

Vaccinatie tegen rotavirus 2021

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2021/31, Den Haag, 30 juni 2021

Gezondheidsraad



inhoud

| | | | |
|--|-----------|--|-----------|
| 01 Inleiding | 6 | | |
| 1.1 Aanleiding | 6 | | |
| 1.2 Adviesaanvraag | 6 | | |
| 1.3 Werkwijze | 7 | | |
| 1.4 Leeswijzer | 7 | | |
| 02 Ziektebelasting | 8 | | |
| 2.1 Ziektebeeld | 8 | | |
| 2.2 Epidemiologie van rotavirus | 9 | | |
| 03 Werkzaamheid en effectiviteit | 10 | | |
| 3.1 Eerdere advisering | 10 | | |
| 3.2 Effectiviteit in het algemeen | 10 | | |
| 3.3 Effectiviteit bij risicogroepen | 12 | | |
| 3.4 Groepsbescherming | 13 | | |
| 3.5 Vaccinatie en (mogelijke) andere gevolgen van infectie met rotavirus | 14 | | |
| 04 Veiligheid | 16 | | |
| 4.1 Eerdere advisering | 16 | | |
| 4.2 Veiligheid bij algemene vaccinatie | 16 | | |
| | | 4.3 Veiligheid bij risicogroepen | 17 |
| | | 4.4 Overige veiligheidsaspecten | 18 |
| | | 05 Aanvaardbaarheid | 20 |
| | | 5.1 Eerdere advisering | 20 |
| | | 5.2 Nut-risicoverhouding van vaccinatie van kinderen die niet tot de risicogroepen behoren | 20 |
| | | 5.3 Nut-risicoverhouding van vaccinatie van kinderen die wel tot de risicogroepen behoren | 20 |
| | | 06 Doelmatigheid | 22 |
| | | 6.1 Eerdere advisering | 22 |
| | | 6.2 Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie | 22 |
| | | 6.3 Kosteneffectiviteit van vaccinatie van risicogroepen | 23 |
| | | 07 Advies | 24 |
| | | 7.1 Algemene vaccinatie | 24 |
| | | 7.2 Vaccinatie van risicogroepen | 24 |
| | | Literatuur | 26 |



samenvatting

Rotavirus is een ziekteverwekker die diarree en overgeven veroorzaakt. Met name jonge kinderen zijn gevoelig voor deze darminfectie (gastro-enteritis), en zij kunnen zelfs in het ziekenhuis belanden met uitdrogingsverschijnselen en uitvallende organen. In het ergste geval kan een kind komen te overlijden. Er zijn twee orale vaccins tegen dit virus: Rotarix en Rotateq. In 2017 gaf de Gezondheidsraad het advies om in ieder geval kinderen uit risicogroepen hiermee te beschermen. Het gaat daarbij om kinderen die te vroeg geboren zijn, kinderen met een te laag geboortegewicht of kinderen met een aangeboren afwijking. Ook stond de raad 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 was.

De overheid besloot daarop het vaccin vanaf juni 2020 aan kinderen uit risicogroepen te geven. Vanwege de COVID-19-pandemie werd dit uitgesteld. Inmiddels is er nieuw onderzoek over de werkzaamheid van het vaccin bij risicogroepen. Dit was aanleiding voor het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Sport om opnieuw de Gezondheidsraad om een advies te vragen.

Bij de beantwoording hiervan, concentreert de Commissie Vaccinaties van de raad zich op de wetenschappelijke gegevens die beschikbaar zijn gekomen sinds het eerste advies over vaccinatie tegen rotavirus.

Ziektelast

Volgens de commissie geeft de ziektelast door rotavirusinfecties voldoende aanleiding om vaccinatie te overwegen. Als kinderen ernstige symptomen krijgen heeft dit een grote impact,

ook voor het gezin. In 2020 was het aantal meldingen van rotavirusinfecties en het aantal ziekenhuisopnames als gevolg daarvan weliswaar laag, maar dat lag waarschijnlijk aan het lagere risico op besmetting als gevolg van de coronamaatregelen. De commissie verwacht dat na het opheffen van de maatregelen het aantal besmettingen met rotavirus weer zal oplopen tot het oude niveau. In de jaren 2014 tot en met 2019 werden er jaarlijks gemiddeld 3.600 kinderen jonger dan vijf jaar in het ziekenhuis opgenomen vanwege een rotavirusinfectie.

Werkzaamheid en effectiviteit

Recent beschikbaar gekomen gegevens laten zien dat algemene vaccinatie tegen rotavirus, waarbij alle kinderen in aanmerking komen voor een vaccin, effectief is. Zo laat grootschalig onderzoek uit de Verenigde Staten en Duitsland zien dat het risico op ernstige diarree en op



ziekenhuisopname daalt na de introductie van een vaccinatieprogramma.

Bij vaccinatie van alleen risicogroepen is dat beeld minder duidelijk. Recent werd in Nederland de RIVAR-studie afgerond, een prospectieve cohortstudie waarin ruim 700 kinderen met een risicofactor werden gevolgd nadat ze het vaccin tegen rotavirus kregen. In deze studie leidde vaccinatie tegen rotavirus bij deze groep niet tot een daling van het aantal kinderen met ernstige gastro-enteritis en ziekenhuisopnames. Vaccinatie van kinderen met risicofactoren is dus volgens dit onderzoek niet effectief. De resultaten zijn echter nog niet gepubliceerd en de studie vertoont ook enkele tekortkomingen. Zo kent de opzet van de studie beperkingen en haakte ongeveer een derde van de deelnemers gedurende het onderzoek af. Daar komt bij dat een onderzoek uit de Verenigde Staten bij een van deze risicogroepen wel wijst op effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus, zij het dat die iets lager is dan bij kinderen zonder risicofactoren.

Er zijn nog enkele andere positieve effecten van vaccinatie tegen rotavirus. Zo leidt algemene vaccinatie tot groepsbescherming, het verschijnsel dat ook ongevaccineerde individuen in een gevaccineerde populatie beschermd kunnen zijn tegen infectie. Ook biedt vaccinatie tegen rotavirus mogelijk bescherming tegen het ontstaan van diabetes mellitus type 1 en coeliakie, twee aandoeningen waarvoor aanwijzingen zijn dat ze samenhangen met een rotavirusinfectie.

Veiligheid

Recent beschikbaar gekomen gegevens bevestigen dat vaccinatie tegen rotavirus voldoende veilig is. Het is niet uit te sluiten dat een invaginatie van de darm ontstaat met als mogelijk gevolg een blokkade van de darmassage, maar de kans daarop is uiterst klein. Bovendien is een dergelijke invaginatie meestal goed te behandelen. Andere bijwerkingen die kunnen ontstaan zijn gering en meestal is daarvoor geen medisch handelen nodig. Ook bij vaccinatie van kinderen

uit risicogroepen treden bijwerkingen op, blijkt uit de RIVAR-studie. Deze bijwerkingen maakten medisch ingrijpen echter zelden noodzakelijk. Qua veiligheid ziet de commissie dan ook geen belemmering voor vaccinatie voor zowel kinderen met als zonder risicofactoren.

Aanvaardbaarheid en doelmatigheid

Volgens de commissie is algemene vaccinatie tegen rotavirus aanvaardbaar. Zij komt tot die conclusie door alle beschikbare gegevens over het nut en het risico van vaccinatie tegen elkaar af te wegen. Voor risicogroepen komt uit de gegevens van de RIVAR-studie een minder gunstige nut-risicoverhouding naar voren. De commissie handhaaft desalniettemin de conclusie dat ook vaccinatie van kinderen uit risicogroepen tegen rotavirus aanvaardbaar is.

Algemene vaccinatie is volgens de commissie bij de huidige vraagprijs voor de vaccins niet kosteneffectief, gebaseerd op de kosteneffectiviteitsanalyse uit 2017. Als de



vaccinprijs daalt zou algemene vaccinatie wel kosteneffectief kunnen worden.

