

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Gezondheidsraad

Vaccinatie tegen gordelroos

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Vaccinatie tegen gordelroos*
Uw kenmerk : 808173-139787-PG
Ons kenmerk : I-945572/EB/jh/066-I
Bijlagen : 1
Datum : 29 juni 2016

Geachte minister,

Op 20 augustus 2015 vroeg u mij om advies over vaccinatie tegen gordelroos (kenmerk 808173-139787-PG). De vaste Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad heeft het gevraagde advies opgesteld, dat ik u hierbij aanbied na consultatie van de Beraadsgroep Volksgezondheid en de Beraadsgroep Gezondheidszorg.

De discussie binnen de commissie draaide vooral om de vraag in hoeverre bij vaccinatie tegen gordelroos sprake is van essentiële zorg. Met name ging het daarbij om de weging van de verhouding tussen de ziektelast – door de zenuwpijn (PHN) die kan optreden bij gordelroos – en de effectiviteit van het huidige vaccin. Tien van de twaalf commissieleden vinden dat er onvoldoende aanleiding is om te kunnen spreken van essentiële zorg. Twee commissieleden maken een andere afweging en achten de geboden bescherming tegen PHN wel toereikend daarvoor. Zelf deel ik het meerderheidsstandpunt van de commissie en weet mij daar bovendien bij gesteund door de visie van de beide beraadsgroepen.

Verdere opmerkingen over vaccinatie tegen gordelroos vindt u in de verbindende rapportage van de Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland, die u vandaag separaat wordt toegezonden.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 13

-
- 1 Inleiding 17
 - 1.1 Achtergrond 17
 - 1.2 Adviesaanvraag 18
 - 1.3 Werkwijze van de commissie 18
 - 1.4 Kader voor de beoordeling van vaccinaties 18
 - 1.5 Leeswijzer 19

-
- 2 Ziekteelast 21
 - 2.1 Ziektebeeld van gordelroos 21
 - 2.2 Complicaties van gordelroos: vooral pijn 22
 - 2.3 Epidemiologie van gordelroos en PHN 23
 - 2.4 Conclusie 25

-
- 3 Werkzaamheid en effectiviteit 27
 - 3.1 Momenteel één vaccin 27
 - 3.2 Werkzaamheid 27
 - 3.3 Effectiviteit 29
 - 3.4 Duur van de bescherming door vaccinatie 30
-

3.5	Effectiviteit voor een individu	32
3.6	Conclusie	34
<hr/>		
4	Veiligheid	35
4.1	Bijwerkingen	35
4.2	Immuungecompromitteerden	36
4.3	Conclusie	37
<hr/>		
5	Doelmatigheid	39
5.1	Nut-riciverhouding	39
5.2	Kosteneffectiviteit	40
5.3	Conclusie	41
<hr/>		
6	Advies: vaccinatie tegen gordelroos geen essentiële zorg	43
6.1	De adviesaanvraag beantwoord	43
6.2	Aanbevelingen met het oog op individuele zorg	45
6.3	Blik op de toekomst	45
6.4	Conclusie	46
<hr/>		
	Literatuur	47
<hr/>		
	Bijlagen	51
A	De adviesaanvraag	53
B	De commissie	55
C	Beoordelingskader	57

Vaccinatie tegen gordelroos

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2016/09, Den Haag, 29 juli 2016

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/09.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Vaccination against shingles. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/09.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-120-1

Samenvatting

Jaarlijks krijgen ongeveer 55.000 mensen gordelroos in Nederland en dat kan gepaard gaan met veel pijn. Vooral ouderen lopen kans gordelroos te krijgen en de kans daarop neemt toe met de leeftijd. Er is één geregistreerd vaccin op de markt tegen de ziekte: Zostavax®. De minister van VWS heeft de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren in hoeverre met het beschikbare vaccin in Nederland gezondheidswinst te behalen valt en hoe eventuele vaccinatie het beste vorm kan krijgen, al dan niet in specifieke groepen. De vaste Commissie Vaccinaties van de raad heeft zich over deze vraag gebogen. Daarbij heeft zij zich gebaseerd op de wetenschappelijke gegevens over de ziektelast, de effectiviteit, veiligheid en de doelmatigheid van vaccinatie.

Kenmerken van gordelroos

Gordelroos is het gevolg van een opleving van het waterpokkenvirus, dat na een doorgemaakte infectie aanwezig blijft in het zenuwstelsel en bij verminderde weerstand opnieuw de kop kan opsteken. Twee derde van de gordelroospatiënten is ouder dan 50 jaar. Besmettingsgevaar is er nauwelijks, omdat het overgrote deel van de bevolking als kind waterpokken heeft gehad.

Gordelroos geeft een branderige of jeukende huiduitslag. De meest belastende complicatie is zenuwpijn (postherpetische neuralgie; PHN). De kans op het optreden van PHN is beperkt, maar neemt toe met de leeftijd. Ziekenhuisopname bij gordelroos komt weinig voor en ook sterfte aan de ziekte is zeldzaam.

Effectiviteit van de vaccinatie

De effectiviteit van de vaccinatie is beperkt en de bescherming is van korte duur: in het eerste jaar na vaccinatie beschermt Zostavax® twee derde van de gevaccineerden, na drie jaar is dit gedaald tot een derde en na acht jaar is de vaccinatie vrijwel uitgewerkt. Over de effectiviteit van eventuele hervaccinatie zijn onvoldoende gegevens beschikbaar; Zostavax® is ook niet geregistreerd voor hervaccinatie. In absolute zin is door vaccinatie de kans om gordelroos te krijgen voor iemand van 70 jaar 2 procent lager (niet 11,8 maar 9,8 procent), de kans op pijn die ten minste een maand aanhoudt (PHN1) 0,7 procent lager (niet 4,7 maar 4,0 procent) en de kans op pijn die ten minste drie maanden aanhoudt (PHN3) 0,3 procent lager (niet 2,5 maar 2,2 procent). De kans op ziekenhuisopname is 0,12 procent lager (niet 0,72 maar 0,60 procent). De kans op sterfte als gevolg van gordelroos vermindert nagenoeg niet.

