinatie een duidelijker volksgezondheids- of maatschappelijk belang dient. De overheidsbemoeienis bij vaccinatie is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste heeft de overheid de taak om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen. Ten tweede streeft ze naar een rechtvaardige verdeling van zorg. In tabel C.1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.⁴ De tabelindeling in kolommen van links naar rechts met individueel, collectief en publiek belang heeft een duidelijke basis in het niveau van overheidsbemoeienis, maar kent geen harde grenzen. Essentieel is dan ook de constatering dat het spectrum een continuüm vormt. In de tabel wordt in de kolommen onbedoeld grote nadruk gelegd op de financiering van vaccinatie. Overheidssteun ligt bij vaccinatie binnen het individuele domein niet direct voor de hand, terwijl het RVP compleet wordt gefinancierd door de overheid. Daartussen zijn er in principe meer financieringsmogelijkheden (waaronder de rijksbegroting, (aanvullende) zorgverzekering of een eigen bijdrage) te overwegen. De term collectieve

financiering in de middelste kolom moet niet worden uitgelegd als ‘de zorgverzekering’. Daarvan kan sprake zijn als vaccinatie door het Zorginstituut kan worden uitgelegd als ‘geïndiceerde preventie’.¹⁴¹

Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

De bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven is des te nadrukkelijker een taak van de overheid naarmate, door het besmettelijke karakter van een infectie, het maatschappelijk leven meer kan belemmeren of zelfs ontwrichten en naarmate individuen zelf minder in staat zijn om zich te beschermen. Dit geldt in het bijzonder bij infectieziekten en vooral wanneer het gevaar van besmetting dreigt. Een infectieziekte kan de gezondheid van individuen ondermijnen die op hun beurt onbedoeld de gezondheid van anderen kunnen schaden. Als een gevaarlijk micro-organisme zich snel verspreidt in een gemeenschap, kunnen ziektelast en angst voor besmetting het maatschappelijk leven verlammen. De commissie spreekt van een publiek belang als dit aan de orde is. De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (tabel C.2).⁴



Tabel C.1. Het spectrum van vaccinatiezorg en gerelateerde taken van de overheid

	Individuele gezondheidszorg		Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke programma's
Motivering van verheidsbetrokkenheid	Beschikbaar maken van vaccins voor de bescherming van individuen	Bevorderen van gelijke bereikbaarheid van essentiële zorg	Bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten
Overheidstaken in betreffende deel van de vaccinatiezorg	<ul style="list-style-type: none"> • Toelating vaccins tot de markt • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Bewaking potentiële schadelijkheid (bijwerkingenregistratie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Besluit over uitvoering en financiering: opname in collectief pakket, al dan niet programmatisch, financiering via Zorgverzekeringswet of rijksbegroting, eigen bijdrage • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Monitoring of het beoogde effect (gelijke toegang, in geselecteerde gevallen ook effectiviteit) bereikt wordt; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau 	<ul style="list-style-type: none"> • Besluit over uitvoering en financiering: inhoud van het programmatische aanbod, praktische organisatie, financiering via rijksbegroting • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Monitoring of de beoogde effecten (hoge vaccinatiegraad/ groepsimmunitet, effectiviteit) bereikt worden; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau
Beoordelingskader	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordeling kwaliteit, werkzaamheid en potentiële schadelijkheid door geneesmiddelenautoriteiten • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor collectieve financiering • Overwegingen voor een programmatische uitvoering: urgentie, effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma • Standpunten van WHO en andere internationale organisaties voor publieke gezondheid • Internationale context • Richtlijnen voor medisch handelen
Voorbeelden	<ul style="list-style-type: none"> • Reizigersvaccinatie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatie van personen met een omschreven aandoening waardoor zij een hogere kans lopen op infectie of complicatie, tegen hepatitis A, hepatitis B, pneumokokkenziekte en rabiës • Programmatische vaccinatie voor kwetsbare groepen, bijv.: <ul style="list-style-type: none"> • Ouderen en medische risicogroepen tegen seizoensgriep • Bepaalde patiëntengroepen tegen Q-koorts 	<ul style="list-style-type: none"> • Rijksvaccinatieprogramma • BCG-vaccinatie van kinderen van ouder(s) uit risicolanden • Vaccinatie tegen hepatitis B van personen uit risicogroepen (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers) • Vaccinatie bij volksgezondheids crisis, zoals grieppandemie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van derden)



Tabel C.2. Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

Ernst en omvang van de ziektelast	
1.	De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking: <ul style="list-style-type: none"> • de infectieziekte is ernstig voor individuen, en • de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.
Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie	
2.	De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking: <ul style="list-style-type: none"> • het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen; • de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
3.	Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.
Aanvaardbaarheid van de vaccinatie	
4.	De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
5.	De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
Doelmatigheid van de vaccinatie	
6.	De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.
Prioritering van de vaccinatie	
7.	Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

De criteria van tabel C.2 bieden in principe een hiërarchisch kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Het is echter vrijwel nooit zo zwart-wit en de oordelen zijn altijd gekwalificeerd. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een gewogen uitspraak gedaan kan worden over de sterke en zwakke punten van vaccinatie. Het wordt nog complexer als er meerdere vaccinatieopties te overwegen zijn met elk hun sterke en zwakke punten.