Advies

Net als in het advies uit 2017 staat de commissie positief tegenover het aanbieden van algemene vaccinatie tegen rotavirus via het Rijksvaccinatieprogramma. Op basis van de RIVAR-studie adviseert de commissie op dit moment vaccinatie tegen rotavirus niet te beperken tot kinderen uit de eerder gedefinieerde risicogroepen. Zij adviseert deze kinderen deel uit te laten maken van het programma van algemene vaccinatie en de resultaten daarvan te monitoren. Op die manier kunnen de resultaten van de RIVAR-studie worden bevestigd of ontkracht. De commissie spreekt geen voorkeur uit voor een van beide vaccins, aangezien ze een vergelijkbare effectiviteit en een soortgelijk veiligheidsprofiel hebben. De kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen rotavirus is bij het hanteren van de vraagprijs van de vaccins nog ongunstig.



01 inleiding

1.1 Aanleiding

De Gezondheidsraad heeft in september 2017 advies uitgebracht over vaccinatie van kinderen tegen rotavirus.² Dit virus veroorzaakt een darminfectie die met name bij jonge kinderen tot vijf jaar ernstige symptomen kan geven en tot een ziekenhuisopname kan leiden.

De raad adviseerde toen om in ieder geval kinderen die te vroeg geboren zijn, een te laag geboortegewicht of een aangeboren afwijking hebben (de risicofactoren) te vaccineren. De Gezondheidsraad stond ook positief tegenover het aanbieden van vaccinatie tegen rotavirus aan alle kinderen, via het Rijksvaccinatieprogramma. Een bezwaar dat de raad hierbij aantekende was dat de kosteneffectiviteit van een dergelijke algemene vaccinatie ongunstig was als daarbij de vaker gehanteerde referentiewaarde van 20.000 euro per levensjaar in goede gezondheid (QALY) wordt aangehouden.

In 2018 heeft staatssecretaris Blokhuis van VWS besloten alleen de kinderen met een risicofactor te laten vaccineren; het plan was om daarmee vanaf 1 juni 2020 te beginnen. Op dat besluit is kritiek gekomen, onder meer van de *European Academy of Paediatrics* en de *European Society for Paediatric Infectious Diseases*.³ Deze organisaties pleitten vóór algemene vaccinatie. In het voorjaar van 2020 is de voorgenomen

invoering stopgezet vanwege de COVID-19-pandemie en vanwege de resultaten van nieuw onderzoek naar vaccinatie van kinderen met een risicofactor. Uit nog ongepubliceerde gegevens van de Nederlandse RIVAR-studie (*Risk-group Infant Vaccination Against Rotavirus*) bleek dat de werkzaamheid van de vaccinatie bij deze kinderen veel lager is dan bij gezonde kinderen. Naar aanleiding van deze resultaten vraagt de staatssecretaris de Gezondheidsraad opnieuw om advies.

1.2 Adviesaanvraag

De staatssecretaris vraagt de Gezondheidsraad in ieder geval de volgende vragen te beantwoorden:

- a. Is er, op basis van de - nu nog ongepubliceerde - resultaten van de RIVAR-studie en eerdere publicaties over rotavirusvaccinatie bij risicogroepen, aanleiding om af te zien van het inzetten van dit vaccin tegen rotavirus bij bepaalde risicogroepen?
- b. Geven de resultaten van de RIVAR-studie en eventueel andere tussentijds uitgekomen onderzoek of ontwikkelingen aanleiding om het advies van de Gezondheidsraad uit 2017 over universele rotavirusvaccinatie bij te stellen? Bij overwegen van universele vaccinatie is het de vraag of ook kinderen uit risicogroepen gevaccineerd moeten worden.
- c. Is een update nodig van de stand van zaken betreffende de kosteneffectiviteit van universele vaccinatie, gebaseerd op de meest recente gegevens voor Nederland en andere Westerse landen.



1.3 Werkwijze

De Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad heeft zich over deze vraag gebogen. Deze commissie hanteert het eerste advies over vaccinatie tegen rotavirus uit 2017 als basis en concentreert zich bij de beantwoording van de adviesaanvraag op de wetenschappelijke gegevens die sinds dat advies beschikbaar zijn gekomen.

Bij de advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad een vast kader (zie kader verderop in de tekst en zie *Beoordelingskader voor vaccinaties* op www.gezondheidsraad.nl). In dit advies vergelijkt de commissie bij de betreffende onderdelen van dit kader de resultaten van de RIVAR-studie zo mogelijk met resultaten van andere studies.

1.4 Leeswijzer

In het advies uit 2017 geeft de Gezondheidsraad een uitgebreide beschrijving van de stand van wetenschap ten aanzien van vaccinatie tegen rotavirus. In het nu voorliggende advies komt de commissie in de verschillende hoofdstukken kort terug op het eerdere advies en bespreekt zij daarna de sindsdien beschikbaar gekomen wetenschappelijke gegevens. De commissie beschrijft in de hoofdstukken 2 tot en met 6 achtereenvolgens de ziektelast van infectie door rotavirus en de werkzaamheid en effectiviteit, de veiligheid, de aanvaardbaarheid en de doelmatigheid van vaccinatie tegen rotavirus. In hoofdstuk 7 formuleert de commissie haar advies

Beoordelingskader

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 overheidsbemoediening 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)?¹ Hierbij gelden twee uitgangspunten. Het 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. Het complete *Beoordelingskader voor vaccinaties* staat op www.gezondheidsraad.nl.



02 ziekteelast

In 2020 was het aantal meldingen van rotavirusinfecties en het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van rotavirus veel lager dan de voorgaande jaren. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de maatregelen die zijn genomen in verband met de COVID-19-pandemie. De commissie verwacht dat die aantallen na het opheffen van die maatregelen weer tot het oude niveau, met jaarlijks gemiddeld 3.600 ziekenhuisopnames, zullen terugkeren. Daarom is volgens de commissie de ziekteelast als gevolg van infectie door rotavirus voldoende om vaccinatie te overwegen.

2.1 Ziektebeeld

In het eerste advies geeft de Gezondheidsraad een overzicht van het ziektebeeld als gevolg van infectie met rotavirus.² Hier beperkt de commissie zich tot een beknopte weergave van dat overzicht. Rotavirus is in 1973 ontdekt in de ontlasting (feces) van jonge kinderen met een acute maag-darmontsteking (gastro-enteritis). Besmetting met rotavirus vindt plaats via de feces en de mond (de feco-orale weg). 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. Infecties met rotavirus kunnen ook leiden tot stuiptrekkingen (convulsies) zonder koorts.

Behandeling van rotavirus richt zich op de symptomen. Uitdrogingsverschijnselen worden behandeld door toediening van water en zouten. 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.

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. Om te bevestigen dat een gastro-enteritis daadwerkelijk door rotavirus wordt veroorzaakt is laboratoriumonderzoek nodig.

Het doormaken van een ernstige gastro-enteritis beïnvloedt de kwaliteit van leven van kinderen aanzienlijk. Wanneer jonge kinderen ziek zijn, is dat bovendien niet alleen een fysieke en emotionele belasting voor



henzelf, maar heeft het ook grote impact voor het gezin. 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. De mate waarin dat het geval is hangt samen met de ernst van de symptomen.