Veiligheid van de vaccinatie

De commissie ziet geen reden om te twijfelen aan de veiligheid van de vaccinatie bij gezonde mensen: de bijwerkingen zijn over het algemeen mild. Dat ligt anders bij mensen met een verminderde werking van het immuunsysteem door ziekte en/of geneesmiddelengebruik (reuma, ziekte van Crohn, tumoren, HIV-infectie, kankergeneesmiddelen). Voor deze groep geldt een contra-indicatie: de vaccinatie kan bij hen tot ernstige complicaties leiden, omdat het een vaccin met een levend verzwakt virus is. Gordelroos treedt juist op bij een verminderde weerstand. Vaccinatie biedt dus geen oplossing voor de groep die er het meeste baat bij zou kunnen hebben.

Doelmatigheid van de vaccinatie

Wat de doelmatigheid betreft is het nut van de vaccinatie beperkt, maar zijn er ook geen grote risico's aan verbonden. De kosteneffectiviteit van vaccinatie met Zostavax® wordt geschat tussen €20.000 en €40.000 per *quality adjusted life year* (QALY, extra levensjaar in goede gezondheid).

Beoordeling van vaccinatie: publiek, collectief of individueel belang?

De commissie concludeert dat vaccinatie tegen gordelroos niet in aanmerking komt voor opname in een publiek programma zoals het Rijksvaccinatieprogramma. Dit omdat gordelroos zich niet verspreidt op een manier die een

bedreiging vormt voor de gezondheid van de bevolking of die het maatschappelijke leven kan belemmeren. Ook doen zich geen epidemieën voor. Daarom ligt het niet in de rede dat de overheid de vaccinatie gaat organiseren en financieren.

Ook dient vaccinatie met Zostavax® volgens de ruime meerderheid van de commissie geen collectief belang. Daarvan is sprake als de vaccinatie een dermate belangrijke bescherming biedt voor alle daarvoor in aanmerking komende mensen (van een significante doelgroep) dat deze als essentiële zorg kan worden aangemerkt, die voor de hele doelgroep gelijk toegankelijk zou moeten zijn. Naar het oordeel van de ruime meerderheid van de commissie is daarvoor de effectiviteit van de vaccinatie te beperkt en de beschermingsduur te kort. Bovendien is het huidige vaccin niet veilig voor mensen met een verminderde afweer. Twee commissieleden nemen een afwijkend standpunt in en vinden wel dat er sprake is van essentiële zorg, gezien de bescherming die vaccinatie biedt tegen de complicatie PHN.

Ook zonder overtuigend publiek of collectief belang kunnen individuen hun eigen redenen hebben om gordelroosvaccinatie te overwegen. Het is dan van belang dat de toelating op de markt, de registratie van bijwerkingen en publieksvoorlichtingen goed geregeld zijn. Dit vraagt een infrastructuur en publieksinformatie gericht op potentiële individuele gebruikers. Van belang is dat de informatie zowel de voordelen als de nadelen en risico's van vaccinatie evenwichtig bespreekt. Verder moeten zorgprofessionals voorbereid zijn op vragen over vaccinaties die buiten het publieke en collectieve belang vallen. Dat vraagt aandacht in de bijscholing. Tot slot beveelt de commissie aan onderzoek te laten doen naar het gebruik van individuele vaccinatiezorg bij de huisarts.

Blik op de toekomst

Dit advies heeft betrekking op Zostavax®, het enige vaccin tegen gordelroos dat momenteel in Nederland beschikbaar is. Er is een nieuw vaccin in ontwikkeling dat geen levend virus bevat en dat naar verwachting over enkele jaren op de markt kan komen. Dan zou het volgens de commissie zinvol kunnen zijn vaccinatie tegen gordelroos opnieuw te overwegen.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination against shingles. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/09.

Every year about 55,000 people in the Netherlands develop shingles, which can be very painful. The elderly are at particular risk of developing shingles, and the level of risk involved increases with age. Zostavax® is the only available registered vaccine against this disease. The Ministry of Health, Welfare and Sport has asked the Health Council of the Netherlands for its advice concerning the potential health gains of using the available vaccine in the Netherlands and on how a possible vaccination scheme might best be arranged, either for specific groups or in a more general context. The Council's permanent Committee on Vaccinations has examined this issue. The Committee based its work on scientific data relating to the burden of disease, and on the vaccination's effectiveness, safety and efficiency.

Characteristics of shingles

Shingles is caused by a resurgence of the varicella zoster virus which, following a past infection, persisted in the nervous system and resurfaced again when the individual's immune system weakened. Two thirds of shingles patients are above 50 years of age. There is little risk of becoming infected, as the vast majority of the population has had chicken-pox during childhood.

Shingles produces a burning or itchy rash. The most unpleasant complication is nerve pain (postherpetic neuralgia, or PHN). While the risk of PHN is limited,

it does increase with age. Hospitalisation for shingles is uncommon and mortality from the disease is rare.

