

Vaccinatie tegen gordelroos

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2019/12, Den Haag, 15 juli 2019

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Vaccinatie met ZVL	20
01 Inleiding	6	4.1 ZVL	21
1.1 Adviesaanvraag	7	4.2 Nieuwe data over effectiviteit ZVL	21
1.2 Werkwijze	7	4.3 Nieuwe data over vaccinatie van immuungecompromitteerden	22
1.3 Leeswijzer	7	05 Doelmatigheid van vaccinatie met RZV	23
02 Ziektebelasting	9	06 Advies	26
2.1 Ziektebeeld, diagnose en behandeling	10	6.1 Vaccinatie tegen gordelroos op 60-jarige leeftijd	27
2.2 Epidemiologie	11	6.2 Bescherming van alle ouderen	27
03 Vaccinatie met RZV	14	6.3 Vaccinatie tegen gordelroos heeft collectief belang	28
3.1 RZV	15	6.4 immuungecompromitteerden onder de 60 jaar	28
3.2 Werkzaamheid van RZV	15	6.5 Acceptatie en implementatie	28
3.3 Effectiviteit van RZV	17	Literatuur	30
3.4 Veiligheid van RZV	17	Bijlage	37
3.5 Aanvaardbaarheid van vaccinatie met RZV	19	A beoordelingskader	38



samenvatting

In 2016 heeft de Gezondheidsraad negatief geadviseerd over vaccinatie van ouderen tegen gordelroos, vanwege de beperkte bescherming die het destijds enige beschikbare vaccin bood (Zostavax®, Zoster Vaccine Live, ZVL). Inmiddels is er een nieuw vaccin op de markt: Shingrix® (Recombinant Zoster Vaccine, RZV). Daarom heeft de staatssecretaris van VWS de Gezondheidsraad verzocht opnieuw te adviseren over vaccinatie. De Commissie Vaccinaties van de raad heeft dit advies opgesteld.

Ziekte last voldoende aanleiding voor vaccinatie

Gordelroos komt vooral onder ouderen voor en heeft als ernstige complicatie dat langdurige zenuwpijn kan optreden (postherpetische neuralgie, PHN). Vooral de ziekte last veroorzaakt door PHN vindt de commissie aanleiding om vaccinatie tegen gordelroos te overwegen. Jaarlijks bezoeken circa 88.000 mensen de

huisarts vanwege een gordelroosepisode. In ongeveer 5% van de gevallen is sprake van pijn die langer dan drie maanden aanhoudt. De kans op langdurige pijn neemt toe met de leeftijd. Jaarlijks veroorzaakt gordelroos ongeveer 500 ziekenhuisopnames. Hoeveel mensen er jaarlijks aan gordelroos overlijden is moeilijk precies te zeggen, omdat het vaak gaat om patiënten met meerdere aandoeningen tegelijk. Geschat wordt dat er jaarlijks ongeveer 20 sterfgevallen door gordelroos zijn.

Werkzaamheid en veiligheid RZV goed

Het nieuwe vaccin RZV heeft een hoge werkzaamheid: het voorkomt in klinische studies bij volwassenen van 50 jaar en ouder rond de 90% van de gordelroos- en PHN-gevallen, ongeacht de leeftijd waarop vaccinatie plaatsvindt. De bescherming neemt de eerste vier jaar na vaccinatie slechts langzaam af. Omdat het vaccin nog maar kort beschikbaar is, zijn er nog geen

gegevens over hoe goed het werkt op langere termijn en buiten het kader van klinisch onderzoek (effectiviteit). Gezien de hoge werkzaamheid is de verwachting dat de effectiviteit voldoende hoog zal zijn en ook op langere termijn voldoende hoog zal blijven.

RZV is veilig. Wel komen er veel tijdelijke bijwerkingen voor, zoals spierpijn en pijn op de plek van de injectie. Deze kunnen hinder veroorzaken, maar duren niet langer dan drie dagen. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam. De commissie oordeelt dan ook dat het nut van vaccinatie tegen gordelroos (gezondheidswinst) opweegt tegen de risico's (bijwerkingen).

Mensen met een verminderd functionerend immuunsysteem waren van deelname aan het onderzoek naar de werkzaamheid uitgesloten. Op grond van de samenstelling van het vaccin en van de eerste resultaten van klinische studies bij specifieke groepen patiënten, is er geen reden om aan te nemen dat het vaccin niet veilig zou zijn voor deze groep.



Nieuwe gegevens over ZVL leiden niet tot nieuwe conclusies

In 2016 oordeelde de commissie dat de werkzaamheid van ZVL onvoldoende was om vaccinatie van ouderen aan te bevelen. De beschermingsduur was te kort. Bovendien was ZVL niet veilig voor mensen met een verminderd functionerend immuunsysteem, omdat het een levend verzwakt vaccin is. Inmiddels zijn er nieuwe onderzoeken gepubliceerd over vaccinatie met ZVL in landen waar ouderen wel dit vaccin aangeboden krijgen. Deze laten zien dat de effectiviteit van het vaccin tegen gordelroos daalt van 60 tot 70% in het eerste jaar na vaccinatie tot 20 tot 30% na zeven of acht jaar. De effectiviteit tegen PHN ligt na acht jaar mogelijk nog rond de 45% volgens een studie. Deze resultaten zijn echter onzeker vanwege grote uitval in de onderzoeksgroep, wat de kans op vertekening vergroot. Ook nieuw onderzoek naar de veiligheid van het vaccin voor mensen met een verminderd functionerend immuunsysteem leidt niet tot een andere conclusie dan in 2016: voor hen is het vaccin niet geschikt.

Vaccinatie met RZV alleen doelmatig bij lagere prijs

De kosteneffectiviteit van vaccinatie met het nieuwe vaccin RZV is met de huidige prijs van het vaccin ongunstig. De kosteneffectiviteitsratio ligt rond de €42.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY). Dat is aanzienlijk hoger dan de referentiewaarde van €20.000 per QALY die vaak wordt aangehouden voor preventieve interventies.

Advies

De commissie adviseert in beginsel positief over het vaccineren van ouderen tegen gordelroos met het nieuwe vaccin RZV. Hiermee is een collectief belang gemoeid, omdat het belangrijke bescherming biedt tegen een ziekte die veel pijn kan veroorzaken. De ziektelast van gordelroos geeft weliswaar aanleiding om te vaccineren, maar is relatief laag vergeleken met die van andere ziektes zoals pneumokokken en influenza en veroorzaakt slechts zelden sterfte of blijvende restverschijnselen. De commissie vindt het daarom van belang dat de kosteneffectiviteit

van vaccinatie de vaak gehanteerde referentiewaarde van €20.000 per QALY niet overschrijdt. Om dat doel te bereiken zou de prijs van het vaccin aanzienlijk moeten dalen.

Als wordt overgegaan tot vaccinatie beveelt de commissie aan extra aandacht te besteden aan de voorlichting aan ouderen, met name over de kortdurende maar hinderlijke bijwerkingen die zij kunnen verwachten en over het feit dat er twee doses vaccin nodig zijn voor een goede bescherming.

De commissie beveelt aan op de leeftijd van 60 jaar te vaccineren, omdat dat de meeste gezondheidswinst oplevert en het meest doelmatig is vergeleken met vaccineren op andere leeftijden. Om te bereiken dat alle ouderen beschermd worden tegen de gevolgen van gordelroos, adviseert zij ook mensen die bij invoering van vaccinatie ouder dan 60 jaar zijn de mogelijkheid te bieden zich te laten vaccineren. De commissie realiseert zich dat de invoering van een dergelijk vaccinatiepro-



programma organisatorisch ingewikkeld is. Zij beveelt aan om bij te houden wat de opkomst is en hoeveel mensen de volledige serie van twee vaccinaties halen om te bepalen of de implementatie goed verloopt. Ook beveelt zij aan het wetenschappelijke onderzoek naar RZV te volgen om te bezien of de resultaten aanleiding geven het programma aan te passen, bijvoorbeeld door de leeftijd voor vaccinatie te verlagen.



01 inleiding



Gordelroos (Herpes Zoster, HZ) is een lokale opleving van het varicella-zostervirus dat waterpokken veroorzaakt. Na een episode van waterpokken blijft het virus achter in bepaalde geïnfecteerde zenuwknoop-punten. Gordelroos komt vooral voor bij oudere volwassenen en mensen met een verzwakt immuunsysteem. De meest voorkomende complicatie is ernstige zenuwpijn (postherpetische neuralgie, PHN) die maanden kan aanhouden. Soms houdt PHN jaren aan en in zeldzame gevallen levenslang. In 2016 heeft de Gezondheidsraad negatief geadviseerd over vaccinatie tegen gordelroos, vanwege de beperkte werkzaamheid en beschermingsduur van het destijds enige beschikbare vaccin Zostavax® (Zoster Vaccine Live, ZVL).¹ Omdat ZVL een levend verzwakt vaccin is, zouden mensen met een immunodeficiëntie of wiens immuunsysteem met medicatie onderdrukt wordt bovendien uitgesloten moeten worden van vaccinatie, terwijl deze groep juist extra risico loopt op gordelroos en complicaties zoals PHN.