2.2 Epidemiologie van rotavirus

In het eerste advies geeft de Gezondheidsraad een overzicht van de ziektelast als gevolg van infectie met rotavirus.² De raad gaat daarbij in op de ziekenhuisopnames, ernstige complicaties en sterfte. Hier beperkt de commissie zich tot een beknopte weergave van de recente epidemiologische gegevens. Het aantal nieuwe rotavirusinfecties per jaar, de incidentie, is het hoogst bij kinderen tot twee jaar. In landen met een gematigd klimaat, zoals Nederland, is er een piek van de incidentie in het winterseizoen. In 2014 en 2016 was er een lagere incidentie en een vertraging in het moment van die piek. Het tussenliggende jaar 2015 liet een beeld zien dat overeenkwam met 2013 en eerder. Die lagere incidentie in 2014 en 2016 leidde tot de gedachte dat het rotavirusseizoen in Nederland mogelijk over zou gaan naar een tweejaarlijks patroon. De gegevens over de jaren 2017 tot en met 2019 wijzen daar echter niet op.⁴ Wel is er, over een langere periode bezien, sprake van een daling in het aantal ziekenhuisopnames. In de jaren 2006 tot en met 2013 werden tussen de 3.500 en 6.500 (gemiddeld 4.600) kinderen jonger dan vijf jaar wegens een infectie met rotavirus opgenomen, in de jaren 2014 tot en met

2019 tussen de 2.500 en 4.500 (gemiddeld 3.600).^{5,6} In 2020 tenslotte was zowel het aantal meldingen van rotavirusinfecties als het aantal ziekenhuisopnames wegens rotavirus veel lager dan de voorgaande jaren, waarschijnlijk als gevolg van de maatregelen die zijn genomen in verband met de COVID-19-pandemie.^{4,6} De commissie heeft geen specifieke gegevens over Caribisch Nederland.



03 werkzaamheid en effectiviteit

Recent beschikbaar gekomen gegevens laten zien dat algemene vaccinatie tegen rotavirus effectief is. Bij vaccinatie van alleen risicogroepen is dat beeld minder duidelijk. Vaccinatie tegen rotavirus leidt tot groepsbescherming, het verschijnsel dat ook ongevaccineerde individuen in een gevaccineerde populatie beschermd kunnen zijn tegen infectie. Vaccinatie lijkt ook bescherming te bieden tegen andere ziektebeelden die mogelijk het gevolg zijn van infectie door rotavirus.

3.1 Eerdere advisering

Er zijn voor vaccinatie tegen rotavirus twee vaccins beschikbaar, die allebei oraal worden toegediend. Rotarix[®] (RV1) is een monovalente (enkelvoudige) humane vaccinstam die toegediend wordt in twee doseringen. Rotateq[®] (RV5) is een pentavalent (vijfvoudig) vaccin, dat bestaat uit een rotavirus dat voorkomt bij runderen waaraan genetisch materiaal van humane rotavirusstammen is toegevoegd. In het eerste advies maakte de Gezondheidsraad bij het beschrijven van het onderzoek naar vaccinatie tegen rotavirus onderscheid tussen de werkzaamheid van de vaccins, gebaseerd op gerandomiseerde en geblindeerde placebo-gecontroleerde onderzoeken, en de effectiviteit, gebaseerd op gebruik in een *real life setting*. De gegevens die sinds de publicatie van het advies uit 2017 beschikbaar zijn gekomen gaan over de effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus en beschrijven veelal de reductie van ziekte-

last in de hele populatie na invoering van een vaccinatieprogramma, ook wel aangeduid met de term 'impact'. De commissie maakt onderscheid tussen vaccinatie in het algemeen en die van risicogroepen. Als de gegevens het toelaten staan de beide vaccins apart beschreven.

3.2 Effectiviteit in het algemeen

Er zijn verschillende recente publicaties over de effectiviteit van algemene vaccinatie tegen rotavirus. Die publicaties bevestigen het positieve beeld dat de Gezondheidsraad eerder schetste. Zo blijkt uit een Cochrane analyse voor RV1 in landen met een lage mortaliteit door rotavirus – waar Nederland toe behoort – een vaccineffectiviteit in het tegengaan van ernstige diarree als gevolg van rotavirus bij kinderen gedurende het eerste levensjaar van 84% (risk ratio (RR) 0,16, 95% BI 0,09-0,26, 7 studies, 43.779 kinderen).⁷ Gedurende het tweede levensjaar was deze vaccineffectiviteit 82% (RR 0,18, 95% BI 0,14-0,23, 9 studies, 36.002 kinderen). Voor RV5 was de vaccineffectiviteit na 1 jaar 92% (RR 0,08, 95% BI 0,03-0,22, 5 studies, 4.132 kinderen) en na 2 jaar 82% (RR 0,18, 95% BI 0,08-0,39, 4 studies, 7.318 kinderen).

In een ander systematische review zijn de resultaten van publicaties gebundeld die verschenen tussen 2006 en 2019 (n=105).⁸ Het overgrote deel (90%) van de publicaties ging over universele vaccinatie tegen rotavirus. Alleen RV1 werd gebruikt in 59% van de onderzochte studies, alleen RV5 in 9%, beide vaccins in 32%. De commissie geeft hier de



resultaten weer die werden gevonden voor landen met een lage kindersterfte. Vaccinatie tegen rotavirus bij kinderen jonger dan één jaar resulteerde in een mediane daling in ziekenhuisopname als gevolg van de rotavirus van 78% (interkwartielbereik (IKB) 65-85%) en in een mediane daling in ziekenhuisopname als gevolg van gastro-enteritis in het algemeen van 39% (IKB 27-47%). Bij kinderen jonger dan vijf jaar was deze daling respectievelijk 66% (IKB 49-76%) en 38% (IKB 26-44%). Introductie van vaccinatie tegen rotavirus resulteerde in een daling in het percentage fecesmonsters dat positief testte voor rotavirus bij kinderen die als gevolg van diarree in het ziekenhuis waren opgenomen. Het effect van vaccinatie op bijvoorbeeld ziekenhuisopname als gevolg van acute gastro-enteritis was gerelateerd aan de deelnamegraad en de effectiviteit nam toe naarmate het vaccinatieprogramma langer bestond. Eerder deed dezelfde onderzoeksgroep een review en meta-analyse van onderzoek uit alleen de Verenigde Staten (n=17). Daarbij bleek een effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus in het tegengaan van rotavirus-geassocieerd bezoek aan de afdeling voor eerste hulp van 83% (95% BI 72-89%) en in het tegengaan van rotavirus geassocieerde ziekenhuisopname van 84% (95% BI 80-87%).⁹

In een onderzoek in Duitsland, dat na bovenstaande review werd gepubliceerd, is op nationale schaal de situatie voor (2005/2006-2007/2008) en na (2013/2014-2017/2018) de introductie van vaccinatie tegen rotavirus vergeleken.¹⁰ Ongeveer twee derde van de vaccinaties

werd uitgevoerd met RV1 en een derde met RV5. De incidentie van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis (RGE) bij niet opgenomen patiënten jonger dan vijf jaar daalde in die periode met 74% (incidence rate ratio (IRR) 0,26, 95% BI 0,26-0,27), de incidentie van ziekenhuisopname als gevolg van RGE met 70% (IRR 0,30, 95% BI 0,30-0,31), en de incidentie van in het ziekenhuis opgelopen RGE met eveneens 70% (IRR 0,30, 95% BI 0,30-0,31).

Effectmaten

In de beschreven onderzoeken worden verschillende maten gebruikt waarmee het effect van de vaccinatie wordt geschat zoals de (aangepaste) *risk ratio*, *incidence rate ratio*, *rate ratio* en *adjusted rate ratio*. Deze geven de verhouding weer van de risico's of aantallen uitkomsten (bijvoorbeeld ziekenhuisopnames of infectiegevallen) tussen twee groepen. Daarbij worden ook de *betrouwbaarheidsintervallen* genoemd. Een betrouwbaarheidsinterval (BI) is een statistische maat die aangeeft hoe waarschijnlijk een bepaalde onderzoeksuitkomst is.

In dit advies wordt telkens het 95%-betrouwbaarheidsinterval gebruikt.

Het *interkwartielbereik* zegt iets over de spreiding van de gevonden onderzoeksuitkomsten. De helft van de waarden liggen tussen de twee genoemde getallen van het interkwartielbereik; de 25% laagste en de 25% hoogste waarden liggen erbuiten.



3.3 Effectiviteit bij risicogroepen

Er is voor de beoordeling van de effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus van kinderen uit risicogroepen (kinderen die te vroeg geboren zijn, een te laag geboortegewicht of een aangeboren afwijking hebben) veel minder onderzoek beschikbaar dan voor die van algemene vaccinatie. Het beeld dat er uit dat onderzoek naar voren komt is wisselend. Zo laten de resultaten van de Nederlandse RIVAR-studie een ander beeld zien dan de resultaten van ander onderzoek.