Effectiveness of the vaccination

The effectiveness of vaccination is limited and the protection it provides is short-lived. In the first year after vaccination, Zostavax® protects two thirds of vaccinated individuals. After three years this has fallen to a third, and eight years after vaccination its protective effect is practically zero. Insufficient data are available on the effectiveness of possible revaccination nor, indeed, is Zostavax® registered for revaccination. In absolute terms, vaccination reduces a 70-year old individual's risk of developing shingles by 2 percent (from 11.8 percent to 9.8 percent). His risk of suffering pain for at least one month (PHN1) is reduced by 0.7 percent (from 4.7 percent to 4.0 percent), while his risk of suffering pain for at least three months (PHN3) is reduced by 0.3 percent (from 2.5 percent to 2.2 percent). The risk of hospitalisation is reduced by 0.12 percent (from 0.72 percent to 0.60 percent). The risk of mortality from shingles remains virtually unchanged.

Safety of the vaccination

The Committee sees no reason to doubt the safety of vaccination in healthy individuals, as the adverse effects involved are generally mild. The situation is different in individuals whose immune system has been compromised as a result of illness and use of medication (rheumatoid arthritis, Crohn's disease, tumours, HIV infection, anti-cancer drugs). Vaccination is contraindicated for this group as it can result in serious complications: this is because Zostavax® is a live attenuated vaccine. Indeed, shingles is associated with a weakened immune response. Thus, vaccination is of no use to the very group that might otherwise have the most to gain from it.

Efficiency of the vaccination

Concerning efficiency, the usefulness of vaccination is limited but, on the other hand, there are no major risks involved. The cost-effectiveness of vaccination with Zostavax® has been estimated at between €20,000 and €40,000 per quality adjusted life year (QALY).

Assessment of vaccination: individual, collective or public relevance?

The Committee concludes that vaccination against shingles is not eligible for inclusion in a public programme, such as the National Immunisation Programme. This is because shingles does not spread in a way that might pose a threat to the health of the population or that might be an impediment to the fabric of society. Nor is this an epidemic disease. Accordingly, it would not be reasonable for the government to organise and finance a vaccination programme.

Furthermore, according to the vast majority of the Committee, vaccination with Zostavax® involves no collective relevance. This would be the case if vaccination were to provide such substantial protection for all eligible individuals (of a significant target group) that it should be regarded as essential healthcare, equally accessible to the entire target group. In the opinion of the vast majority of the Committee this does not apply, as the effectiveness of the vaccination is too limited and the period of protection too short. Moreover, the current vaccine is not safe for individuals with a compromised immune system. Two committee members take a different view, however. They feel that, given the protection afforded by vaccination against PHN, this vaccination could be regarded as essential healthcare.

Even in the absence of a convincing public or collective relevance, individuals may have their own reasons for considering vaccination against shingles. Thus, it is important for market authorisation, for the registration of adverse effects, and for public information campaigns to be organised effectively. This requires infrastructure and public information that are aimed at potential individual users. It is important for such information to provide a balanced view of the drawbacks and risks of vaccination, as well as the benefits involved. Furthermore, healthcare professionals should be prepared for questions about vaccinations that are outside the public and collective domain. There should be a focus on this in the context of continuing education. Finally, the Committee recommends scientific research into the use of individual vaccination care at general practitioner's practices.

A view of the future

This advisory report relates to Zostavax®, the only vaccine against shingles currently available in the Netherlands. A new vaccine, which contains no live virus, is currently under development. It is expected that this may reach the market within a few years. At that point, according to the Committee, it might be appropriate to reconsider vaccination against shingles.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Inleiding

1.1 Achtergrond

In Nederland krijgen jaarlijks 55.000 mensen gordelroos, een opleving van het varicellazostervirus dat op kinderleeftijd waterpokken veroorzaakt. Sinds 2006 is er een vaccin tegen gordelroos op de markt (Zostavax®).

In Europa hanteren landen ieder hun eigen kader voor de beoordeling van vaccinaties. Dat kan leiden tot verschillen in uitkomsten. Het Verenigd Koninkrijk legt bijvoorbeeld meer nadruk op de kosteneffectiviteit. Op dit moment wordt Zostavax® in Europa aanbevolen in het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Oostenrijk en Tsjechië.¹ Alleen voor het Verenigd Koninkrijk is bekend dat vaccinatie tegen gordelroos programmatisch wordt uitgevoerd. In haar adviesaanvraag schrijft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) dat het vaccin verkrijgbaar is in Nederland, maar vooralsnog nauwelijks wordt gebruikt, waardoor mogelijk gezondheidswinst blijft liggen (bijlage A).²

In maart 2014 heeft Zorginstituut Nederland (ZiNL) een farmacotherapeutisch rapport gepubliceerd naar aanleiding van een specifieke aanvraag van de fabrikant Sanofi Pasteur MSD, over het levend verzwakte vaccin* Zostavax®.³ De aanvraag van de fabrikant betrof opname van deze vaccinatie voor zeventig-plussers in het geneesmiddelenvergoedingensysteem. ZiNL oordeelde dat geen

* Levend verzwakte vaccins bestaan uit levend verzwakte ziekteverwekkers, waarvan het ziekmakend vermogen veel kleiner is dan van de natuurlijke ziekteverwekker, maar niet nihil.

sprake was van geïndiceerde preventie zoals dit door ZiNL wordt gedefinieerd, en adviseerde daarom deze aanvraag niet te honoreren.³ De vraag van de minister aan de Gezondheidsraad is een algemene vraag of en hoe optimale gezondheidswinst behaald kan worden door vaccinatie tegen gordelroos.