Wanneer is met vaccinatie een collectief belang gemoeid?

Bij de bepaling van een collectief belang moet de vaccinatie kunnen worden aangemerkt als *essentiële* zorg. Daarbij is belangrijk dat die groepen beschermd worden voor wie bescherming het meest urgent is. Dan kan het de verantwoordelijkheid van de overheid zijn om gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van vaccinatie te bevorderen (met vaak ook een vorm van collectieve financiering). Bij beoordeling van de vraag of met een vaccinatie een collectief belang gemoeid is, hanteert de Gezondheidsraad de criteria van tabel C.3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel C.2). In het Gezondheidsraad-advies 'Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie' uit 2013 wordt dit minder uitgebreide beoordelingskader en het onderscheid tussen een publiek en collectief programma besproken.

Tabel C.3. Criteria om een vaccinatie als essentiële zorg aan te kunnen merken^a

Ernst en omvang van de ziektelast	
1.	De (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast.
Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie	
2.	De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.
3.	Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst.
Doelmatigheid van de vaccinatie	
6.	De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

^a De nummering van de criteria is overeenkomstig met de nummering van de criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma (tabel C.2).



B Informatie over invaginaties

Wat is invaginatie?

Een invaginatie houdt in dat twee delen van de darm als een telescoop in elkaar schuiven. Als gevolg hiervan raakt de darmassage geblokkeerd en kan de bloedtoevoer van de darm verstoord raken. Als de afwijking niet tijdig wordt hersteld, kan een deel van de darm door zuurstofgebrek afsterven. In dat geval is verwijdering van een deel van de darm (resectie) nodig, anders leidt perforatie van de darm en ontsteking van het buikvlies uiteindelijk tot de dood. De oorzaak van invaginatie is meestal onbekend. Bij jonge kinderen is de meest voorkomende plaats voor een invaginatie de overgang van de dunne darm naar de dikke darm (ileum-cecum). Het ziektebeeld omvat drie kenmerkende symptomen veroorzaakt door de blokkade van de darm, die echter niet altijd tegelijk voorkomen. Eerst ontstaan pijnlijke krampen, vervolgens kan braken optreden en tot slot kan de weinige ontlasting die nog komt er bloederig uitzien.¹⁴²

Hoe vaak komt invaginatie voor?

Invaginatie is een zeldzame aandoening. De incidentie is het hoogst bij kinderen onder de 1 jaar, waarbij de piek bij 5 à 6 maanden ligt.^{87,142} De incidentie verschilt per land en zelfs per regio en kan bovendien veranderen over de tijd.^{87,143,144} De incidentie in Nederland is berekend met behulp van twee datasets uit de periode 2008-2012.^{1,5} Daaruit blijkt voor kinderen jonger dan 1 jaar een incidentie van 28 en van 35 per 100.000 per jaar.^{1,5} Onder kinderen jonger dan 3 maanden is de incidentie lager: 7-18 gevallen per 100.000 kinderen per jaar, en onder kinderen van 3-5 maanden hoger, 42-74 gevallen per 100.000 kinderen per jaar.¹ Er zou sprake kunnen zijn van onvolledige rapportage, waardoor de incidentie in werkelijkheid enigszins afwijkt.¹ Er zijn geen aanwijzingen dat de incidentie van invaginatie bij risicogroepen afwijkt. Omdat de aandoening zeldzaam is, is dat ook moeilijker te achterhalen.

Hoe wordt invaginatie behandeld?

Sommige gediagnosticeerde invaginaties herstellen spontaan. In de meerderheid van de gevallen wordt een invaginatie onder geleide van radiologie behandeld met een klysma met lucht, barium, of een zoutoplossing.⁸⁷ Wanneer dit niet meer mogelijk is of niet werkt wordt operatief (laparoscopisch) ingegrepen, waarbij de invaginatie van de darm handmatig wordt teruggeduwd.^{87,142} Als de darm al sterk is beschadigd, is operatie met resectie (verwijdering van een deel) van de darm nodig. Aan een resectie kunnen kinderen als restverschijnsel chronische buikpijn overhouden. Er zijn geen Nederlandse data over hoe vaak de verschillende behandelingen worden uitgevoerd. Uit twee recente onderzoeken uitgevoerd met data uit Sicilië en Australië blijkt dat het aantal gevallen waarin resectie nodig is bij kinderen jonger dan 1 jaar oud iets minder is dan 5%.^{145,146}

Hoe vaak komt sterfte door invaginatie voor?