3.1.1 De RIVAR-studie

In het advies uit 2017 maakte de Gezondheidsraad al melding van de RIVAR-studie, een in Nederland uitgevoerde prospectieve cohortstudie naar vaccinatie van kinderen met risicofactoren. Dit onderzoek is inmiddels afgerond en de commissie heeft de nog ongepubliceerde resultaten ervan kunnen inzien.¹¹ De onderzoeksgroep bestond uit vroeggeboren kinderen (minder dan 36 weken zwangerschap), kinderen met een laag geboortegewicht (minder dan 2500 gram) en kinderen met een ernstige genetische aandoening. In de pre-implementatiefase van het onderzoek (van november 2014 tot april 2016) ontvingen kinderen standaard behandeling, in de post-implementatiefase (mei 2016 tot november 2017) werd aan kinderen vaccinatie tegen rotavirus met het RV1-vaccin aangeboden. De vaccineffectiviteit werd berekend over de *according to protocol* populatie: de kinderen uit de pre-implementatieperiode waarvan de ouders bereid waren hen te laten vaccineren (n=496)

werden vergeleken met de kinderen uit de post-implementatiefase (n=719) die ten minste één dosis van het vaccin hadden ontvangen. Vaccinatie tegen rotavirus bleek niet effectief: de vaccineffectiviteit (VE) in het tegengaan van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis (R-AGE) was -2% (95% BI -50-31%); deze waarde geeft aan dat er geen significant verschil is gevonden tussen de twee groepen. De vaccineffectiviteit in het tegengaan van ernstige RGE bleek 30% (95% BI -36-60%); opnieuw een niet-statistisch significante bevinding.

Ziekenhuisopname als gevolg van R-AGE kwam in zowel de pre-implementatiefase als de post-implementatiefase twee keer voor. De auteurs dragen verschillende hypothesen aan voor dit gebrek aan effectiviteit, zoals de onrijpheid van het immuunsysteem van in ieder geval een deel van de gevaccineerde kinderen, de diversiteit in circulerende virusstammen en het feit dat 17% van de gevaccineerde kinderen slechts één dosis vaccin hadden ontvangen. Ook geven de auteurs aan dat hun onderzoek verschillende beperkingen heeft, zoals het lagere aantal episodes van gastro-enteritis door rotavirus dan verwacht, het beperkte aantal deelnemers, en het hoge percentage deelnemers (30%) dat niet het hele onderzoek afmaakte.

3.2.2 Ander onderzoek

In de Verenigde Staten is onderzoek gedaan naar het effect van vaccinatie tegen rotavirus bij kinderen jonger dan 5 jaar met een normaal geboortegewicht (NGG, ten minste 2500 gram), verlaagd geboortegewicht



(VGG, tussen de 1500 en 2500 gram) en sterk verlaagd geboortegewicht (SVGG, minder dan 1500 gram) (n in totaal is ongeveer 2.256.000, waarvan 96% NGG, 3% VGG en 1% SVGG).¹² De onderzoekers maakten gebruik van verzekeringsgegevens over ziekenhuisopname en vaccinatie en onderscheidden de periodes voor (2001 tot 2006) en na (2007 tot 2015) introductie van de vaccinatie. Beide rotavaccins werden gebruikt. De deelnamegraad aan het vaccinatieprogramma voor NGG, VGG en SVGG was respectievelijk 87%, 82% en 64%. In de periode na de introductie van vaccinatie tegen rotavirus daalde de ziekenhuisopname als gevolg van AGE ten opzichte van de periode daarvoor voor ieder van de drie groepen: NGG 60% (95% BI 58-61%), VGG 64% (95% BI 57-70%), SVGG 55% (95% BI 39-67%). Ziekenhuisopname als gevolg van rotavirus daalde eveneens: NGG 91% (95% BI 90-92%), VGG 98% (95% BI 93-100%), SVGG 93% (95% BI 70-98%). Berekend over het seizoen 2014-2015 (n=1.300.000 kinderen jonger dan 2 jaar) was de vaccineffectiviteit na ten minste één dosis vaccin bij NGG, VGG en SVGG respectievelijk 62% (95% BI 51-71%), 72% (95% BI 44-86%) en 71% (95% BI 7-91%).

3.4 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. In het eerdere advies concludeerde de

Gezondheidsraad dat er duidelijke aanwijzingen zijn dat groepsbescherming kan optreden. De raad baseerde zich daarbij vooral op onderzoek uit België.^{13,14} De sindsdien beschikbaar gekomen gegevens bevestigen dat beeld.

In een in 2018 gepubliceerde systematische review en meta-analyse van 14 publicaties is het effect van vaccinatie tegen rotavirus op niet-gevaccineerde individuen onderzocht.¹⁵ De eerste door de Gezondheidsraad geciteerde Belgische publicatie maakt van deze meta-analyse onderdeel uit. Uit de analyse blijkt een (indirecte) vaccineffectiviteit in het tegengaan van ziekenhuisopname als gevolg van rotavirus in landen met een hoog inkomen – waar Nederland toe behoort – van 48% (95% BI 39-55%). Ook in de twee hierboven besproken systematische reviews maken de auteurs melding van deze indirecte effectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus.^{8,9}

In het recent gepubliceerde onderzoek uit Duitsland naar het effect van de introductie van vaccinatie tegen rotavirus op RGE is ook gekeken naar het effect van vaccinatie op groepen die niet zijn gevaccineerd (mensen van 5 jaar en ouder).¹⁰ Introductie van de vaccinatie tegen rotavirus leidde ook bij hen tot minder door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis (RGE): IRR bij niet opgenomen patiënten 0,62, 95% BI 0,61-0,63.

Bij ziekenhuisopname als gevolg van RGE en in mindere mate bij RGE die in het ziekenhuis was opgelopen leek vaccinatie van jongere kinderen



een indirect negatief effect op de oudere kinderen te hebben, die kinderen liepen dus een iets groter risico op een infectie met rotavirus: IRR respectievelijk 1,16 (95% BI 1,13-1,19) en 1,04 (95% BI 1,01-1,06). De auteurs speculeren dat dit mogelijk het gevolg kan zijn van een verschuiving van het optreden van infecties door rotavirus naar een latere leeftijd als gevolg van vaccinatie.

3.5 Vaccinatie en (mogelijke) andere gevolgen van infectie met rotavirus

Infectie met rotavirus is niet alleen geassocieerd met klachten van het maagdarmkanaal, maar ook met andere symptomen, waarbij convulsies zonder koorts het meest voorkomen.¹⁶ Ook zijn er aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen infectie door rotavirus en het ontstaan van diabetes mellitus type I (DM-1) of coeliakie.³ Vaccinatie tegen rotavirus zou ook op die ziektebeelden een effect kunnen hebben.