1.2 Adviesaanvraag

In bijlage A is de adviesaanvraag van de minister opgenomen. Specifiek vraagt zij:

- 1 Verdient vaccinatie tegen gordelroos aanbeveling?
- 2 Zo ja, kunt u een specifieke groep (leeftijd, geslacht, etc.) definiëren die het meeste baat zal hebben van een dergelijke vaccinatie?
- 3 Hoe kan het beschikbare vaccin het best ingezet worden? Hierbij denk ik aan zaken als samenstelling, dosis, moment van toediening.
- 4 De antwoorden op deze vragen kunnen al een beeld geven van de optimale vormgeving (publiek programma, onderdeel van de zorg, anders) van vaccinatie tegen gordelroos. Kunt u indien dat het geval is, aangeven op welke manier volgens u de specifieke groep binnen de zorg het best bereikt kan worden, zodat de gezondheidswinst van het vaccin optimaal zal worden benut?
- 5 Daarbij doet zich in het kader van de nieuwe beoordelingskamer vaccins de vraag voor in hoeverre er bij de specifieke doelgroepen gesproken kan worden van (geïndiceerde) preventie dan wel essentiële zorg of anderszins?

1.3 Werkwijze van de commissie

Op verzoek van de minister inventariseert de Gezondheidsraad de wetenschappelijke kennis over vaccinatie en adviseert hij over een optimaal gebruik van vaccins. Voor deze taak stelde de voorzitter van de raad de Commissie Vaccinaties in (bijlage B). Zij heeft, naast de wetenschappelijke literatuur, gebruik kunnen maken van een eerder gepubliceerd farmacotherapeutisch rapport van ZiNL op de aanvraag van Sanofi Pasteur MSD voor vaccinatie tegen gordelroos van zeventigplussers met Zostavax®.³

1.4 Kader voor de beoordeling van vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties. Verdient de vaccinatie een plek in een publiek programma, is het essentiële zorg, of is er sprake van individuele zorg (voor eigen rekening)?^{2,4} Voor de bepaling welke overheidsbemoeienis 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. 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 C bevat een overzicht van het spectrum van vaccinatiezorg en de criteria die de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.

1.5 Leeswijzer

In de achtereenvolgende hoofdstukken bespreekt de commissie in hoofdstuk 2 de ziektelast van gordelroos en komen in de hoofdstukken 3 tot en met 5 de effectiviteit, de veiligheid en de doelmatigheid van vaccinatie tegen gordelroos aan bod. In hoofdstuk 6 formuleert de commissie haar advies en doet zij enkele algemene aanbevelingen over de toegankelijkheid van de vaccinatiezorg in Nederland buiten het publieke en collectieve domein. Tot slot plaatst zij in dit slothoofdstuk haar advies in het licht van toekomstige ontwikkelingen op het gebied van vaccinatie tegen gordelroos.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Ziektelast

Het varicellazostervirus veroorzaakt op kinderleeftijd voornamelijk waterpokken en op volwassen leeftijd gordelroos (als betrokkene eerder waterpokken heeft gehad). Ongeveer 95 procent van de bevolking in Nederland heeft een infectie met het virus doorgemaakt. Besmettingsgevaar is beperkt tot personen die nog niet met het virus zijn besmet, veelal jonge kinderen. Na een infectie wordt het virus niet volledig geklaard, maar verbergt het zich in de sensorische ganglia (zenuwknoten).

Oplevingen van het virus worden voorkomen door de cellulaire immuniteit, maar als de weerstand afneemt kan het virus opnieuw de kop opsteken als gordelroos. Meestal gaat het dan om één zo'n episode; in enkele gevallen om herhaalde oplevingen. Een verminderde weerstand kan globaal twee oorzaken hebben. Om te beginnen neemt de weerstand af bij het ouder worden (immunosenescentie). Daarnaast zijn er mensen met een aandoening of die een geneesmiddel gebruiken waardoor hun afweer is gecompromitteerd. Daarbij gaat het bijvoorbeeld om de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses (SLE), HIV-infectie, tumoren zoals lymfomen en kankergeneesmiddelen (chemotherapeutische middelen, zoals *biologicals*).

2.1 Ziektebeeld van gordelroos

Tijdens een gordelroosepisode ontstaat in het verzorgingsgebied van het ganglion, waar het virus zich verborgen heeft na waterpokken, een typerend

huidpatroon van een afgegrensd gebied van rode huid met blaasjes. Deze karakteristieke huidvelden zijn gegroepeerd aan een zijde van het lichaam in een of enkele huidsegmenten. Deze uitingen van gordelroos op de huid worden meestal gezien op de romp (50 procent), de armen (20 procent) en in het gezicht (15 procent).³

In het laboratorium kan de infectie bevestigd worden met PCR (*polymerase chain reaction*) technieken waarmee kan worden bepaald of er DNA van het virus in het verkregen celmateriaal zit. Celmateriaal komt meestal van het vocht uit de blaasjes of korstjes, van speeksel of liquor cerebrospinalis (hersenvocht).⁵ Er zijn andere, snellere, laboratoriumtechnieken, zoals directe immunofluorescentie, maar die zijn niet zo gevoelig als PCR en worden in de praktijk nauwelijks ingezet.⁶

2.2 Complicaties van gordelroos: vooral pijn

Naast algemene ziekteverschijnselen zoals koorts, vermoeidheid en hoofdpijn zijn er verschillende complicaties mogelijk van gordelroos die variëren in ernst en duur.