1.1 Adviesaanvraag

In 2018 is een nieuw vaccin, Shingrix® (Recombinant Zoster Vaccine, RZV) geregistreerd voor de Europese markt.² Dit was aanleiding voor de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de Gezondheidsraad opnieuw te vragen advies uit te brengen over vaccinatie tegen gordelroos. De staatssecretaris verzoekt de raad om hierbij aandacht te besteden aan de recente ervaringen en ontwikkelingen in het buitenland.

Dit advies is opgesteld door de Commissie Vaccinaties en op 15 juli door de voorzitter van de Gezondheidsraad [aangeboden](#) aan de staatssecretaris van VWS. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. De [adviesaanvraag](#) van de staatssecretaris staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.2 Werkwijze

De commissie heeft de wetenschappelijke gegevens over het nieuwe vaccin RZV beoordeeld. Ook bestudeerde de commissie het onderzoek over ZVL dat is gepubliceerd na het opstellen van het vorige advies, alsmede nieuwe data over de ziektelast door gordelroos in Nederland. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft voor de commissie een overzichtsdokument opgesteld met daarin een samenvatting van de belangrijkste wetenschappelijke literatuur die tot eind 2018 verschenen is.³ De commissie heeft geen specifieke data over gordelroos in 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. Dit bleek niet het geval te zijn.

1.3 Leeswijzer

De commissie gaat in hoofdstuk 2 in op de ziektelast van gordelroos. Vervolgens beoordeelt zij in hoofdstuk 3 de werkzaamheid, veiligheid en aanvaardbaarheid van vaccinatie met RZV. In hoofdstuk 4 bespreekt de commissie nieuwe gegevens over de effectiviteit en veiligheid van ZVL.



De doelmatigheid van vaccinatie met RZV komt aan de orde in hoofdstuk 5, waarna de commissie in hoofdstuk 6 haar advies formuleert.

kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen, als essentiële zorg kan worden aangemerkt, of individuele zorg is (voor eigen rekening).^{4,5} 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 volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoedening aangewezen is, 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. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. 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.



02 ziekte­last



Jaarlijks bezoeken circa 88.000 mensen de huisarts vanwege een gordelroosepisode. Het gaat vooral om oudere volwassenen. In ongeveer 5% van de gevallen is sprake van pijn die langer dan drie maanden aanhoudt. Jaarlijks veroorzaakt gordelroos ongeveer 500 ziekenhuisopnames en mogelijk 20 sterfgevallen. Voor de commissie geeft vooral de ziektebelasting onder oudere volwassenen als gevolg van PHN aanleiding om vaccinatie te overwegen.

2.1 Ziektebeeld, diagnose en behandeling

Vrijwel alle kinderen in Nederland maken een infectie door met het waterpokkenvirus (varicellazostervirus, VZV).⁶ Na deze primaire infectie wordt het virus niet volledig geklaard, maar blijft het latent (slapend) achter in bepaalde zenuwknoppunten (sensorische ganglia).⁷ Opleving van het virus wordt meestal voorkomen door het immuunsysteem; waarschijnlijk is T-cel gemedieerde immuniteit hiervoor het belangrijkste. Bij onvoldoende weerstand kan het virus opleven en ontstaat een secundaire infectie: gordelroos. Vanaf de leeftijd van ongeveer vijftig jaar neemt de werking van het immuunsysteem af (*immunosenescentie*) en neemt de kans op gordelroos toe.^{7,8} Mensen die om een andere reden een gebrekkige of met medicatie onderdrukte (cellulaire) immunerespons hebben (immuun-gecompromitteerden) hebben een sterk verhoogde kans op gordelroos.⁹ Het gaat dan bijvoorbeeld om patiënten met bepaalde vormen van kanker of een hiv-infectie, die immuun-gecompromitteerde aandoeningen hebben of die

medicatie gebruiken die de afweer onderdrukt (zoals patiënten die een transplantatie hebben ondergaan).⁹

De symptomen van gordelroos zijn gelocaliseerd in het gebied dat door een aangedaan ganglion van zenuwwerking wordt voorzien, meestal in de huid aan de zijkant van de romp, op de armen of in het gezicht.^{7,10} Na een aanvankelijk jeukende, tintelende, branderige en/of pijnlijke sensatie ontstaan blaasjes, die na tien tot veertien dagen opdrogen.¹⁰ Dit kan gepaard gaan met ernstige pijn die veroorzaakt wordt door aantasting van het lokale zenuwweefsel. Deze pijn kan maanden, soms jaren en in zeldzame gevallen zelfs levenslang aanhouden. Wanneer de pijn meer dan een tot zes maanden na het ontstaan van de blaasjes aanhoudt spreekt men in de wetenschappelijke literatuur van postherpetische neuralgie (PHN). Soms treden bacteriële superinfecties van de aangedane huid op. In zeldzame gevallen is sprake van een opleving van VZV in andere delen van het lichaam, waardoor ernstige complicaties kunnen ontstaan, zoals bijvoorbeeld hersen- of hersenvliesontsteking (encephalitis of meningitis), blijvende aantasting van het gezichtsvermogen en aantasting van organen. Dit komt vooral voor bij immuun-gecompromitteerde patiënten. In zeldzame gevallen kan gordelroos leiden tot overlijden.

De diagnose van gordelroos wordt doorgaans gesteld op grond van klinische symptomen. De aanwezigheid van het virus kan indien nodig (bijvoorbeeld voor onderzoek) bevestigd worden door middel van een



PCR (*polymerase chain reaction*) waarmee kan worden bepaald of er viraal DNA in het vocht van blaasjes, speeksel of hersenvocht zit.^{8,11}

Gordelroos is moeilijk te behandelen. Het effect van antivirale middelen op PHN is twijfelachtig en zij moeten kort na het ontstaan van symptomen worden toegediend.¹² Wanneer sprake is van PHN worden vaak pijnstillers voorgeschreven, maar deze hebben slechts een beperkt effect.^{7,13} Ook de andere hierboven beschreven complicaties zijn moeilijk behandelbaar.

2.2 Epidemiologie

De kans om eens in het leven gordelroos te krijgen wordt geschat op ongeveer 25%. Van de mensen die de leeftijd van 85 jaar bereiken, zal ongeveer 50% gordelroos hebben doorgemaakt.¹⁴ Het is mogelijk om vaker dan een keer een gordelroosepisode mee te maken, de kans hierop is echter klein. Alleen mensen die geen primaire infectie met VZV hebben doorgemaakt, voor het grootste deel jonge kinderen, kunnen een primaire besmetting (waterpokken) oplopen als gevolg van contact met vocht uit de blaasjes. Omdat deze blaasjes bij gordelroos lokaal en bij oudere volwassenen voorkomen, is er weinig sprake van transmissie. Kinderen hebben de meeste kans om een primaire varicellazosterinfectie op te lopen via andere kinderen.

2.2.1 Incidentie van gordelroos

De incidentie (het aantal nieuwe gevallen) van gordelroos in Nederland is door het Nivel (Nederlands instituut voor onderzoek van de eerste lijn) bepaald aan de hand van het aantal bezoeken aan de huisarts in verband met gordelroos binnen een netwerk van huisartspraktijken (peilstations).^{3,15,16} Een dergelijke bepaling leidt mogelijk tot een kleine onderschatting van de incidentie, omdat mensen met milde symptomen niet altijd naar de huisarts zullen gaan. In de rapportage over het optreden van gordelroos en de complicaties ervan wordt gesproken van het aantal episodes in plaats van het aantal patiënten. Dit omdat iemand meerdere keren een episode van gordelroos kan doormaken, al gebeurt dit niet vaak. Het Nivel gebruikt sinds 2012 een nieuwe methode om de incidentie van gordelroos te bepalen.^{15,16} De commissie heeft de methodiek bestudeerd en concludeert dat deze een betrouwbaardere schatting geeft van de daadwerkelijke incidentie dan de methode die voorheen werd gebruikt. Voor dit advies zijn daarom de incidentiecijfers bepaald met de nieuwe methode als basis genomen (anders dan in het vorige advies). De jaarlijkse incidentie van gordelroos is ongeveer 520/100.000, wat betekent dat jaarlijks 88.000 huisartsbezoeken plaatsvinden vanwege een gordelroos episode.³ Vrouwen melden zich vaker met een gordelroosepisode bij de huisarts dan mannen; het is niet bekend of gordelroos bij hen daadwerkelijk vaker voorkomt of dat zij eerder geneigd zijn naar de huisarts te gaan. De incidentie neemt vanaf een leeftijd van ongeveer 50 jaar sterk toe: bij 50-54 jarigen is de incidentie ongeveer 500/100.000, bij 60-64 jarigen