3.5.1 Vaccinatie en convulsies zonder koorts

In het eerste advies meldde de Gezondheidsraad dat na vaccinatie tegen rotavirus een daling in het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van convulsies zonder koorts was gerapporteerd.^{2,17,18} Deze resultaten zijn bevestigd in sindsdien verschenen publicaties over onderzoek in de Verenigde Staten en Spanje. Analyse van de verzekeringsgegevens van ongeveer 1,8 miljoen kinderen in de Verenigde Staten liet zien dat volledige vaccinatie tegen rotavirus resulteerde in een daling van het

risico op ziekenhuisopname als gevolg van convulsies zonder koorts met 24% (95% BI 13-33%).¹⁹ Bij onvolledig gevaccineerde kinderen was die daling 14% (95% BI 0-26%). Analyse van kinderen jonger dan 5 jaar (n=7.712) liet zien dat introductie van vaccinatie tegen rotavirus in Spanje in de jaren daarop leidde tot een afname in ziekenhuisopname wegens convulsie, variërend van 22% (95% BI 15-29%) tot 51% (46-56%).²⁰

3.5.2 Vaccinatie en diabetes mellitus type I

In sommige studies werd een verband gevonden tussen infectie door rotavirus en het ontstaan van of toename in antistoffen tegen bepaalde eiwitten op de eilandjes van Langerhans;²¹ anderen zagen dit verband niet.²² Deze tegenstrijdige resultaten riepen de vraag op of er een verband is tussen vaccinatie tegen rotavirus en het ontstaan van DM-1. In sommige onderzoeken werden geen aanwijzingen voor een dergelijk verband gevonden²³⁻²⁶, in andere ging de introductie van vaccinatie tegen rotavirus gepaard met een daling in de incidentie van DM-1.^{27,28} Analyse van de verzekeringsgegevens van meer dan 1,4 miljoen kinderen in de Verenigde Staten liet zien dat volledige vaccinatie tegen rotavirus was geassocieerd met een afname in het risico op DM-1 van 33% (95% BI 17-46%).²⁷ Introductie van vaccinatie tegen rotavirus leidde in de Verenigde Staten tot een daling in de incidentie van DM-1 bij kinderen tot vier jaar oud van 3,4% (95% BI 1,6-5,1%). Uit onderzoek in Australië bleek de introductie van vaccinatie tegen rotavirus gepaard te gaan met



een daling in de incidentie van DM1 bij kinderen tot 4 jaar oud (n= 66 miljoen persoonsjaren) van 14% (rate ratio 0,86, 95% BI 0,74-0,99).²⁸

3.5.3 Vaccinatie en coeliakie

Er zijn de commissie twee publicaties bekend over een verband tussen vaccinatie tegen rotavirus en het ontstaan van coeliakie, beide gebaseerd op onderzoek in Finland.^{23,24} Uit het eerste, een cohortonderzoek bij al dan niet gevaccineerde kinderen (n=495), was het relatieve risico op coeliakie gedurende maximaal zes jaar na vaccinatie bij gevaccineerde kinderen niet anders dan bij niet gevaccineerde kinderen: adjusted rate ratio 0,87 (95% BI 0,65-1,17%).²³ In het tweede onderzoek, uitgevoerd bij een grotere groep (n=5764) en gedurende een langere periode (maximaal 14 jaar) werd coeliakie minder vaak gevonden bij gevaccineerde kinderen (0,6%) dan bij niet gevaccineerde kinderen (1,1%).²⁴



04 veiligheid

Recent beschikbaar gekomen gegevens bevestigen dat vaccinatie tegen rotavirus voldoende veilig is. In het eerste advies over vaccinatie tegen rotavirus beschreef de Gezondheidsraad dat zeer zelden invaginatie van de darm optreedt als ernstige bijwerking. Bij algemene vaccinatie blijkt het risico daarop niet toegenomen; dit geldt ook voor andere ernstige bijwerkingen. Wel kunnen bij algemene vaccinatie en bij vaccinatie van risicogroepen bijwerkingen optreden, maar deze maken medisch handelen zelden noodzakelijk. Andere veiligheidsaspecten vormen geen belemmering voor vaccinatie.

4.1 Eerdere advisering

In het eerste advies stelde de Gezondheidsraad dat beide vaccins tegen rotavirus weinig bijwerkingen hebben en goed worden verdragen, maar wel geassocieerd zijn met een zeldzame ernstige bijwerking: invaginatie van de darm. Een invaginatie is over het algemeen zonder restverschijnselen te behandelen, maar soms treden er complicaties op zoals een blokkade van de darmassage. Incidentele sterfte door een invaginatie kon volgens de Gezondheidsraad niet uitgesloten worden, maar de kans daarop is volgens de uitgevoerde berekeningen uiterst gering.

4.2 Veiligheid bij algemene vaccinatie

Er zijn verschillende recente publicaties over de veiligheid van algemene vaccinatie tegen rotavirus. Die publicaties bevestigen het beeld dat de Gezondheidsraad eerder schetste. In de Cochrane-analyse wordt ingegaan op verschillende veiligheidsaspecten van vaccinatie tegen rotavirus.⁷ Vaccinatie met RV1 of met RV5 leidde niet tot een toegenomen risico op ernstige bijwerkingen: RR 0,88 (95% BI 0,83-0,93), respectievelijk 0,93 (95% BI 0,86-1,01). Er werd eveneens geen toename gevonden in invaginaties na vaccinatie. Bij studies naar RV1 werden 30 invaginaties gemeld in de gevaccineerde groep (n=53.032) en 28 in de controlegroepen (n=44.124): RR 0,70 (95% BI 0,46-1,05). Bij studies naar RV5 waren er 16 invaginaties gemeld in de gevaccineerde groep (n=43.629) en 20 in de controlegroepen (n=41.866): RR 0,77 (95% BI 0,41-1,45).

In het recente onderzoek naar vaccinatie tegen rotavirus in Duitsland is ook onderzoek gedaan naar invaginatie.¹⁰ Na de introductie van vaccinatie tegen rotavirus nam de incidentie van invaginatie gedurende het eerste levensjaar af: IRR 0,73 (95% BI 0,68-0,79). De incidentie ten tijde van de eerste vaccinatie (gedurende de eerste 7 tot 12 weken) leek daarentegen toe te nemen, maar het verschil was niet statistisch significant: IRR 1,29 (95% BI 0,93-1,78).



4.3 Veiligheid bij risicogroepen

Ook voor de beoordeling van de veiligheid van vaccinatie van risicogroepen tegen rotavirus is minder onderzoek beschikbaar dan bij algemene vaccinatie. Het beeld dat daar uit naar voren komt is dat bijwerkingen kunnen optreden, maar zelden medisch handelen noodzakelijk maken.

4.3.1 RIVAR-studie

In de RIVAR-studie is gekeken naar het optreden van bijwerkingen na vaccinatie van kinderen uit risicogroepen tegen rotavirus.²⁹ In zowel de pre- als de post-implementatiefase van de vaccinatie tegen rotavirus werden bijwerkingen van vaccinaties actief geïnventariseerd.

Hierdoor werd het mogelijk een vergelijking te maken tussen kinderen die alleen de vaccinaties ontvingen die nu deel uitmaken van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en de kinderen die ook tegen rotavirus waren gevaccineerd.

Bij de 2077 kinderen die tegen rotavirus werden gevaccineerd werden tien aan de vaccinatie gerelateerde ernstige bijwerkingen gevonden (0,25 per 100 doses vaccin). In twee gevallen ging het daarbij om invaginaties.

De andere bijwerkingen betroffen plotseling optredende stoornissen in het cardiorespiratoire systeem (de longen of het hart) (n=3), necrotiserende enterocolitis (een ernstige darmaandoening) (n=2), sepsis, acute

gastro-enteritis die ziekenhuisopname noodzakelijk maakte, en lactose-intolerantie (alle n=1). Ieder van deze tien kinderen herstelde.

Vaccinatie met alleen de vaccins uit het RVP (n=1233 gebeurtenissen) ging in 46% van de gevallen gepaard met bijwerkingen, bij gelijktijdige vaccinatie tegen ziektes uit het RVP en rotavirus (n=305) was dat 56%, en bij vaccinatie tegen alleen rotavirus (n=176) 36%. Dat het percentage bijwerkingen bij de laatste groep lager is komt grotendeels doordat er minder vaak koorts optrad na de vaccinatie. Het risico op ten minste één bijwerking gedurende de eerste week na vaccinatie bij kinderen die de vaccins uit het RVP en tegen rotavirus ontvingen was licht verhoogd ten opzichte van de kinderen die alleen de vaccins uit het RVP ontvingen: relatief risico 1,07 (95% BI 1,04-1,10). Bij kinderen die alleen vaccinatie tegen rotavirus ontvingen was dit risico ten opzichte van de kinderen die de vaccins uit het RVP ontvingen licht verlaagd: RR 0,90 (95% BI 0,80-0,98). Gastro-intestinale bijwerkingen komen bij kinderen die de vaccins uit het RVP en tegen rotavirus ontvingen (25%) statistisch significant vaker voor dan bij kinderen die alleen de vaccins uit het RVP ontvingen (14%).