Pijn: postherpetische neuralgie

Pijn is de meest voorkomende complicatie. Deze kan zich uiten als hevige, brandende of schietende/stekende pijnen die gepaard kunnen gaan met paresthesieën, dysesthesie (naar, abnormaal gevoel, spontaan of uitgelokt door stimuli), hyperesthesieën en allodynie (normaliter niet pijnlijke prikkels die als pijnlijk worden ervaren) van de aangedane huid. De pijn kan voor, tijdens en na het ontstaan van de huidlaesies optreden. De pijn na de huidlaesies wordt postherpetische neuralgie (PHN) genoemd en kan weken, maanden of een jaar na gordelroos aanhouden. Het is in de literatuur veelal gebruikelijk om pas van PHN te spreken als de kenmerken ten minste een maand na het ontstaan van de huidafwijkingen nog aanwezig zijn.⁷ PHN die één maand of meer aanhoudt noemt men in de literatuur PHN1 en PHN die drie maanden of langer aanhoudt noemt men PHN3. Bij de vaststelling of er sprake is van PHN1 of PHN3 worden verschillende definities toegepast, waardoor het vaak lastig is om het optreden van pijn tussen de verschillende studies te vergelijken. In dit advies hanteert de commissie de definitie van PHN van van Hoek:

*a pain score of 3 or more on an 11-point pain scale, from 0 = no pain, to 10 =worst pain imaginable.*⁸

PHN is moeilijk behandelbaar, al kunnen verschillende geneesmiddelen wel iets tegen de pijn doen.⁹ Mogelijk speelt een rol hoe vroeg in het ziekteproces met behandeling wordt gestart.

Andere complicaties

Naast de pijn zijn nog diverse andere complicaties mogelijk die weliswaar minder frequent voorkomen, maar zeer ernstig kunnen zijn.^{10,11} Complicaties worden lang niet altijd vergezeld of voorafgegaan door de bekende huidafwijkingen. Complicaties zijn te groeperen in viscerale, neurologische en oculaire complicaties: parese (van spieren in de arm, het been, het diafragma of de buikwand), vasculopathie, meningitis, meningoencephalitis, myelopathie, cerebellitis, pneumonitis, hepatitis en verschillende oogandoeningen waarvan retinanecrose de meest ernstige is.

De aard van de complicatie is mede afhankelijk van het innervatiegebied van het ganglion waar het virus zich had verborgen. In dit verband zijn de hersenzenuwen en vooral de oogtak van de nervus trigeminus berucht. In dit zenuwgebied is de pijn vaak ernstiger en bestaat een kans op – soms blijvende – problemen met het gezichtsvermogen (glaucoom, littekens of blindheid).

Naast de al genoemde complicaties, kunnen er bacteriële superinfecties optreden van de aangedane huidgebieden met *Staphylococcus Aureus* of, een enkele keer, met groep A betahemolytische streptococci.

Ook deze complicaties zijn vaak moeilijk behandelbaar.⁹

2.3 Epidemiologie van gordelroos en PHN

Gordelroosincidentie op basis van huisartsenbezoek per jaar

Over de jaren is de incidentie van gordelroos in Nederland redelijk constant. De incidentie van gordelroos wordt afgeleid van het aantal bezoeken aan de huisarts in verband met gordelroos. Jaarlijks werd in de periode 2002 t/m 2011 gemiddeld ruim 55.000 keer voor gordelroos de huisarts bezocht*: 340 per 100.000 men-

* Een patiënt kan meer dan een keer gordelroos doormaken en daarom wordt gesproken van episodes en niet van patiënten. Slechts een paar procent van de patiënten heeft meer dan een episode en dat zelden in hetzelfde jaar. Het valt te verwachten dat niet iedereen met gordelroos naar de huisarts gaat en dat zorgt voor een onderschatting van de incidentie. Naar verwachting zijn dat mensen met een relatief mild ziektebeeld.

sen.*¹² Zonder correctie voor het percentage mensen dat meer dan eens een episode gordelroos doormaakt en gerekend vanaf nuljarige leeftijd, loopt een Nederlander ongeveer 33 procent kans om gedurende zijn leven gordelroos door te maken.¹²

Vrouwen krijgen iets vaker te maken met gordelroos dan mannen. De incidentie neemt (evenredig voor mannen en vrouwen) toe met de leeftijd: tweede van de gevallen betreft vijftigplussers.

Kans op postherpetische pijn

Pijn komt bij patiënten met gordelroos vaak voor, maar aanhoudende pijn, PHN, veel minder vaak. In Amerikaans onderzoek rapporteerde in de eerste maand ongeveer 70 procent van de gordelroospatiënten klinische relevante pijn waarvan ongeveer 25 procent ernstige pijn. Na een maand had nog 25 procent pijn en 5 procent PHN en na drie maanden was dit respectievelijk 10 en 2 procent.¹³ Daarna namen de percentages minder snel af. Na twee jaar waren er nog wel mensen met pijn en PHN.

Opstelten (2002) publiceerde een studie met 837 gevallen van gordelroos, 54 (7 procent) gevallen van PHN1 en 22 (3 procent) gevallen van PHN3 uit een database van 22 huisartsenpraktijken (Huisartsen Netwerk Utrecht) met daarin de gegevens van 49.000 mensen gedurende ongeveer 250.000 persoonsjaren.¹⁴ Gedurende de follow-up van vijf jaar maakte bijna een op de zestig patiënten een episode met gordelroos door. De database is niet specifiek 'gepowered' om vragen over gordelroos en PHN met een bepaalde statistische zekerheid te beantwoorden, laat staan gecorrigeerd voor leeftijd. Wel lijken volgens de commissie de data over het algemeen het beeld te bevestigen dat de incidentie van PHN toeneemt met de leeftijd.