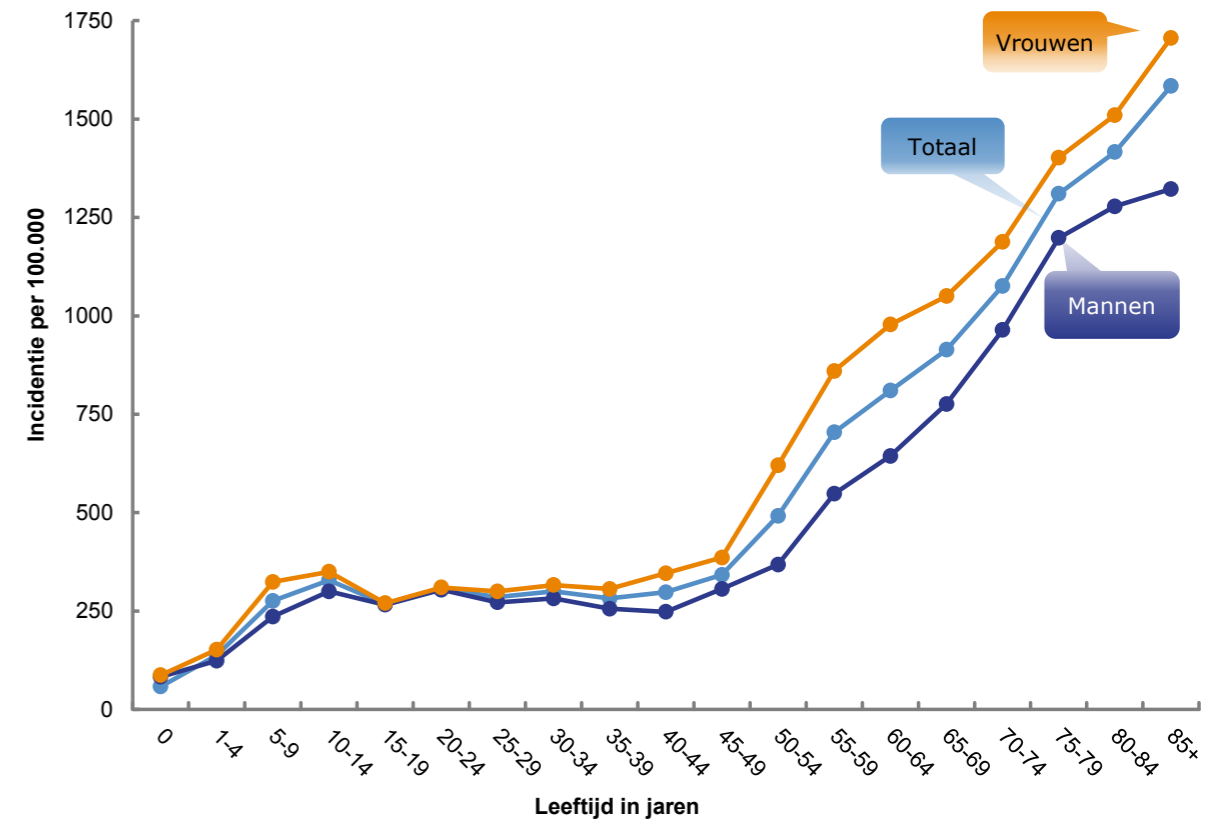
ongeveer 800/100.000, bij 70-74 jarigen ongeveer 1.100/100.000 en bij 80-84 jarigen ongeveer 1.400/100.000 (figuur 1).³

2.2.2 Incidentie van PHN

Omdat in de literatuur verschillende definities van PHN worden gebruikt, is het lastig de data met elkaar te vergelijken. Om de incidentie te beschrijven baseert de commissie zich op data uit twee Nederlandse studies.^{17,18}

- In recent observationeel onderzoek uit 2017 werd een groep van 661 Nederlandse volwassenen vanaf 50 jaar met gordelroos twaalf maanden gevolgd. Na een maand was bij ongeveer 19% nog sprake van significante pijn (meer dan 3 op een schaal van 10) en na drie maanden nog bij ongeveer 7%.¹⁸ De kans op langdurige pijn was bij patiënten tussen 50-60 jaar kleiner dan bij patiënten boven de 60: de pijnscores namen bij de jongere groep significant sneller af. Er was geen significant verschil tussen patiënten van 60-70 jaar en patiënten van boven de 70 in (de afname van) pijnscores.
- In onderzoek uit 2002 werden data uit de huisartsendossiers van 837 patiënten met gordelroos geanalyseerd. Ongeveer 12% van de patiënten van 55 jaar of ouder rapporteerden na een maand pijn (niet nader gedefinieerd). Na drie maanden was dit ongeveer 5%.¹⁷ De kans op langdurige pijn nam onder deze groep wel gradueel toe met de leeftijd, ook boven een leeftijd van 60 jaar.

Incidentie van gordelroos neemt vanaf ongeveer 50 jaar sterk toe



Figuur 1. Incidentie van gordelroos in Nederland (bron: Nivel)

De aantallen patiënten in deze studies zijn te klein om precies te bepalen wat de kans op PHN is, of wat het verband tussen leeftijd en PHN precies is. Niettemin geven ze een goede indruk van de omvang van de ziektebelasting. De bevinding dat de incidentie van PHN toeneemt met de leeftijd is in lijn met wat in de internationale literatuur wordt gerapporteerd: het relatief risico op PHN neemt elke tien jaar toe met een factor 1,22 tot 3,11.¹⁹



2.2.3 Andere complicaties, ziekenhuisopnames en sterfte

Complicaties van gordelroos anders dan PHN zijn zeldzaam en er zijn te weinig data beschikbaar om een betrouwbare schatting van de incidentie te geven. Het is bij de ziekenhuisopnames en sterfte als gevolg van gordelroos niet te zeggen door welke complicaties zij veroorzaakt werden. In de periode 2013-2017 werden volgens het CBS jaarlijks 5-9/100.000 mensen in het ziekenhuis opgenomen met als hoofddiagnose gordelroos.²⁰ De incidentie van opnames langer dan een dag was 3/100.000, wat neerkomt op ongeveer 500 per jaar.²⁰ Er waren in de periode 2000-2017 jaarlijks 14-33 sterfgevallen met als primaire doodsoorzaak gordelroos.²⁰ In de meeste gevallen ging het om mensen die ouder waren dan 85 jaar. Dit sluit aan bij bevindingen uit andere landen.²¹ In het geval van overlijden met een diagnose gordelroos is meestal sprake van comorbiditeit (meerdere aandoeningen), waardoor het moeilijk is om vast te stellen welke aandoening een doorslaggevende rol speelde bij het overlijden. Amerikaans onderzoek concludeerde dat gordelroos vaak onterecht als primaire doodsoorzaak genoemd werd.²² Andersom zou er ook sprake kunnen zijn van een onderschatting, omdat andere ziektebeelden die gelijktijdig op kunnen treden (zoals bijvoorbeeld pneumonie) meer voor de hand liggen als doodsoorzaak. Leden van de commissie hebben uit hun praktijkervaring de indruk dat gordelroos als (gedeelde) doodsoorzaak over het hoofd wordt gezien.

2.2.4 Ziektelast in DALY's

Om de ziektelast als gevolg van verschillende ziektes met elkaar te vergelijken kan het verlies aan gezonde levensjaren uitgedrukt worden in DALY's (*disability-adjusted life years*). Kristensen e.a. hebben de ziektelast als gevolg van vier verschillende ziektes bij Nederlandse volwassenen vanaf 50 jaar oud uitgerekend voor de periode 2010-2013.²³ Jaarlijks was sprake van een ziektelast van naar schatting 942 DALY's als gevolg van gordelroos. Ter vergelijking: in datzelfde onderzoek was de ziektelast als gevolg van pneumokokkenziekte 37.223 DALY's en als gevolg van influenza 7.941 DALY's. De ziektelast als gevolg van gordelroos is dus relatief laag vergeleken met deze infectieziekten, wat samenhangt met de lage sterfte door gordelroos.



03 vaccinatie met RZV



De werkzaamheid van RZV tegen gordelroos, PHN en andere complicaties van gordelroos is hoog: het voorkomt rond de 90% van de gordelroosgevallen. De bescherming neemt in de eerste vier jaar na vaccinatie slechts langzaam af. Het vaccin is voldoende veilig, al is wel sprake van kortdurende bijwerkingen na vaccinatie. Omdat het vaccin nog maar kort op de markt is, zijn er nog geen gegevens over de werking van de vaccinatie buiten het kader van een klinische studie om. De commissie ziet geen reden om ouderen met een verzwakt immuunsysteem uit te sluiten van vaccinatie.