4.3.2 Ander onderzoek

De auteurs van de RIVAR-studie stellen dat vergelijking met ander onderzoek lastig is door de intensieve aanpak die zij in hun studie kozen.²⁹ Dat geldt bijvoorbeeld voor een onderzoek waarin ernstige



bijwerkingen na vaccinatie tegen rotavirus van premature kinderen minder vaak voorkwamen dan in de RIVAR-studie.³⁰ De deelnemers aan dit onderzoek waren gezond en hadden in vergelijking met de deelnemers aan de RIVAR-studie gemiddeld een oudere leeftijd. De auteurs van de RIVAR-studie stellen eveneens dat gastro-intestinale bijwerkingen bij vaccinatie tegen rotavirus van vroeggeboren kinderen regelmatig worden gemeld, maar zelden medische behandeling noodzakelijk maken.²⁹ De auteurs refereren hierbij aan drie studies, waarvan de eerste twee^{30,31} in het eerdere advies door de Gezondheidsraad bij de beoordeling van de veiligheid zijn betrokken en de derde³² na het verschijnen van dit advies is gepubliceerd. In dit laatste onderzoek, bij kinderen die gedurende een verblijf op de neonatale intensive care unit (NICU) met RV5 werden gevaccineerd, leidde vaccinatie niet tot klinisch relevante bijwerkingen.

4.4 Overige veiligheidsaspecten

De commissie beoordeelde ook (eventuele) neveneffecten van vaccinatie tegen rotavirus. Ten opzichte van het eerste advies uit 2017 zijn er enkele nieuwe gegevens over bijvoorbeeld transmissie van het virus van gevaccineerde kinderen naar kinderen die het vaccin niet kregen en contaminatie van het vaccin.

4.4.1 Shedding en transmissie

Na toediening van met name de eerste dosis van beide vaccins tegen rotavirus komt bij de meerderheid van gezonde kinderen *viral shedding*

voor, het uitscheiden van levende vaccinstammen in de feces.² In het eerste advies stelde de Gezondheidsraad dat shedding ook zou kunnen leiden tot transmissie van het virus, maar dat er geen aanwijzingen waren dat die transmissie tot symptomen leidde bij (ongevaccineerde) kinderen. In een later gepubliceerd onderzoek bleek shedding na vaccinatie van kinderen op de NICU inderdaad op te treden.³³ Er werden geen aanwijzingen gevonden voor transmissie: in de feces van niet-gevaccineerde kinderen werd geen genetisch materiaal van de virusstam uit het vaccin gevonden.

4.4.2 Stamvervangning

Vaccins gericht op bepaalde (rota-)virusstammen zouden er voor kunnen zorgen dat andere (rota-)virusstammen, waartegen het vaccin minder effectief is, dominant worden.³⁴ Recente gegevens duiden er op dat na de introductie van vaccinatie inderdaad veranderingen in de samenstelling van de circulerende stammen optreden.^{35,36} Zoals ten tijde van het eerste advies zijn er echter geen aanwijzingen dat vaccinatie leidt tot het ontstaan van nieuwe stammen waartegen de bestaande vaccins niet beschermen.³⁷



4.4.3 Contaminatie van de vaccins

In het eerste advies maakte de Gezondheidsraad melding van het feit dat het vaccin RV1 levende virusdeeltjes van het bij varkens voorkomende porcine circovirus type 1 bevatte.² De *European Medicines Agency* had de fabrikant opdracht gegeven een vaccin te ontwikkelen zonder deze contaminatie. De fabrikant heeft hieraan gehoor gegeven.



05 aanvaardbaarheid

Op basis van de recent beschikbaar gekomen gegevens over zowel het nut als het risico is er geen aanleiding het eerdere advies aan te passen: algemene vaccinatie tegen rotavirus is nog steeds aanvaardbaar. Wat de aanvaardbaarheid van de vaccinatie van risicogroepen betreft komt uit de gegevens van de RIVAR-studie een negatiever nut-risicoverhouding naar voren. De commissie ziet deze studie als een belangrijk signaal, maar stelt ook dat er beperkingen aan dit onderzoek kleven. De commissie handhaaft de conclusie dat ook vaccinatie van kinderen uit risicogroepen tegen rotavirus aanvaardbaar is. Toevoeging van vaccinatie tegen rotavirus, met vaccins die oraal worden toegediend, verandert de belasting van het RVP als geheel vrijwel niet.

5.1 Eerdere advisering

De aanvaardbaarheid van een vaccinatie wordt bepaald door de verhouding tussen de gezondheidswinst (het nut) van die vaccinatie en de last die een individu ondervindt als gevolg van de afzonderlijke vaccinatie (het risico). In het eerdere advies over vaccinatie tegen rotavirus maakte de Gezondheidsraad onderscheid tussen algemene vaccinatie en vaccinatie van kinderen uit risicogroepen en deed voor beide groepen uitspraken over de aanvaardbaarheid op basis van door de commissie uitgevoerde berekeningen. In het nu voorliggende advies handhaaft de

commissie dit onderscheid en geeft zij aan of, en zo ja hoe, de nu beschikbaar gekomen gegevens de aanvaardbaarheid beïnvloeden.

5.2 Nut-risicoverhouding van vaccinatie van kinderen die niet tot de risicogroepen behoren

De recent beschikbaar gekomen wetenschappelijke gegevens over zowel het nut als het risico van vaccinatie van kinderen die niet tot de risicogroepen behoren tegen rotavirus bekrachtigen dat de last die een individu ondervindt door die vaccinatie in een redelijke verhouding staat tot de gezondheidswinst. De commissie bevestigt de eerdere conclusie dat vaccinatie tegen rotavirus daarmee aanvaardbaar is. Toevoeging van vaccinatie tegen rotavirus aan het RVP, met vaccins die oraal worden toegediend, zou volgens de commissie de belasting van dit programma als geheel vrijwel niet veranderen.

5.3 Nut-risicoverhouding van vaccinatie van kinderen die wel tot de risicogroepen behoren

De Gezondheidsraad concludeerde in het eerste advies dat ook de last die een individu uit een risicogroep ondervindt door vaccinatie tegen rotavirus in een redelijke verhouding staat tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel. Het betrekken van de resultaten van de RIVAR-studie heeft echter invloed op de nut-risicoverhouding: in die studie was vaccinatie van kinderen die tot de risicogroepen behoren immers niet effectief en traden er meer (ernstige)



bijwerkingen op dan verwacht. De commissie ziet de RIVAR-studie dan ook als een belangrijk signaal. Wel plaatst zij kanttekeningen bij deze – nog niet gepubliceerde – studie. Zo treden na vaccinatie tegen rotavirus bij vroeggeboren kinderen regelmatig gastro-intestinale bijwerkingen op, maar maken deze medische behandeling zelden noodzakelijk.

Omdat de RIVAR-studie een onderzoek is waarin de situatie voor en na de introductie van vaccinatie tegen rotavirus is vergeleken, stelt de commissie dat de kans op vertekening van de onderzoeksresultaten groter is dan bij een gerandomiseerd onderzoek. Daarnaast kende de studie, zoals de onderzoekers zelf ook melden, verschillende uitvoeringsproblemen. Met het oog op deze beperkingen en omdat uit ander onderzoek een gunstiger nut-risicoverhouding blijkt vindt de commissie ook vaccinatie van kinderen uit risicogroepen aanvaardbaar. Ook voor kinderen uit risicogroepen zou toevoeging van vaccinatie tegen rotavirus aan het RVP de belasting door dit programma als geheel vrijwel niet veranderen.



06 doelmatigheid

De commissie verwacht dat de huidige lage aantallen besmettingen door rotavirus en ziekenhuisopnames als gevolg daarvan weer zullen toenemen na het opheffen van de verschillende maatregelen die genomen zijn in verband met de COVID-19-pandemie. Onder die aanname kan worden volstaan met de kosteneffectiviteitsanalyse die eerder is uitgevoerd. Daaruit blijkt dat algemene vaccinatie bij de vraagprijs van de vaccins niet kosteneffectief is. Ten aanzien van de kosteneffectiviteit van vaccinatie van alleen de risicogroepen stelt de commissie dat als de resultaten van de RIVAR-studie worden meegewogen, die vaccinatie bij de vraagprijs van de vaccins naar haar verwachting niet meer kostenbesparend is.