Ziekenhuisopnames per jaar

Het aantal ziekenhuisopnames van meer dan een dag blijft over de jaren redelijk constant, per jaar gemiddeld 2,3 per 100.000 inwoners in de periode 2000 tot en

* De NIVEL-data over gordelroos bij de huisarts zijn van het RIVM verkregen.¹² Deze data zijn door het NIVEL geschat met een nieuwe methode (vanaf 2012) met als gevolg daarvan hogere cijfers dan voorheen (voor 2012). Data berekend met de nieuwe methode van 2010-2011 konden door het RIVM met terugwerkende kracht verkregen worden. Een vergelijking tussen de data (2010 en 2011) berekend met de oude en nieuwe methode lieten grote verschillen zien. De validiteit van de nieuwe methode is nog onvoldoende vastgesteld. De cijfers verkregen door het NIVEL met de oude methode komen het meest overeen met de cijfers uit het Verenigd Koninkrijk. Mede om deze redenen worden voor het huidige advies de incidentiecijfers gebruikt die zijn verkregen met de oude methode.

met 2014. Het aantal dagopnames dat daar nog bij komt is over de laatste jaren afgenomen naar ongeveer vier per 100.000 inwoners.*¹⁵ De toename van het risico op pijn en de ernst van pijn met de leeftijd vertaalt zich niet in een gelijke toename van de kans op opname. Een op de negentien van de zestigjarige en één op de zestien van de zeventigjarige gordelroospatiënten worden een dag of meer opgenomen.¹⁵

Vrouwen worden net zo vaak verwezen voor opname in verband met gordelroos als mannen, maar omdat gordelroos bij vrouwen iets vaker voorkomt, worden er gemiddeld meer vrouwen (meer dan een dag) opgenomen dan mannen (2,6 versus 1,9 per 100.000 per jaar in de periode 2000 tot en met 2014).¹⁵

Mortaliteit

Tussen 2000 en 2014 stierven er volgens de mortaliteitsregistratie van het CBS jaarlijks tussen de 13 en 26 mensen (2-10 mannen en 9-22 vrouwen) met als geregistreerde primaire doodsoorzaak gordelroos. Een enkeling was jonger dan 50 en het merendeel 80 jaar of ouder. Volgens de cijfers van het CBS overlijdt ongeveer een op de 3000 gordelroospatiënten uiteindelijk aan gordelroos.²⁶ Het is zowel mogelijk dat de mortaliteit hiermee wordt overschat, zoals in de VS het geval lijkt, als wordt onderschat, omdat bekend is dat zeldzame ziektes als doodsoorzaak regelmatig over het hoofd worden gezien.¹⁶ In hoeverre van over- of onderschatting sprake is, is niet vast te stellen.

2.4 Conclusie

Jaarlijks krijgen ruim 55.000 mensen, vooral ouderen, gordelroos. Gordelroos is een belastende ziekte met pijn als belangrijkste complicatie. Klinisch relevante pijn houdt bij ongeveer zeven procent van de gordelroospatiënten een maand of meer aan. Volgens de commissie is het aantal ziekenhuisopnames vanwege gordelroos gering en komt sterfte aan de ziekte nauwelijks voor.

* Gordelroospatiënten worden regelmatig één dag opgenomen als standaard onderdeel van het zorgproces om ze in te stellen op de pijnmedicatie.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Werkzaamheid en effectiviteit

Bij de beoordeling van een vaccinatie is het essentieel om zowel de werkzaamheid als de effectiviteit te evalueren. Daarvoor zijn langjarige studies nodig naar de incidentie van gordelroos en PHN in groepen die wel en die niet gevaccineerd zijn. Ook is van belang te evalueren hoe lang de vaccinatie effectief is.

3.1 Momenteel één vaccin

Er is momenteel, sinds 2006, één vaccin beschikbaar voor vaccinatie tegen gordelroos. Dit vaccin, Zostavax® (Sanofi Pasteur MSD), is een zogenoemd levend verzwakt vaccin (van de Oka/Merck-stam).¹⁷ De pathogeniteit van het vaccin is zeer laag, maar niet uitgesloten. Er zijn drie contra-indicaties: immunodeficiëntie (vooral van de cellulaire immuniteit), actieve onbehandelde tuberculose en zwangerschap, omdat het verzwakte pathogeen de placenta kan passeren en in theorie de ongeboren vrucht kan infecteren. Het vaccin kan voor de preventie van gordelroos en de ziektelast van PHN als een eenmalige subcutane injectie worden ingezet om actieve immunisatie te bereiken bij mensen vanaf vijftigjarige leeftijd zonder verstoorde afweer.⁵

3.2 Werkzaamheid

Om de werkzaamheid te kunnen aantonen zijn – goede en onafhankelijk uitgevoerde – gerandomiseerde placebogecontroleerde (bij voorkeur tweezijdig)

geblindeerde studies nodig. Er zijn twee Amerikaanse gerandomiseerde trials waarin de werkzaamheid van vaccinatie tegen gordelroos is bestudeerd, zowel voor de preventie van gordelroos als voor de preventie van PHN: SPS¹⁸ en ZEST.*¹⁹ Aan SPS namen in totaal 38.546 mensen deel van wie 20.747 tussen de 60 en 69 jaar oud en 17.799 70 jaar of ouder waren. In totaal was 41 procent vrouw. In ZEST waren de 22.439 deelnemers tussen 50 en 59 jaar oud en was 62 procent vrouw. Het primaire doel van SPS was om de werkzaamheid van vaccinatie op de relatieve incidentie van de ziektelast te schatten; secundair werd ook de relatieve daling van gordelroos en PHN geschat. ZEST richtte zich primair op het voorkomen van gevallen van gordelroos in de gevaccineerde (interventie)groep vergeleken met de niet gevaccineerde (placebo) groep; secundair werd de individuele ziektelast geschat. Ziektelast werd in beide studies gedefinieerd als een samengestelde maat van incidentie van gordelroos met de ernst en duur van de acute pijn.