3.1 RZV

Onlangs is een nieuw vaccin tegen gordelroos geregistreerd voor de Europese markt: RZV.² Het vaccin is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen vanaf 50 jaar volgens een schema met twee doses met een interval van twee tot zes maanden.²

De respons van het adaptieve immuunsysteem wordt gemedieerd door B-cellen die antilichamen produceren (de humorale immuunrespons), en door T-cellen (de cel-gemedieerde immuunrespons). Deze laatste is het belangrijkste voor de bescherming tegen gordelroos en werkt goed bij oudere mensen, ondanks veroudering van het immuunsysteem (*immunosenescence*).²⁴ Het vaccin RZV bevat het antigeen dat het meest door geïnfecteerde cellen tot expressie wordt gebracht, VZV gE. Dit is een belangrijk doelwit voor zowel VZV-antilichamen als voor de T-cel-gemedi-

eerde respons.²⁵ De hoge werkzaamheid van RZV is gerelateerd aan het gebruikte adjuvans AS01_B, dat 3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) en *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21) bevat.^{24,26,27} AS01_B bevordert een T-cel-gemedieerde immuunrespons.²⁸ Tegelijk zorgt AS01_B voor een hogere reactogeniciteit van vaccins: dat betekent dat er veel tijdelijke bijwerkingen zijn, zoals lokale reacties op de injectieplaats, vermoeidheid en spierpijn (zie paragraaf 3.4).

3.2 Werkzaamheid van RZV

Er zijn twee grote klinische trials uitgevoerd naar de werkzaamheid van RZV: de ZOE-50-studie bij volwassenen vanaf 50 jaar (14.759 deelnemers) en de ZOE-70-studie bij volwassenen vanaf 70 jaar (13.163 deelnemers).^{24,27,29} De groepen deelnemers overlappen niet. Wel hadden de trials dezelfde onderzoeksopzet en werden ze overlappend in de tijd uitgevoerd op dezelfde locaties door deels dezelfde onderzoekers. Veel van deze onderzoekers waren in dienst van de fabrikant, die het onderzoek volledig gefinancierd heeft. Volgens de commissie waren de studies goed opgezet en uitgevoerd.

3.2.1 Werkzaamheid tegen gordelroos

Uit de gecombineerde data van de ZOE-studies bleek een werkzaamheid tegen gordelroos van 91,3% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 86,8-94,5%) bij volwassenen vanaf 50 jaar na een studieduur van bijna vier jaar.²⁴ Er zijn geen aanwijzingen dat bescherming afneemt met de leeftijd:



in de groep 70-79-jarigen was de werkzaamheid 91,3% (BI 86,0-94,9%) en bij de 80-plussers was de werkzaamheid 91,4% (BI 80,2-97,0%).

Betrouwbaarheidsinterval

Het betrouwbaarheidsinterval (BI) kan in dit advies zo gelezen worden dat de werkzaamheid met 95% zekerheid tussen de onderste en bovenste waarde ligt. Hoe dichter deze waarden bij elkaar liggen, hoe zekerder de uitkomst is.

3.2.2 Werkzaamheid tegen PHN en andere complicaties

Het doel van vaccinatie tegen gordelroos is volgens de commissie vooral het voorkomen van complicaties zoals PHN. Als vaccinatie voorkomt dat gordelroos optreedt, voorkomt het logischerwijs ook PHN en andere complicaties. Wanneer na vaccinatie toch gordelroos optreedt, kan het zijn dat complicaties verhoudingsgewijs even vaak, vaker of minder vaak voorkomen dan zonder vaccinatie. Daarom heeft de commissie de werkzaamheid van vaccinatie tegen complicaties apart beoordeeld. Omdat complicaties minder vaak voorkomen dan gordelroos zelf, is de werkzaamheid daartegen minder nauwkeurig te bepalen. In de eerste vier jaar van de ZOE-studies was de werkzaamheid van RZV tegen PHN bij ouderen vanaf 50 jaar 91,2% (BI 75,9-97,7%) en bij 70-plussers 88,8% (BI 68,7-97,1%).²⁴ De werkzaamheid tegen andere ernstige complicaties van gordelroos was 93,7% (BI 59,5-99,9%) bij ouderen vanaf 50 jaar en 91,6% (BI 43,3-99,8%) bij 70-plussers.²⁹ Deze resultaten maken aanne-

melijk dat de werkzaamheid van vaccinatie tegen complicaties van gordelroos de werkzaamheid tegen gordelroos zelf benadert.

3.2.3 Beschermingsduur

In de eerste vier jaar na vaccinatie neemt de werkzaamheid van vaccinatie met RZV tegen gordelroos enigszins af, van 97,6% (BI 90,9-99,8%) in het eerste jaar tot 87,9% (BI 73,3-95,4%) in het vierde jaar na vaccinatie. Data uit de ZOE-studies over de werkzaamheid tegen gordelroos op langere termijn zijn nog niet beschikbaar.

Door de immunrespons op verschillende tijdstippen na vaccinatie te meten, kan een indruk worden verkregen van de snelheid waarmee de werkzaamheid van vaccinatie afneemt en kan een inschatting gemaakt worden van de werkzaamheid op langere termijn. Bij het interpreteren van deze resultaten moet echter in acht genomen worden dat de klinische betekenis van de gemeten reactiviteit onbekend is en dat niet bekend is hoe hoog de immunrespons minimaal moet zijn om te beschermen tegen gordelroos. Bij een subcohort van de ZOE-studies is de immunrespons op RZV tot 3 jaar na vaccinatie beschreven.²⁶ De sterkste afname in zowel de humorale als de T-cel-gemedieerde immunrespons vond in het eerste jaar na vaccinatie plaats. Daarna trad stabilisatie op en was nog maar een geringe daling waar te nemen. Na drie jaar was de hoeveelheid geactiveerde CD4 T-cellen (gemeten bij 466 deelnemers), die het belangrijkste worden geacht voor de bescherming tegen gordelroos, nog bijna acht maal hoger dan voor vaccinatie. Bij een groep van 70 deelnemers aan



een fase II-trial naar RZV is de immuunrespons tot negen jaar na vaccinatie gemeten.³⁰ Ook in deze groep nam de respons het meest af in de eerste twaalf maanden. Daarna nam de respons heel langzaam af om te stabiliseren rond vier jaar na vaccinatie: de T-cel-respons na negen jaar was gelijk aan de respons na vier, vijf en zes jaar (3,4 maal hoger dan voor vaccinatie). Dit gold ook voor de humorale immuunrespons. De resultaten suggereren dat bescherming lang aanhoudt. Meer zekerheid over de duur van de bescherming komt er naarmate de deelnemers uit de klinische studies langer worden gevolgd en wanneer het vaccin ook aan de algemene populatie ouderen wordt aangeboden, zoals in de Verenigde Staten en Duitsland is geadviseerd en wordt uitgevoerd.^{31,32}

3.3 Effectiviteit van RZV

Omdat het vaccin nog maar kort beschikbaar is, zijn er nog geen data over de effectiviteit van vaccinatie. Hierbij gaat het om de vermindering van de ziektelast binnen een gevaccineerde populatie, nadat het vaccin beschikbaar gesteld is buiten een gecontroleerde onderzoeksetting om. De effectiviteit van een vaccinatie kan anders zijn dan de werkzaamheid, bijvoorbeeld omdat de groep deelnemers aan een klinische studie niet overeenkomt met de algemene te vaccineren populatie. De commissie heeft dan ook beoordeeld in hoeverre de resultaten van de ZOE-studies te extrapoleren zijn naar de Nederlandse bevolking. De studies zijn uitgevoerd bij relatief gezonde populaties. Ouderen met chronische ziekten, zoals diabetes, konden wel deelnemen, maar ouderen die zeer kwetsbaar

waren en ouderen met een immuundeficiëntie waren uitgesloten van deelname. Of dit de resultaten over de werkzaamheid heeft beïnvloed is niet te zeggen. Het is namelijk onduidelijk of bij (de relatief grote groep) kwetsbare ouderen de werkzaamheid van het vaccin even goed of minder goed is als bij relatief gezonde ouderen. Omdat kwetsbare ouderen een grotere kans hebben op gordelroos is het van belang dit te onderzoeken. Een andere belangrijke vraag is hoeveel ouderen in de algemene populatie de tweede dosis zullen laten toedienen: zijn dat er net zo veel als in de klinische studies? Als dat niet het geval is, zou dit de effectiviteit van het vaccinatieprogramma kunnen beïnvloeden. Het is niet bekend hoe werkzaam het vaccin is na één dosis.

3.4 Veiligheid van RZV

Vaccins worden alleen tot de markt toegelaten als ze door de *European Medicines Agency* (EMA) voldoende veilig zijn bevonden, op grond van de resultaten uit klinische trials. Dat neemt niet weg dat vaccins – net als alle geneesmiddelen – bijwerkingen hebben. Omdat vaccinatie een ontstekingsreactie opwekt, is vaak sprake van bijbehorende symptomen zoals spierpijn, vermoeidheid, hoofdpijn (systemische reacties) en pijn, roodheid en zwelling op de plek van de injectie (lokale reacties). Deze reacties, die van voorbijgaande aard zijn, worden aangeduid met de term reactogeniciteit. In zeldzame gevallen treden ernstigere symptomen op na vaccinatie. Om vast te stellen of een symptoom daadwerkelijk een bijwerking van een vaccin is of aan toeval te wijten is, zijn experimentele onderzoeken nodig



waarbij een vergelijking wordt gemaakt met placebo en/of een controle-vaccin, of observationele onderzoeken met grote aantallen deelnemers. Bij het beoordelen van de veiligheid van vaccins richt de commissie zich zowel op de kans op (zeldzame) ernstige bijwerkingen als op reactogene bijwerkingen.