6.1 Eerdere advisering

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Vaak wordt voor preventieve interventies een *incremental cost effectiveness ratio* (ICER) 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. Op basis van een toen nog niet gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyse en de referentiewaarde van 20.000 euro per QALY stelde de commissie in 2017 dat algemene vaccinatie bij de destijds geldende vraagprijs van de

vaccins niet kosteneffectief zou zijn. Bij een lagere vaccinprijs zou algemene vaccinatie kosteneffectief en zelfs kostenbesparend kunnen worden. Vaccinatie van alleen de risicogroepen was volgens de toen gehanteerde analyse ook bij de vraagprijs van de vaccins al kostenbesparend.

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*).

6.2 Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie

In 2020 zijn er, zoals al beschreven, veel minder besmettingen door rotavirus en minder ziekenhuisopnames als gevolg daarvan gemeld. In de andere factoren die bij een analyse van de kosteneffectiviteit worden meegenomen zijn sinds het eerste advies geen veranderingen van betekenis opgetreden. De commissie verwacht dat de veranderingen in aantallen besmettingen en ziekenhuisopnames van tijdelijke aard zijn; na het opheffen van de verschillende maatregelen die genomen zijn in verband met de COVID-19-pandemie nemen de aantallen waarschijnlijk weer toe. Op basis van deze aanname stelt de commissie dat er in vergelijking met de situatie van 2017 wat de kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie betreft geen grote veranderingen zijn opgetreden,



ook omdat de vaccinprijs in dezelfde orde van grootte is gebleven. Een update van de stand van zaken betreffende de kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen rotavirus is dan ook niet nodig. Om wel kosteneffectief of zelfs kostenbesparend te kunnen worden zou de vaccinprijs moeten dalen. De toen gebruikte kosteneffectiviteitsanalyse is inmiddels gepubliceerd.³⁸ In die publicatie wordt bij een veronderstelde vaccinprijs van 75 euro per kind de kosteneffectiviteitsratio van algemene vaccinatie berekend op 51.277 euro per QALY. Uit een van de figuren is op te maken dat de referentiewaarde van 20.000 euro per QALY wordt bereikt als de vaccinprijs daalt tot onder de 50 euro per kind.

De commissie merkt hierbij op dat er in de hoofdtekst van deze publicatie bij de discontering (verrekening) van toekomstige kosten en effecten niet van de Nederlandse richtlijnen is uitgegaan.^a Het wel hanteren van die richtlijnen zou resulteren in een iets gunstiger kosteneffectiviteitsprofiel.³⁸

De commissie tekent hierbij aan dat in de kosteneffectiviteitsanalyse wordt uitgegaan van een hogere effectiviteit van vaccinatie van risicogroepen dan uit de RIVAR-studie naar voren komt. Als die studie als uitgangspunt wordt genomen impliceert dat dat de uitkomsten van de kosten-effectiviteitsanalyse alleen gebruikt kunnen worden bij een voldoende sterke groepsbescherming en een voldoende hoge deelname. Op basis

van de door haar beoordeelde wetenschappelijke literatuur concludeert de commissie dat aan die eerste voorwaarde, namelijk groepsbescherming, wordt voldaan. Of er ook voldoende deelname is zal uit de praktijk moeten blijken.

6.3 Kosteneffectiviteit van vaccinatie van risicogroepen

Uit de kosteneffectiviteitsanalyse die ook in het eerste advies is gebruikt blijkt dat vaccinatie van risicogroepen kostenbesparend was, ook als de vraagprijs van de vaccins wordt gehanteerd.³⁸ In die analyse is echter aan de effectiviteit van de vaccinatie van risicogroepen een gunstiger waarde toegekend dan uit de RIVAR-studie blijkt. Er zijn te veel beperkingen aan de RIVAR-studie om alleen daarop een nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse te baseren, stelt de commissie; meer gegevens over vaccinatie van risicogroepen zijn daarvoor noodzakelijk. De commissie volstaat nu met de conclusie dat als de resultaten van de RIVAR-studie worden meegewogen vaccinatie van risicogroepen waarschijnlijk niet meer kostenbesparend is.

^a Bij kosteneffectiviteitsanalyses worden de kosten en effecten vaak over meerdere jaren verdisconteerd. In Nederland wordt daarbij voor de kosten een jaarlijks disconteringspercentage van 4% gehanteerd en voor de effecten 1,5%. In de genoemde publicatie is, zoals ook in het buitenland wel gebeurt, voor zowel de kosten als de effecten voor 3% gekozen.



07 advies

De commissie staat, net als in het advies uit 2017, positief tegenover het aanbieden van algemene vaccinatie tegen rotavirus via het Rijksvaccinatieprogramma. De wetenschappelijke gegevens over algemene vaccinatie die sinds het eerste advies beschikbaar gekomen zijn, sterken de commissie in haar overtuiging. Op basis van de RIVAR-studie adviseert de commissie op dit moment vaccinatie tegen rotavirus niet te beperken tot kinderen uit risicogroepen. Wel adviseert zij vaccinatie van deze kinderen deel te laten uitmaken van het programma van algemene vaccinatie.

7.1 Algemene vaccinatie

De sinds het eerste advies beschikbaar gekomen wetenschappelijke gegevens over algemene vaccinatie bekrachtigen medisch-inhoudelijk gezien het positieve standpunt uit het eerste advies over opname van vaccinatie tegen rotavirus in het RVP. Net als in het eerste advies spreekt de commissie geen voorkeur uit voor een van beide vaccins, aangezien de vaccins een vergelijkbare effectiviteit en een soortgelijk veiligheidsprofiel hebben. Met uitzondering van 2020 is de ziektelast door rotavirus aanzienlijk en vaccinatie daartegen voldoet aan de criteria van effectiviteit, veiligheid en aanvaardbaarheid. De eerste gegevens over het effect van vaccinatie op het ontstaan van convulsies, DM-1 en coeliakie pleiten ook vóór vaccinatie. De commissie verwacht in aanvulling daarop

dat door vaccinatie tegen rotavirus aan te bieden binnen het RVP de deelnamegraad hoog genoeg zal worden om groepsbescherming mogelijk te maken. Daarmee kunnen kinderen die te jong zijn om te vaccineren en kinderen uit risicogroepen tegen rotavirus worden beschermd.

De kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen rotavirus is bij het hanteren van de vraagprijs van de vaccins echter ongunstig. De commissie tekent hierbij aan dat de vraagprijs na aanbesteding kan dalen.^a

Als vaccinatie tegen rotavirus deel gaat uitmaken van het RVP raadt de commissie aan de resultaten van die vaccinatie te monitoren. Daarmee kunnen ook wetenschappelijke gegevens worden verkregen over het mogelijke verband tussen infectie door rotavirus en het ontstaan van aandoeningen als DM-1 en coeliakie.