In ZEST was de werkzaamheid van vaccinatie in de leeftijdsgroep van 50 tot 59 jaar 70 procent (95%BI 54-81), in SPS 64 procent in de groep van 60 tot 69 jaar en 38 procent in de groep van 70 jaar of ouder. In SPS was de werkzaamheid tegen PHN in beide leeftijdsgroepen ongeveer 66 procent. Mogelijk komt dit doordat de huideffecten sneller optreden dan de pijn, zodat de immunoreactie door vaccinatie wel de pijn maar niet op tijd de huideffecten voorkomt. Wel golden hier brede betrouwbaarheidsintervallen.

Volgens de commissie lijkt vaccinatie over het algemeen iets beter te werken tegen PHN dan tegen gordelroos. Verder lijkt de werkzaamheid tegen de incidentie van gordelroos afhankelijk van de leeftijd. Dat kan te maken hebben met toenemende immunosenescentie bij ouder worden. Deels kan bij het leeftijdseffect sprake zijn van vertekening tussen de studies, bijvoorbeeld doordat in SPS 41 procent vrouw was vergeleken met 62 procent in ZEST. Bovendien had ZEST een follow-up van iets meer dan een jaar en SPS van iets meer dan drie jaar, wat kan leiden tot een relatieve overschatting van de werkzaamheid in ZEST.

De werkzaamheid van een vaccin in klinische trials kan niet zomaar vertaald worden naar effectiviteit in de praktijk. Zo kunnen de testgroepen afwijken van de algemene bevolking. In ZEST rapporteren de auteurs dat 90 procent van de deelnemers een vorm van medische aandoening of risicofactor daarvoor (zoals hoge bloeddruk) had en 80 procent geneesmiddelen gebruikte, zoals cholesterolverlagers en bloeddrukverlagers. In SPS was de vooraf gemeten gemiddelde score op de kwaliteit van leven van de deelnemers hoger dan in de gemiddelde

* ZiNL heeft alleen SPS geanalyseerd, omdat ZEST betrekking had op vaccinatie tegen gordelroos in een populatie van 50 tot 59 jaar oud waar het ZiNL-rapport niet over ging.

algemene bevolking van deze leeftijd mag worden verwacht. Dit wijst op een relatief gezonde populatie ouderen en dat heeft mogelijk consequenties voor de generaliseerbaarheid van de uitkomsten.^{18,20,21} Dit betekent dat zelfs met goed uitgevoerde RCT's niet altijd goede uitspraken te doen zijn over de externe validiteit van de werkzaamheid: werkt het even goed en is het even veilig voor de algemene bevolking, die ook minder gezond kan zijn? Ook kunnen na de trials nog wijzigingen plaatsvinden in het vaccin of in het vaccinatieprogramma die de effectiviteit kunnen beïnvloeden. Daarom zijn ook altijd studies nodig naar de effectiviteit van vaccinatie in de algemene bevolking.

3.3 Effectiviteit

Voor de effectiviteit moet vertrouwd worden op de gegevens van (bij voorkeur prospectieve) cohortonderzoeken. In een groot retrospectief cohort met maximaal drie en gemiddeld minder dan 2 jaar follow-up met 75.761 gevaccineerden (130.416 persoonsjaren) en 227.283 niet-gevaccineerden (355.659 persoonsjaren) rapporteert Tseng (2011) in totaal 5.434 gevallen van gordelroos waarvan er 841 minimaal één dag opgenomen werden. De incidentie van gordelroos was 6,4 per 1.000 persoonsjaren onder de gevaccineerden en 13,0 onder de niet-gevaccineerden. Zij berekenden hazard ratio's* van 0,45 (95%BI 0,42-0,48) voor gordelroos, 0,35 (95%BI 0,24-0,51) voor gordelroosopnames en 0,37 (95%BI 0,23-0,61) voor opthalmische gordelroos. PHN en andere complicaties werden niet geregistreerd en konden dus in deze studie niet worden bestudeerd.²²

De tweede studie betrof een cohort van 766.330 mensen, van wie 3,9 procent zich liet vaccineren, en die gemiddeld gedurende iets minder dan drie jaar werden gevolgd waarbij het eerste jaar na vaccinatie niet werd meegerekend.**²³ Dit resulteerde in 28.291 gevaccineerde persoonsjaren en 1.291.832 ongevaccineerde persoonsjaren.²³ De incidentie van gordelroos was 5,4 (95%BI 4,6-6,4) per 1.000 persoonsjaren onder de gevaccineerden en 10 (95% BI 9,8-10,2) per 1.000 persoonsjaren onder de niet-gevaccineerden met een (gecorrigeerde) hazard ratio van 0,48 (95%BI 0,39-0,56) voor gordelroos, 0,52 (95%BI 0,36-0,75) voor PHN1 en 0,62 (95%BI 0,39-0,97) voor PHN3.

Deze twee (Amerikaanse) studies laten zien dat vaccinatie op de korte termijn (de follow up was slechts drie jaar) bij ongeveer de helft van de gevaccineerden effectief is. Vaccinatie leek iets effectiever tegen PHN dan tegen

* Een hazard ratio kan hier worden geïnterpreteerd als een relatief risico. Een hazard ratio of relatief risico van 0,5 betekent dat het risico op ziekte voor een gevaccineerd persoon de helft lager is dan voor een niet-gevaccineerd persoon.