In de ZOE-studies was bij deelnemers in de gevaccineerde groep niet vaker sprake van ernstige bijwerkingen, immuunstoornissen of overlijden dan in de controlegroep.^{24,27,a} De reactogeniciteit van het vaccin is daarentegen hoog: bij ouderen die RZV kregen, was veel vaker sprake van kortdurende en voorbijgaande bijwerkingen zoals bijvoorbeeld spierpijn en pijn op de injectieplaats. Bij deelnemers aan de ZOE-50-studie was in 84,4% (BI 83,3-85,5%) van de gevaccineerde groep en in 37,8% (BI 36,4-39,3%) van de placebogroep sprake van dergelijke bijwerkingen.²⁷ In de ZOE-70-studie lagen deze percentages iets lager. Bij de oudste leeftijdsgroep was het minst sprake van reactogeniciteit.²⁴ Bij 17,0% (BI 15,9-18,2%) van de deelnemers in de gevaccineerde groep van de ZOE-50-studie was sprake van bijwerkingen die het dagelijks functioneren aanzienlijk belemmerden (zogenoemde *grade 3*-bijwerkingen, bijvoorbeeld problemen met lopen en het dragen van boodschappen), in de placebogroep was dit 3,2% (BI 2,7-3,8%).²⁷ Dit effect is tijdelijk: de bijwerkingen gaan binnen een tot drie dagen voorbij. De percentages deelne-

mers in de beide groepen die de tweede dosis lieten toedienen waren vergelijkbaar (95,6% in de gevaccineerde groep versus 96,4% in de placebogroep).²⁷ Dat suggereert dat de meeste deelnemers de bijwerkingen acceptabel vonden, hoewel de hoge opkomst ook verklaard zou kunnen worden door de motivatie van de deelnemers om mee te blijven doen aan het onderzoek. Uit onderzoek naar kwaliteit van leven (*Quality of Life*, QoL) bij 401 gevaccineerde ouderen blijkt dat er sprake is van een tijdelijke daling in QoL-scores die vooral gerelateerd is aan belemmering in fysieke activiteit. De QoL-scores waren drie dagen na vaccinatie weer gelijk aan de uitgangswaarden.³³

3.4.1 Immungecompromitteerden en mensen die eerder een gordelroosepisode hebben meegemaakt

Immungecompromitteerde ouderen zijn uitgesloten van deelname aan de ZOE-studies. De vraag is of zij ook uitgesloten zouden moeten worden wanneer het vaccin aan een algemene populatie ouderen zou worden aangeboden. Er is geen reden om te verwachten dat het vaccin niet veilig zou zijn voor mensen met een deficiënt of onderdrukt immuunsysteem, aangezien het vaccin geen levend verzwakt virus bevat. Er is ook geen contra-indicatie voor het toedienen van RZV aan mensen met een verminderde immunrespons.² Het is wel mogelijk dat het vaccin bij hen minder goed werkt.

^a Met klinische studies kan niet uitgesloten worden dat zeer zeldzame bijwerkingen kunnen optreden, die alleen in zeer grote populaties waargenomen kunnen worden.



Er zijn enkele studies verschenen naar de veiligheid van vaccinatie met RZV bij specifieke groepen immuungecompromitteerden (vanaf 18 jaar). Uit gepubliceerde data van fase II-trials bij patiënten met een behandelde hiv-infectie (123 deelnemers tussen 23-74 jaar oud, mediane leeftijd 46 jaar) en patiënten die 50-70 dagen voor vaccinatie een autologe hematopoietische stamceltransplantie (transplantatie van stamcellen uit eigen beenmerg en bloed) hebben ondergaan (121 deelnemers tussen 20-70 jaar oud, mediane leeftijd 59 jaar) blijkt dat het vaccin bij deze groepen een immuunreactie opwekt (zowel een humorale als T-cel-gemedieerde respons).^{34,35} Onder gevaccineerde en placebo groepen worden even hoge aantallen ernstige bijwerkingen waargenomen. Wat reactogeniciteit betreft zijn de resultaten vergelijkbaar met wat in de ZOE-studies is gerapporteerd. Studies naar de werkzaamheid van vaccinatie met RZV bij deze en andere groepen immuungecompromitteerde volwassenen vanaf 18 jaar zijn nog gaande.

De immunogeniciteit en veiligheid van RZV is ook onderzocht bij 96 volwassenen van 50 jaar en ouder die eerder een episode van gordelroos hebben meegemaakt.³⁶ De resultaten bij deze groep waren vergelijkbaar met resultaten bij gevaccineerde oudere volwassenen zonder voorgeschiedenis van gordelroos.

3.5 Aanvaardbaarheid van vaccinatie met RZV

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst door bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). In het geval van RZV is wel meer dan bij andere vaccinaties die aan ouderen worden aangeboden sprake van bijwerkingen, maar deze zijn van korte en voorbijgaande aard. De commissie beoordeelt vaccinatie met RZV dan ook als aanvaardbaar: de gezondheidswinst door de bescherming tegen gordelroos weegt op tegen de bijwerkingen van vaccinatie. Dit geldt ook voor immuungecompromitteerde ouderen. Er is bij hen geen sprake van een verhoogd risico van vaccinatie. Het vaccin werkt mogelijk iets minder goed bij mensen met een verzwakt immuunsysteem. Daar staat tegenover dat deze groep een grotere kans heeft op een gordelroosepisode en dus meer baat zou kunnen hebben bij het vaccin.



04 vaccinatie met ZVL



In 2016 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd over vaccinatie tegen gordelroos met het levende vaccin ZVL. De werkzaamheid en effectiviteit van ZVL waren onvoldoende om een programmatisch aanbod aan oudere volwassenen te adviseren. De veiligheid was onvoldoende voor een aanbod aan immuungecompromitteerde ouderen. Sindsdien zijn nieuwe publicaties verschenen over de effectiviteit van vaccinatie met ZVL en over vaccinatie van immuungecompromitteerden. Deze geven geen aanleiding het eerdere advies te herzien.

4.1 ZVL

In 2016 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd over vaccinatie tegen gordelroos met ZVL, dat sinds 2006 geregistreerd is voor volwassenen vanaf 60 jaar en sinds 2011 voor volwassenen vanaf 50 jaar.³⁷ Het vaccin bestaat uit levend verzwakt varicellazostervirus van de Oka/Merck stam en wordt in één dosis toegediend. Omdat het om een levend verzwakt vaccin gaat, geldt er een contra-indicatie voor mensen met een immuundeficiëntie of een onderdrukt immuunsysteem (immuungecompromitteerden).

4.2 Nieuwe data over effectiviteit ZVL

Eerder heeft de commissie geconcludeerd dat de beschermingsduur van ZVL relatief kort is: na acht jaar is de bescherming tegen gordelroos vrijwel uitgewerkt. De bescherming tegen PHN leek iets hoger dan de bescherming tegen gordelroos. Sinds het verschijnen van het vorige advies zijn zeven nieuwe publicaties verschenen over de effectiviteit van

ZVL in landen waar het vaccin programmatisch aan ouderen wordt aangeboden: de Verenigde Staten (VS), Canada en het Verenigd Koninkrijk (VK). Hieruit kunnen een aantal conclusies getrokken worden.

- De gerapporteerde bescherming tegen PHN is beter dan die tegen gordelroos, al is het verschil niet in alle studies significant. In de eerste drie jaar na implementatie is in het Verenigd Koninkrijk een effectiviteit van ongeveer 80% tegen PHN gerapporteerd tegen ongeveer 60% tegen gordelroos.^{38,39} In de VS bedroeg in dezelfde periode de effectiviteit tegen PHN ongeveer 60% en tegen gordelroos ongeveer 30%.⁴⁰
- Bij oudere leeftijdsgroepen (vooral 80-plussers) was de effectiviteit beter dan de werkzaamheid die in klinische studies is gerapporteerd. Wel neemt de effectiviteit met de leeftijd af.³⁸⁻⁴⁴
- De effectiviteit tegen gordelroos neemt in de jaren na vaccinatie sterk af. Drie studies (uitgevoerd in de VS) hebben gegevens verzameld over een follow-up periode langer dan vijf jaar (zeven tot acht jaar)^{40,41,43} en één studie (Canada) tot vijf jaar.⁴⁵ Hieruit blijkt dat de effectiviteit daalt van ongeveer 60-70% in het eerste jaar na vaccinatie tot 20-30% in een periode van zeven tot acht jaar na vaccinatie. De onzekerheid neemt sterk toe naarmate de volgperiode langer wordt, omdat van steeds meer deelnemers geen nieuwe gegevens meer worden verzameld (ze zijn *lost to follow up*).
- De langetermijneffectiviteit tegen PHN lijkt iets hoger dan die tegen gordelroos. Een enkele studie heeft gegevens verzameld over de



effectiviteit tegen PHN tot zeven jaar na vaccinatie. De effectiviteit tegen PHN is tussen vier en acht jaar na vaccinatie nog rond 45%.⁴⁰ De onzekerheid over deze resultaten is echter groot: veruit de meeste gevaccineerden die in het onderzoek werden gevolgd waren *lost to follow-up*: na zeven jaar was het cohort geslonken van 946.000 naar 56.000 personen.