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

7.2 Vaccinatie van risicogroepen

De Gezondheidsraad adviseerde eerder om in ieder geval kinderen uit risicogroepen (kinderen die te vroeg geboren zijn, een te laag

^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.



geboortegewicht of een aangeboren afwijking hebben) tegen rotavirus te vaccineren. De nu beschikbaar gekomen resultaten van de Nederlandse RIVAR-studie wijzen echter op een minder gunstige nut-risicoverhouding van deze vaccinatie. Onderzoek uit de Verenigde Staten naar vaccinatie van een van de risicogroepen uit de RIVAR-studie daarentegen laat wel positieve resultaten zien. De commissie beschouwt de RIVAR-studie als een belangrijk (eerste) signaal, op basis waarvan zij adviseert vaccinatie niet te beperken tot kinderen uit risicogroepen. De commissie acht het raadzaam vaccinatie van kinderen uit risicogroepen wel deel uit te laten maken van een algemeen vaccinatieprogramma en de resultaten daarvan te monitoren. Op die manier kunnen de resultaten van de RIVAR-studie worden bevestigd of ontkracht. De commissie ziet hierbij de opkomst onder de risicogroepen wel als mogelijk lastig punt: in de RIVAR-studie waren de aantallen deelnemers lager dan verwacht en maakte een aanzienlijk deel het onderzoek niet af. Dit benadrukt volgens de commissie eens te meer het belang van goede voorlichting.



literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/21.
- ² Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen rotavirus*. Den Haag, 2017; publicatienr. 2017/16.
- ³ Dornbusch HJ, Vesikari T, Guarino A, LoVecchio A, Hadjipanayis A, Koletzko B. *Rotavirus vaccination for all children or subgroups only? Comment of the European Academy of Paediatrics (EAP) and the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) recommendation group for rotavirus vaccination*. Eur J Pediatr 2020; 179(9): 1489-93.
- ⁴ Schurink-van 't Klooster T.M.; de Melker HE. *The National Immunisation Programme in the Netherlands: Surveillance and developments in 2019-2020*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000; 2020-0077.
- ⁵ Verberk JDMdM, H.E. *Rotavirus in the Netherlands: Background Information for the Health Council*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2017.
- ⁶ Middeldorp MvD, J.A.P.; de Melker,H.E. *Update of literature: Vaccination against rotavirus 9 March 2021*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2021.
- ⁷ Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. *Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use*. Cochrane Database Syst Rev 2019:10.
- ⁸ Burnett E, Parashar UD, Tate JE. *Global Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Hospitalizations and Deaths Among Children <5 Years Old: 2006-2019*. J Infect Dis 2020; 222(10): 1731-9.
- ⁹ Pindyck T, Tate JE, Parashar UD. *A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States - vaccine uptake, effectiveness, and impact*. Expert Rev Vaccines 2018; 17(7): 593-606.
- ¹⁰ Marquis A, Koch J. *Impact of Routine Rotavirus Vaccination in Germany: Evaluation Five Years After Its Introduction*. Pediatr Infect Dis J 2020; 39(7): e109-e16.
- ¹¹ van Dongen JAPR, E.D.M.; Schuurman, R.; van Houten, M.A., Bont, L.J. *Rotavirus Vaccine Effectiveness among Infants with Medical Risk Conditions in the Netherlands*. manuscript.
- ¹² Dahl RM, Curns AT, Tate JE, Parashar UD. *Effect of Rotavirus Vaccination on Acute Diarrheal Hospitalizations Among Low and Very Low Birth Weight US Infants, 2001-2015*. Pediatr Infect Dis J 2018; 37(8): 817-22.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Sabbe M, Berger N, Blommaert A, Ogunjimi B, Grammens T, Callens M, et al. *Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the*



- post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014.* Euro Surveill 2016; 21(27): 1-12.
- ¹⁵ Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, Khalil I, Troeger C, et al. *Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Am J Trop Med Hyg 2018; 98(4): 1197-201.
- ¹⁶ Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Martinon-Torres F. *Systemic features of rotavirus infection.* J Infect 2016; 72 Suppl: S98-S105.
- ¹⁷ Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, et al. *Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children.* Clin Infect Dis 2014; 58(2): 173-7.
- ¹⁸ Pardo-Seco J, Cebey-Lopez M, Martinon-Torres N, Salas A, Gomez-Rial J, Rodriguez-Tenreiro C, et al. *Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalization for Seizures.* Pediatr Infect Dis J 2015; 34(7): 769-73.
- ¹⁹ Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Aliabadi N, Parashar UD. *Rotavirus Vaccination Is Associated With Reduced Seizure Hospitalization Risk Among Commercially Insured US Children.* Clin Infect Dis 2018; 67(10): 1614-6.
- ²⁰ Salas A, Pardo-Seco J, Cebey-Lopez M, Martinon-Martinez JM, Gomez-Rial J, Curras-Tuala MJ, et al. *Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations for seizures: Heterologous or unforeseen direct vaccine effects?* Vaccine 2019; 37(25): 3362-8.
- ²¹ Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. *Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes.* Diabetes 2000; 49(8): 1319-24.
- ²² Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, et al. *Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life.* Clin Exp Immunol 2002; 128(3): 511-5.
- ²³ Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, Leino T. *Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life.* Pediatr Infect Dis J 2017; 36(7): 674-5.
- ²⁴ Hemming-Harlow ML, M., Mäki, M., Vesikari, T. *Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents.* Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 539-41.
- ²⁵ Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW, et al. *Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes Risk Among US Children With Commercial Insurance.* JAMA Pediatr 2020; 174(4): 383-5.
- ²⁶ Glanz JM, Clarke CL, Xu S, Daley MF, Shoup JA, Schroeder EB, et al. *Association Between Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes in Children.* JAMA Pediatr 2020; 174(5): 455-62.
- ²⁷ Rogers MAM, Basu T, Kim C. *Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001-2017.* Sci Rep 2019; 9(1): 7727.



- ²⁸ Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. *Association of Rotavirus Vaccination With the Incidence of Type 1 Diabetes in Children*. JAMA Pediatr 2019; 173(3): 280-2.
- ²⁹ van Dongen JAPW, S.M.; Rouers, E.D.M.; Schuurman, R.; Band, C.; Bont, L.J. *Safety and Tolerability of Live Attenuated Human Rotavirus Vaccination in High-Risk Premature Infants in the Netherlands*. manuscript.
- ³⁰ Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. *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.
- ³¹ Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. *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.
- ³² Briggs-Steinberg C, Aboudi D, Hodson G, Shah S. *Clinical Tolerance of In-Neonatal Intensive Care Unit Administration of Rotavirus Vaccine*. Am J Perinatol 2021; 38(05): 456-62.
- ³³ Hiramatsu H, Suzuki R, Nagatani A, Boda H, Miyata M, Hattori F, et al. *Rotavirus Vaccination Can Be Performed Without Viral Dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit*. J Infect Dis 2018; 217(4): 589-96.
- ³⁴ Martcheva M, Bolker BM, Holt RD. *Vaccine-induced pathogen strain replacement: what are the mechanisms?* J R Soc Interface 2008; 5(18): 3-13.
- ³⁵ Markkula J, Hemming-Harlo M, Savolainen-Kopra C, Al-Hello H, Vesikari T. *Continuing rotavirus circulation in children and adults despite high coverage rotavirus vaccination in Finland*. J Infect 2020; 80(1): 76-83.
- ³⁶ Degiuseppe JI, Stupka JA. *Genotype distribution of Group A rotavirus in children before and after massive vaccination in Latin America and the Caribbean: Systematic review*. Vaccine 2020; 38(4): 733-40.
- ³⁷ *Eurorotanet annual report 2019*. Liverpool: University of Liverpool, 2020.
- ³⁸ Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM, Pijnacker R, van Gaalen RD, Klinkenberg D, et al. *Updated cost-effectiveness and risk-benefit analysis of two infant rotavirus vaccination strategies in a high-income, low-endemic setting*. BMC Med 2018; 16(1): 168.



Commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie Vaccinaties voor het advies Vaccinatie tegen rotavirus 2021

- prof. dr. ir. G.A. Zielhuis, emeritus hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en gepensioneerd arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
- dr. F.J. Meijman, universitair hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde & ouderengeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, arts-microbioloog, hoogleraar Global Health, Afdeling Global Health en Afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC-AMC
- dr. A. Simon, internist-infectioloog, afdeling interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
- 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:

- D. van Bentem, MSC, VWS, Den Haag
- dr. I.V.F. van den Broek, VWS, Den Haag
- drs. M. Carpay, RIVM, Bilthoven
- E. van Daalen, VWS, Den Haag
- S. Knies, PhD, Zorginstituut Nederland, Diemen
- dr. T.G.J. van Rossum, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- prof. dr. ir. T. Smid, Amsterdam UMC
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- dr. J.M. van der Waal, 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



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 rotavirus 2021.
Den Haag: Gezondheidsraad 2021; publicatienr. 2021/31.

Alle rechten voorbehouden