Sterfte aan invaginatie komt in geïndustrialiseerde samenlevingen niet vaak voor, omdat meestal tijdig medisch wordt ingegrepen.^{87,142} Er zijn geen Nederlandse cijfers beschikbaar. Uit cijfers voor de WHO regio Europa (negen studies uit zeven landen verschenen tussen 2002-2012) blijkt een case-fatality rate van 0,1% (2.588 gevallen, 3 sterfgevallen) onder kinderen onder de 1 jaar die in het ziekenhuis werden opgenomen met een invaginatie.⁸⁷ Dat komt overeen met 0,75 sterfgevallen per miljoen kinderen. Een review van publicaties over invaginatie in Europese landen verschenen tussen 1995-2005 (zes studies, vijf landen) concludeert eveneens dat minder dan 1% van de invaginaties leidt tot sterfte.¹⁴²



C Tabellen nut-risicoverhouding en kosteneffectiviteit

Tabel 2. Nut-risico verhouding

Vaccinatie	Risicogroepen	Risicogroepen		Algemeen (incl. risicogroepen)					
	Parameter	Absoluut	Kans 1 op	Absoluut	Kans 1 op	Absoluut	Kans 1 op	Absoluut	Kans 1 op
Geen		2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016
	Rota opname	725	399	20	35	4.707	2.589	39	67
	Rota Sterfte	6,5	5,5	2.223	2.493	6,5	5,5	28.102	31.162
	Invaginatie incidentie	5,0		2.857		63,9		2.857	
	Invaginatie resectie	0,3	57.143			3,2		57.143	
	Invaginatie sterfte	0,0	2.857.142			0,1		2.857.142	
Algemeen	VE	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016
	Rota opname	203	102	72	135	1.318	659	135	261
	Rota Sterfte	0,4	0,3	36.121	45.704	0,4	0,3	456.656	571.291
	Invaginatie incidentie	5,3		2.703		67,6		2.703	
	Invaginatie resectie	0,3		54.054		3,4		54.054	
	Invaginatie sterfte	0,0		2.702.703		0,1		2.702.703	
voorkomen	Rota opname	522	297			3.389	1.930		
	Rota Sterfte	6,1	5,2			6,1	5,2		
veroorzaakt	Invaginatie incidentie	0,3				3,7			
	Invaginatie resectie	0,0				0,2			
	Invaginatie sterfte	0,0				0,0			
Alleen risicogroepen		2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016
	Rota opname	279	145	52	95	4.261	2.208	43	78
	Rota Sterfte	0,7	0,6	20.641	22.852	0,7	0,6	260.946	285.646
	Invaginatie incidentie	5,3		2.703		64,2		2.845	
	Invaginatie resectie	0,3		54.054		3,2		56.904	
	Invaginatie sterfte	0,0		2.702.703		0,1		2.845.202	
voorkomen	Rota opname	446	254			446	254		
	Rota Sterfte	5,8	4,9			5,8	4,9		
veroorzaakt	Invaginatie incidentie	0,3					0,3		
	Invaginatie resectie	0,0					0,0		
	Invaginatie sterfte	0,0					0,0		



Tabel 3. vergelijking algemene vaccinatie ten opzichte van vaccinatie risicogroep

		Risicogroepen		Algemeen (incl. risicogroepen)	
		2006-2010	2013-2016	2006-2010	2013-2016
extra voorkomen	Rota opname	76 (15%)	43 (11%)	2.943 (87%)	1.676 (65%)
	Rota Sterfte	0,3 (4,6%)	0,3 (5,5%)	0,3 (4,6%)	0,3 (5,5%)
extra veroorzaakt	Invaginatie incidentie	0		3,4	
	Invaginatie resectie	0		0,2	
	Invaginatie sterfte	0		0	

Toelichting bij Tabel 2 en 3

De cijfers over de ziektelast door rotavirus zijn berekend voor kinderen tot 5 jaar, de cijfers over invaginatie zijn berekend voor kinderen tot 1 jaar.