4.3 Nieuwe data over vaccinatie van immuungecompromitteerden

De commissie heeft in haar vorige advies geconcludeerd dat ZVL onvoldoende veilig is voor immuungecompromitteerde ouderen, omdat het een levend verzwakt vaccin is. Afhankelijk van de aard van de immunodeficiëntie kan de vaccinstam leiden tot infectie. Inmiddels is de effectiviteit en veiligheid van het vaccin bestudeerd bij diverse patiëntengroepen.⁴⁶⁻⁶⁸ Daaruit blijkt dat het vaccin hen kan beschermen tegen gordelroos, maar dat sporadisch gordelroosepisodes optreden die het gevolg kunnen zijn van vaccinatie.⁵² Omdat het grotendeels om observationele studies gaat of om klinische trials (RCT's) met kleine aantallen, is de werkzaamheid niet in percentages uit te drukken. Drie casestudies melden een fataal verloop van vaccingerelateerde infecties bij immuungecompromitteerden.⁶⁶⁻⁶⁸ ZVL blijft daarom volgens het productvoorschrift gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerden. De commissie ziet geen reden om hiervan af te wijken.



05 doelmatigheid van vaccinatie met RZV



Vaccinatie van ouderen met RZV is waarschijnlijk het meest kosteneffectief op een leeftijd tussen de 60 en 70 jaar. Wanneer de lijstprijs wordt aangehouden (de prijs waarvoor het vaccin commercieel verkrijgbaar is), is de kosteneffectiviteit ongunstig: de kosteneffectiviteitsratio van vaccinatie komt dan uit op ongeveer €42.000/QALY (gewonnen levensjaar in goede gezondheid).

Kosteneffectiviteit van vaccinatie met RZV

Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)

De *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), of kosteneffectiviteitsratio, geeft het verschil weer tussen de kosten van twee mogelijke interventies (of tussen een interventie en niets doen) gedeeld door het verschil in effecten. De ICER wordt uitgedrukt als een bedrag per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, *quality-adjusted life year*).

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Voor preventieve interventies wordt vaak een ICER van €20.000 per QALY als referentiewaarde aangehouden. Kost een interventie meer, dan wordt de kosteneffectiviteit als ongunstig beschouwd. Dat hoeft op zichzelf geen reden te zijn om niet te vaccineren: of een ongunstige kosteneffectiviteit als acceptabel beschouwd wordt, is afhankelijk van de ernst en de maatschappelijke impact van de ziekte en de effectiviteit en veiligheid van beschikbare vaccins.

Recent is een Nederlands onderzoek gepubliceerd naar kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen gordelroos.⁶⁹ Dit onderzoek concludeert dat de prijs voor volledige vaccinatie met RZV maximaal €109 per serie (twee doses) mag zijn, wil de kosteneffectiviteitsratio van €20.000/QALY benaderd worden, een vaak gehanteerde referentiewaarde voor preventieve inter-

venties. Hieruit hebben de auteurs afgeleid dat bij de lijstprijs (ongeveer €226 voor twee doses) vaccinatie een kosteneffectiviteitsratio van €41.871/QALY heeft (de Boer, RIVM, personal communication).

De gezondheidswinst die behaald kan worden met vaccinatie tegen gordelroos en de kosteneffectiviteitsratio is afhankelijk van de leeftijd waarop gevaccineerd wordt. Uitgaande van de *base-case* analyse (de uitgangswaarden die zijn gekozen voor de parameters in het model) levert vaccineren bij een leeftijd van 60 tot 70 jaar op de meeste gezondheidswinst op: het aantal voorkomen gevallen van gordelroos is 10.260 bij vaccinatie op de leeftijd van 60 jaar tegenover 10.896 bij vaccinatie op de leeftijd van 70 jaar.⁶⁹ Er is nauwelijks verschil in de maximale prijs van een vaccinatieserie om de referentiewaarde van €20.000/QALY te benaderen: €104 voor vaccinatie bij 60 jaar tegenover €109 bij 70 jaar.

In de *base-case* analyse is gekozen voor tijdshorizon van vijftien jaar; dat wil zeggen dat effecten na vijftien jaar niet zijn meegenomen.⁶⁹ Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat wanneer de tijdshorizon tenminste 17 jaar is, vaccineren bij 60 jaar meer ziektegevallen voorkomt en kosteneffectiever is dan vaccineren bij 70 jaar. De kans is groot dat het vaccin na 17 jaar nog enig effect heeft, al is het onzeker hoe groot dat is.

In de *base-case* is aangenomen dat de werkzaamheid van het vaccin jaarlijks met 4% afneemt. Wanneer bescherming langzamer zou afnemen



dan ongeveer 0,7% per jaar zou vaccinatie op 50-jarige leeftijd kosteneffectiever kunnen zijn dan vaccinatie bij 60 of 70 jaar. Dit is echter hoogst onzeker.

De commissie concludeert op basis van de huidige stand van kennis dat 60 jaar vanuit het oogpunt van doelmatigheid en het maximaliseren van gezondheidswinst de beste leeftijd is om te vaccineren. Wanneer meer bekend is over de beschermingsduur en de mogelijkheid en noodzaak van booster (herhaald vaccineren) zou dit kunnen veranderen.



06 advies



De commissie adviseert om vaccinatie met Recombinant Zoster Vaccine (RZV) aan te bieden aan alle volwassenen van 60 jaar, als dat op een substantieel kosteneffectievere manier kan dan mogelijk is bij de huidige lijstprijs (de prijs waarvoor het vaccin commercieel verkrijgbaar is). Zij adviseert ook ouderen die bij invoering van vaccinatie de leeftijd van 60 jaar al gepasseerd zijn de kans te bieden zich alsnog te laten vaccineren.

6.1 Vaccinatie tegen gordelroos op 60-jarige leeftijd

De commissie oordeelt dat de ziektelast door gordelroos bij oudere volwassenen aanzienlijk is, met name als gevolg van postherpetische neuralgie (PHN). Andere complicaties zijn zeer zeldzaam. Ook sterfte is zeldzaam. Onduidelijk is ook in hoeverre vaccinatie sterfte die verband houdt met gordelroos kan voorkomen, aangezien er dan meestal sprake is van comorbiditeit (meerdere aandoeningen). Het doel van vaccinatie tegen gordelroos is volgens de commissie dan ook vooral het voorkomen van PHN.

De commissie adviseert in beginsel positief over het vaccineren van ouderen met RZV. De werkzaamheid van dit vaccin is zeer goed. Omdat het vaccin pas recent tot de markt is toegelaten, ontbreken vooralsnog gegevens over de effectiviteit (hoe goed het werkt buiten de setting van een klinische studie om). Het vaccin is voldoende veilig, al is de reactogeniciteit een aandachtspunt. Goede voorlichting is nodig, zodat mensen weten dat ze kortdurende bijwerkingen kunnen verwachten en dat een tweede dosis vaccin belangrijk is voor een goede bescherming. Immun-

gecompromitteerde ouderen hoeven niet uitgesloten te worden van vaccinatie. De commissie vindt het van belang om het wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit en de beschermingsduur van RZV goed te volgen. Zij ziet hier een taak voor het RIVM en voor de commissie zelf. Als onderzoeksresultaten daartoe aanleiding geven kan het vaccinatieprogramma aangepast worden (bijvoorbeeld de leeftijd van vaccinatie).

Het vaccineren van 60-jarigen is de beste optie vanuit het maximaliseren van gezondheidswinst en doelmatigheid. De ziektelast veroorzaakt door gordelroos is weliswaar aanzienlijk, maar een stuk lager dan de ziektelast door infecties als pneumokokkenziekte en influenza, waarbij veel vaker sprake is van ziekenhuisopnames en sterfte. Ook is er geen sprake van een bedreiging van de volksgezondheid en het maatschappelijk leven. Daarom vindt de commissie het belangrijk dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen gordelroos de vaak gehanteerde referentiewaarde voor de kosteneffectiviteitsratio van €20.000 per QALY niet overschrijdt. Wanneer de huidige lijstprijs wordt aangehouden is dit niet het geval en is de kosteneffectiviteitsratio ongeveer €42.000 per QALY.

6.2 Bescherming van alle ouderen

De commissie vindt het van belang alle ouderen te beschermen tegen de gevolgen van gordelroos. Daarom adviseert zij om ook ouderen die bij invoering van vaccinatie de leeftijd van 60 al gepasseerd zijn alsnog de kans te bieden om zich te laten vaccineren. Mogelijk moet daarbij een



keuze gemaakt worden welke leeftijdscohorten het eerste in aanmerking komen (bijvoorbeeld omdat het vaccin in onvoldoende mate beschikbaar is om direct alle oudere volwassenen te vaccineren, of wanneer dat om organisatorische redenen niet mogelijk is). Bij dit besluit kunnen twee verschillende rederingen gevolgd worden.

- Als eerste vaccinatie aanbieden aan de groep bij wie het het meest doelmatig is, dat wil zeggen aan de jongste leeftijdscohorten (vanaf 60 jaar).
- Als eerste vaccinatie aanbieden aan de groep die de grootste kans heeft om op korte termijn ziek te worden, of die de grootste kans heeft op complicaties. In dat geval zouden de oudste leeftijdscohorten als eerste in aanmerking komen.

Beide opties zijn wetenschappelijk gezien verdedigbaar, daarom geeft de commissie geen aanbeveling over welke de voorkeur verdient. Deze afweging kan beter gemaakt worden in een later stadium door de partijen die betrokken zijn bij de uitvoering.

6.3 Vaccinatie tegen gordelroos heeft collectief belang

De commissie heeft eerder geconcludeerd dat vaccinatie tegen gordelroos niet in aanmerking komt voor opname in een publiek programma (zoals het Rijksvaccinatieprogramma).¹ Gordelroos brengt slechts een zeer gering risico op besmetting van anderen met zich mee. Er doen zich geen epidemieën voor en de ziekte vormt geen bedreiging voor de volksgezondheid en het maatschappelijke leven. Vaccinatie tegen gordelroos

met RZV kan volgens de commissie wel als essentiële zorg voor oudere volwassenen worden aangemerkt, omdat het belangrijke bescherming biedt tegen een ernstige ziekte. Er is volgens de commissie dan ook sprake van een collectief belang van vaccinatie.

6.4 Immungecompromitteerden onder de 60 jaar

Specifieke groepen immungecompromitteerden lopen een groot risico op complicaties van varicella zoster en gordelroos.⁷⁰ Studies naar de werkzaamheid van vaccinatie met RZV bij verschillende groepen immungecompromitteerde volwassenen vanaf 18 jaar zijn nog gaande. Op basis van de resultaten van deze studies kan een registratie voor deze groepen worden aangevraagd. Tot die tijd en voor andere groepen immungecompromitteerden kunnen richtlijnen van beroepsgroepen over *off-label*-gebruik gevolgd worden. Als deze er nog niet zijn, dan kunnen individuele behandelaars in overleg met hun patiënten bepalen of vaccinatie in hun specifieke geval aangewezen is.

6.5 Acceptatie en implementatie

Op grond van vragenlijstonderzoek bij volwassenen van 50 jaar en ouder wordt geschat dat mogelijk 60% van oudere volwassenen zich tegen gordelroos zou laten vaccineren. In het onderzoek nam de bereidheid toe met de leeftijd, van 49,5% in de leeftijdsgroep 50-65 jaar tot 67,5% in de leeftijdsgroep vanaf 65 jaar.⁷¹ In een onderzoek uit 2007 werd gratis gordelroosvaccinatie aangeboden, tegelijk met griepvaccinatie. Hierin lieten



minder mensen zich vaccineren tegen gordelroos dan tegen griep (39 tegenover 76%).⁷² In dit onderzoek ging het om vaccinatie met ZVL. Factoren die de acceptatie van vaccinatie bij oudere volwassenen beïnvloeden zijn effectiviteit van vaccinatie, vatbaarheid voor de betreffende ziekte en kans om eraan te overlijden.⁷¹ Daarnaast legt een aanbeveling van een zorgverlener veel gewicht in de schaal.^{72,73}

Bij de implementatie van vaccinatie tegen gordelroos spelen een aantal complicerende factoren:

- Het zal een organisatorische uitdaging zijn om vaccinatie aan te bieden. De groep die in aanmerking komt is zeer groot, en er moet nog bepaald worden bij wie de uitvoering komt te liggen. Het is van belang de opkomst bij te houden om te kunnen bepalen of de implementatie goed verloopt.
- Voor volledige bescherming zijn twee doses nodig, gegeven binnen zes maanden na elkaar. Om te bepalen of implementatie goed verloopt zou bijgehouden moeten worden hoeveel mensen de volledige serie halen.



literatuur



- ¹ Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen gordelroos*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/09.
- ² European Medicines Agency EMA. *Shingrix: European public assessment report- product information*. European medicines agency, 2018.
- ³ Lier A van, de Melker HE. *Herpes zoster in the Netherlands: Background information for the Health Council*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, 2019.
- ⁴ Gezondheidsraad. *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02.
- ⁵ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/21.
- ⁶ Lier A van, Smits G, Mollema L, Waaijenborg S, Berbers G, van der Klis F, e.a. *Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in The Netherlands*. *Vaccine* 2013; 31(44): 5127-33.
- ⁷ Levin MJ. *Zoster Vaccines*. Editor: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA and Edwards KM. *Plotkin's Vaccines (7th edition)*: 1268-81. Philadelphia: Elsevier; 2018.
- ⁸ Heininger U, Seward JF. *Varicella*. *Lancet* 2006; 368(9544): 1365-76.
- ⁹ Schmader KE. *Epidemiology of herpes zoster*. Editor: Arvin AM and Gershon AA. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management*: 220-45. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- ¹⁰ Oxman MN. *Clinical manifestations of herpes zoster*. Editor: Arvin AM and Gershon AA. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management*: 246-75. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- ¹¹ Forghani B. *Laboratory diagnosis of infection*. Editor: Arvin AM and Gershon AA. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management*: 351-82. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- ¹² Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. *Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD006866.
- ¹³ Dediccoat M, Wood M. *Treatment of herpes zoster*. Editor: Arvin AM and Gershon AA. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management*: 396-411. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- ¹⁴ Johnson R, McElhaney J, Pedalino B, Levin M. *Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications*. *Int J Infect Dis* 2007; 11 Suppl 2: S43-8.
- ¹⁵ Nielen MMJ, Spronk I, Davids R, Korevaar JC, Poos MJJC, Hoeymans N, e.a. *A new method for estimating morbidity rates based on routine electronic medical records in primary care*. *Submitted*.
- ¹⁶ Nielen MMJ, Davids R, Gommer M, Poos R, Verheij RA. *Berekening morbiditeitscijfers op basis van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn*. Uit: Nivel Zorgregistraties eerste lijn. 2019. www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/incidentie-en-prevalentie-cijfers. Geraadpleegd: 4 juni 2019.



- ¹⁷ Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database*. Fam Pract 2002; 19(5): 471-5.
- ¹⁸ Wijck AJM van, Aerssens YR. *Pain, Itch, Quality of Life, and Costs after Herpes Zoster*. Pain Pract 2017; 17(6): 738-46.
- ¹⁹ Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, e.a. *A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia*. Pain 2016; 157(1): 30-54.
- ²⁰ Centraal Bureau voor de Statistiek CBS. *Statline*. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/navigatieScherm/zoeken?searchKeywords=herpes%20zoster>. Geraadpleegd: 06-05-2019.
- ²¹ Bricout H, Haugh M, Olatunde O, Prieto RG. *Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review*. BMC Public Health 2015; 15: 466.
- ²² Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX, Bialek SR. *Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007*. Clin Infect Dis 2012; 55(7): 960-6.
- ²³ Kristensen M, van Lier A, Eilers R, McDonald SA, Opstelten W, van der Maas N, e.a. *Burden of four vaccine preventable diseases in older adults*. Vaccine 2016; 34(7): 942-9.
- ²⁴ Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, e.a. *Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older*. N Engl J Med 2016; 375(11): 1019-32.
- ²⁵ Cunningham AL, Heineman T. *Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine*. Expert Rev Vaccines 2017; 16(7): 1-10.
- ²⁶ Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, Godeaux O, Chlibek R, Hwang SJ, e.a. *Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older*. J Infect Dis 2018; 217(11): 1750-60.
- ²⁷ Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, e.a. *Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults*. N Engl J Med 2015; 372(22): 2087-96.
- ²⁸ Didierlaurent AM, Laupeze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garcon N. *Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines*. Expert Rev Vaccines 2017; 16(1): 55-63.
- ²⁹ Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L, e.a. *Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials*. Vaccine 2018; 36(12): 1537-41.
- ³⁰ Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, Chlibek R, David MP, Richardus JH, e.a. *Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults*. Hum Vaccin Immunother 2018: 1-8.