De commissie heeft gebruikt gemaakt van de data van Bruijning-Verhagen e.a. voor cijfers over de ziektelast en het verwachte effect van vaccinatie.^{33,34} Daarnaast heeft de commissie weergegeven hoe de cijfers eruit zouden zien aangepast aan het recent veranderde epidemiologisch patroon van rotavirus in de periode 2013-2016. (Bruijning-Verhagen persoonlijke communicatie)

De waardes voor ziekenhuisopnames omvatten zowel community-acquired infecties als noscomiale infecties. Er is rekening gehouden met enige mate van groepsbescherming. Met betrekking tot rotavirus zijn de volgende aannames gedaan:³³

- De populatiegrootte in de periode 2006-2010 was 913.310 kinderen jonger dan 5 jaar waarvan 8% of 72.240 kinderen tot risicogroepen behoren. De populatiegrootte in de periode 2013-2016 was 856.935

kinderen jonger dan 5 jaar, waarvan 8% of 68.555 kinderen tot risicogroepen behoren.

- Beide beschikbare vaccins zijn even effectief.
- De effectiviteit van vaccinatie is gelijk bij de algemene populatie en de risicogroepen.
- Sterfte door rotavirus komt bij gezonde kinderen incidenteel voor, maar is heel zeldzaam en daarom niet betrouwbaar te kwantificeren. Er is daarom geen rekening gehouden met incidentele sterfgevallen buiten de risicogroepen om.

Met betrekking tot de kans op een invaginatie zijn de volgende aannames gedaan (zie hoofdstuk 4):

- De achtergrondincidentie is 35 per 100.000 kinderen jonger dan 1 jaar.
- Er zijn 2 extra invaginaties per 100.000 gevaccineerde kinderen
- De populatiegrootte uit de periode 2006-2010 is aangehouden (182.662 kinderen jonger dan 1 jaar)
- De incidentie is gelijk bij de algemene populatie en de risicogroepen
- Alle kinderen in het geboortecohort worden gevaccineerd
- In 5% van de gevallen is resectie van de darm nodig. Dit cijfer is afgeleid uit Italiaanse en Australische data. De commissie vindt het aannemelijk dat de kans op een resectie in Nederland in ieder geval niet groter is.
- Sterfte door een invaginatie komt incidenteel voor, maar is zeldzaam en daarom niet betrouwbaar te kwantificeren. Volgens een review van internationale data voor Europese landen zou een invaginatie in 0,12%



van de gevallen fataal aflopen.⁸⁷ De kans om te overlijden verschilt echter sterk tussen de landen waarover gegevens beschikbaar waren. Dat hangt mogelijk samen met verschillen in de zorgverlening en wellicht ook in geografie. De commissie vindt het aannemelijk dat de kans om in Nederland aan een invaginatie in ieder geval niet groter is

dan het voor Europese landen gezamenlijk gerapporteerde cijfer. De sterfte door invaginaties is niet nauwkeurig vast te stellen, maar is toch in de tabel opgenomen om het verschil met sterfte door rotavirus weer te geven.

Tabel 4. Kosteneffectiviteitsstudies

Auteur en publicatiejaar	ICER vanuit maatschappelijk perspectief	vaccinprijs per kind	Maximale vaccinprijs per kind voor ICER €20.000/ QALY	voorkomen ziekte-episodes	voorkomen opnames (CA en N)	voorkomen sterfte
Zomer e.a. 2008 ¹³⁰	€119.000/DALY	€153	€46	34.000	2.150	2,5
Goossens e.a. 2008 ⁴⁰	€21.900/QALY	€90	-	58.388	3.748	2
Mangen e.a. 2010 ⁴¹	€49.000/DALY €49.000/QALY ^a	€90	-	43.000	2.900	3
Jit e.a. 2010 ^{126,127}	Gezondheidszorg perspectief €88.000/QALY	€90	€28	-	-	-
Rozenbaum e.a. 2011 ¹²⁸	€46.700/QALY	€75	€58	34.214	2.779	0,48
Tu e.a. 2013 ¹²⁹	€15.600/QALY	€75	€78	-	4.607	
Bruijning-Verhagen e.a. 2013 ³³	€21.200/QALY	€75	€60	-	3.500	6,1
Bruijning-Verhagen e.a. 2013 ³³ risicogroep	kostenbesparend	€100	-	-	500	5,8
Bruijning-Verhagen persoonlijke communicatie	€43.060/QALY	€75	€48	35.287	2003	5,2
Bruijning-Verhagen persoonlijke communicatie risicogroep	kostenbesparend	€135	-	-	395	4,9

^a Een DALY (Disability-adjusted Life Year) is een maat voor verloren gezondheid, terwijl een QALY een maat voor gewonnen gezondheid is. De kosteneffectiviteitsverhoudingen uitgedrukt in QALY's en DALY's komen niet altijd overeen, maar in deze analyse wel.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen rotavirus. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017;
publicatienr. 2017/16.

Auteursrecht voorbehouden