- ³¹ Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, e.a. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines*. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2018; 67(3): 103-8.
- ³² Staendigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin 13 Dezember 2018/nr. 50*. Robert Koch Institut, 2018.
- ³³ Schmader KE, Levin MJ, Gruppig K, Matthews S, Butuk D, Chen M, e.a. *The impact of reactogenicity after the first dose of recombinant zoster vaccine upon the physical functioning and quality of life of older adults: an open phase III trial*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018:
- ³⁴ Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schurmann D, Kegg S, Stoll M, e.a. *Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study*. J Infect Dis 2015; 211(8): 1279-87.
- ³⁵ Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, e.a. *A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients*. Blood 2014; 124(19): 2921-9.
- ³⁶ Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppig K, Campora L, Douha M, e.a. *Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial*. Hum Vaccin Immunother 2017; 13(5): 1051-8.
- ³⁷ European Medicines Agency EMA. *Zostavax: European public assessment report - Product information*. 2019:
- ³⁸ Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S, e.a. *Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study*. Lancet Public Health 2018; 3(2): e82-e90.
- ³⁹ Walker JL, Andrews NJ, Amirthalingam G, Forbes H, Langan SM, Thomas SL. *Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population*. Vaccine 2018; 36(17): 2371-7.
- ⁴⁰ Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, Wong S, Forshee R, Pratt D, e.a. *Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older*. Clin Infect Dis 2017; 64(6): 785-93.
- ⁴¹ Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Marks M, Hansen J, Lewis E, e.a. *Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study*. Am J Epidemiol 2018; 187(1): 161-9.
- ⁴² Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, e.a. *A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults*. N Engl J Med 2005; 352(22): 2271-84.
- ⁴³ Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, e.a. *Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥60 Years*. J Infect Dis 2016; 213(12): 1872-5.



- ⁴⁴ Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. *Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease*. JAMA 2011; 305(2): 160-6.
- ⁴⁵ McDonald BM, Dover DC, Simmonds KA, Bell CA, Svenson LW, Russell ML. *The effectiveness of shingles vaccine among Albertans aged 50 years or older: A retrospective cohort study*. Vaccine 2017; 35(50): 6984-9.
- ⁴⁶ Hata A, Inoue F, Yamasaki M, Fujikawa J, Kawasaki Y, Hamamoto Y, e.a. *Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus*. J Infect 2013; 67(3): 215-9.
- ⁴⁷ Russell AF, Parrino J, Fisher CL, Jr., Spieler W, Stek JE, Coll KE, e.a. *Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids*. Vaccine 2015; 33(27): 3129-34.
- ⁴⁸ Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, e.a. *Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients*. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(4): 771-5.
- ⁴⁹ Issa NC, Marty FM, Leblebjian H, Galar A, Shea MM, Antin JH, e.a. *Live attenuated varicella-zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplantation recipients*. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(2): 285-7.
- ⁵⁰ Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F, e.a. *Risk of Herpes Zoster and Disseminated Varicella Zoster in Patients Taking Immunosuppressant Drugs at the Time of Zoster Vaccination*. Mayo Clin Proc 2015; 90(7): 865-73.
- ⁵¹ Parrino J, McNeil SA, Lawrence SJ, Kimby E, Pagnoni MF, Stek JE, e.a. *Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies*. Vaccine 2017; 35(14): 1764-9.
- ⁵² Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Buhler S. *Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports*. Vaccine 2017; 35(9): 1216-26.
- ⁵³ Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, e.a. *The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study*. Arthritis Res Ther 2011; 13(5): R174.
- ⁵⁴ Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, e.a. *Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases*. JAMA 2012; 308(1): 43-9.
- ⁵⁵ Khan N, Shah Y, Trivedi C, Lewis JD. *Safety of herpes zoster vaccination among inflammatory bowel disease patients being treated with anti-TNF medications*. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46(7): 668-72.



- ⁵⁶ Wasan SK, Zullo S, Berg A, Cheifetz AS, Ganley-Leal L, Farraye FA. *Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on Low-dose Immunosuppression*. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(6): 1391-6.
- ⁵⁷ Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, e.a. *The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial*. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(10): 1969-77.
- ⁵⁸ Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. *Safety, and Humoral and Cell-mediated Immune Responses to Herpes Zoster Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis*. *J Rheumatol* 2018; 45(4): 465-9.
- ⁵⁹ Shafran SD. *Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults*. *HIV Med* 2016; 17(4): 305-10.
- ⁶⁰ Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. *Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults*. *Hum Vaccin* 2010; 6(4): 318-21.
- ⁶¹ Miller G, Schaefer H, Yoder S, Miller R, Winokur P, Kotloff K, e.a. *A randomized, placebo-controlled phase I trial of live, attenuated herpes zoster vaccine in subjects with end-stage renal disease immunized prior to renal transplantation*. *Transpl Infect Dis* 2018; 20(3): e12874.
- ⁶² Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T, e.a. *Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity*. *J Rheumatol* 2013; 40(11): 1875-80.
- ⁶³ Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, Boeckh MJ, Brown JW, Pergam SA, e.a. *Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2018; 391(10135): 2116-27.
- ⁶⁴ Oxman MN, Schmader KE. *Editorial commentary: zoster vaccine in immunocompromised patients: time to reconsider current recommendations*. *Clin Infect Dis* 2014; 59(7): 920-2.
- ⁶⁵ Levin MJ, Bresnitz E, Popmihajlov Z, Weinberg A, Liaw KL, Willis E, e.a. *Studies with herpes zoster vaccines in immune compromised patients*. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16(12): 1217-30.
- ⁶⁶ Bhalla P, Forrest GN, Gershon M, Zhou Y, Chen J, LaRussa P, e.a. *Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation*. *Clin Infect Dis* 2015; 60(7): 1068-74.
- ⁶⁷ Costa E, Buxton J, Brown J, Templeton KE, Breuer J, Johannessen I. *Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient*. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:
- ⁶⁸ Alexander KE, Tong PL, Macartney K, Beresford R, Sheppard V, Gupta M. *Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection*. *Vaccine* 2018; 36(27): 3890-3.



- ⁶⁹ Boer PT de, van Lier A, de Melker H, van Wijck AJM, Wilschut JC, van Hoek AJ, e.a. *Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines*. BMC Med 2018; 16(1): 228.
- ⁷⁰ Microbiologie NVvM. *Richtlijn Varicella*. Leeuwarden: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; 2010.
- ⁷¹ Eilers R, de Melker HE, Veldwijk J, Krabbe PFM. *Vaccine preferences and acceptance of older adults*. Vaccine 2017; 35(21): 2823-30.
- ⁷² Opstelten W, van Essen GA, Hak E. *Determinants of non-compliance with herpes zoster vaccination in the community-dwelling elderly*. Vaccine 2009; 27(2): 192-6.
- ⁷³ Teeter BS, Garza KB, Stevenson TL, Williamson MA, Zeek ML, Westrick SC. *Factors associated with herpes zoster vaccination status and acceptance of vaccine recommendation in community pharmacies*. Vaccine 2014; 32(43): 5749-54.
- ⁷⁴ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013. publicatienr. 2013/21.
- ⁷⁵ College voor Zorgverzekeringen. *Van preventie verzekerd*. Diemen, 2007.



commissie



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 A.1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.⁶ 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'.¹³³

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 A.2).⁶



Tabel A.1. Het spectrum van vaccinatiezorg en gerelateerde taken van de overheid not niet goed

	Individuele gezondheidszorg		Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke programma's
Motivering van overheidsbetrokkenheid	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	<p>Reizigersvaccinatie</p> <p>Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers)</p>	<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 A.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:
 - 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:
 - 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 A.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 A.3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel A.2). In het Gezondheidsraadadvies '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 A.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

4. 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 A.2).



De Commissie en geraadpleegd deskundige

Samenstelling commissie Vaccinatie tegen gordelroos:

- prof. dr. ir. G.A. Zielhuis, hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam, *vicevoorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC, Amsterdam
- prof. dr. S.E. Geerlings, hoogleraar interne geneeskunde, Amsterdam UMC-UvA, Amsterdam
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam
- prof. dr. E. Hak, hoogleraar klinische farmacoepidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen
(tot 1 januari 2019)
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, Maastricht
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en gepensioneerd arts-infectieziektebestrijding,
Amsterdam
- dr. F.J. Meijman, universitair hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde & oudergeneeskunde,
Amsterdam UMC
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- dr. H.C. Rümke, arts-epidemioloog, Bilthoven (tot 1 januari 2019)
- E. Vlaanderen, arts maatschappij en gezondheid, GGD Zaanstreek&Waterland, Zaandam
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd Epidemiologie en surveillance RVP, Centrum
Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*

Waarnemers:

- C. van den Born-Oudenaarden, MSc, VWS, Den Haag
- E. van Daalen, VWS, Den Haag
- dr. T.G.J. van Rossum, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- prof. dr. ir. T. Smid, Amsterdam UMC, Amsterdam
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- drs. J. Zwaap, Zorginstituut Nederland, Diemen

Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. R. Hofman, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegd deskundige

- A. van Lier, MSc, epidemioloog, Epidemiologie en Surveillance van infectieziekten, RIVM, Bilthoven



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 Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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 gordelroos. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/12.

Auteursrecht voorbehouden