** Dat werd gedaan om prevalentie gordelroos gevallen te voorkomen.

gordelroos. Helaas is PHN slechts gemeten in een van de twee studies waarin het aantal gevaccineerden relatief laag is. De betrouwbaarheidsintervallen waren breed en overlaptten voor beide uitkomstmaten. Er kan daarom niet worden geconcludeerd dat vaccinatie effectiever is tegen PHN dan tegen gordelroos.

Leeftijd

Er zijn enkele observationele studies met uiteenlopende resultaten waarin gekeken is naar de relatie tussen leeftijd en het effect van vaccinatie. In de studie van Tseng (2011) werd geen leeftijdsafhankelijk effect geobserveerd. Weliswaar was de incidentie in de jongere leeftijdsgroepen lager, maar dat gold zowel voor de gevaccineerden als de niet-gevaccineerden. De effectiviteit varieerde van 0,55 (95%BI 0,47-0,64) voor de groep 60-64-jarigen tot 0,48 (95%BI 0,38-0,61) voor de 80-plussers en de betrouwbaarheidsintervallen overlaptten in alle leeftijdsgroepen. Langan (2013) vond wel een leeftijdseffect. Met de groep van 65-69-jarigen als referentie was de gecorrigeerde hazard ratio voor 70-74-jarigen 1,09 (95%BI 1,03-1,15), voor 75-79-jarigen 1,15 (95%BI 1,09-1,21) en voor 80-plussers 1,11 (95%BI 1,06-1,17). Alleen met de jongste groep als referentie vond men een significant leeftijdseffect, maar niet tussen de oudere leeftijdsgroepen onderling. De observationele studies maken het daarom voor de commissie niet aannemelijk dat vaccinatie op latere leeftijd minder effectief is dan op jongere leeftijd.

3.4 Duur van de bescherming door vaccinatie

Recent zijn er resultaten beschikbaar gekomen van twee studies over de effectiviteit van gordelroosvaccinatie op de lange termijn. De eerste studie is gedaan onder een subpopulatie van de oorspronkelijke SPS (de *long term persistence study*; LTPS).²⁴ In deze studie heeft de controlegroep in de tussentijd ook vaccinatie aangeboden gekregen, waardoor van een gerandomiseerde studieopzet dus geen sprake meer is. Wel maakt de studie duidelijk dat het effect op gordelroos van de vaccinatie over de jaren snel afneemt. De tweede studie is een uitbreiding op de studie van Tseng zowel in de grootte van de studiepopulatie ($n=176.078$ gevaccineerden en 528.234 niet-gevaccineerden uit dezelfde populatie) als in de uiterste follow-up duur (acht jaar).²⁵ In die studie was de effectiviteit van vaccinatie in het eerste jaar 69 procent, bedroeg deze na drie jaar nog 35 procent en daalde de effectiviteit snel tot deze in het achtste jaar nog maar 4 procent was.²⁵ PHN werd in deze studie niet gemeten.

Er zijn gegevens dat de bescherming tegen PHN langer aan zou kunnen houden dan tegen gordelroos en immunologisch zou dat ook kunnen, maar de commissie vindt de gegevens te beperkt om daarover conclusies te kunnen trekken. Een eventueel langere beschermingsduur tegen PHN kan op den duur bevestigd worden in de observationele studie van Langan, maar daarvan zijn nog alleen follow-up gegevens van de eerste drie jaar gepubliceerd. Over enkele jaren kunnen de gegevens uit het Engelse vaccinatieprogramma mogelijk ook meer duidelijkheid verschaffen over de beschermingsduur tegen gordelroos en tegen PHN.

Levensverwachting en hervaccineren of boosten van de immuniteit

In tabel 1 staat voor mannen en voor vrouwen per leeftijdscategorie (van 60 tot 85) de gemiddelde levensverwachting en het percentage mensen dat naar verwachting nog tien jaar of meer zal leven.²⁶ Tot op hoge leeftijd is de levensverwachting voor meer dan de helft van de mensen langer dan de verwachte effectiviteit van vaccinatie tegen gordelroos.

Tabel 1 Gemiddelde levensverwachting en de kans om nog tien jaar of langer te leven voor mannen en vrouwen in Nederland

Leeftijd	Mannen		Vrouwen	
	LV	≥10 jaar	LV	≥10 jaar
	Jaar	%	jaar	%
60 jaar	23	90%	26	93%
65 jaar	19	84%	22	89%
70 jaar	15	74%	17	82%
75 jaar	11	57%	14	70%
80 jaar	8	36%	10	49%
85 jaar	6	16%	7	25%

LV= levensverwachting in jaren; ≥10 jaar = het percentage mensen dat nog 10 jaar of langer zal leven.

Er is slechts indirect onderzoek gedaan naar de werking van hervaccineren met Zostavax®. Een kleine dubbelblinde RCT van Mills uit 2010 onderzocht de veiligheid en het effect van toediening van Zostavax® bij 101 patiënten die al eerder gordelroos hadden doorgemaakt.²⁷ In deze studie staat een eerdere opleving van het varicellazostervirus model voor een primaire vaccinatie. Het vaccineren van voormalige gordelroospatiënten lijkt veilig en na vaccinatie was er een duidelijke immuunrespons bij de gevaccineerden vergeleken met de placebogroep. De eveneens redelijk kleine en niet gerandomiseerde studie van Levin (2015),

waarin een deel van de deelnemers na jaren een tweede dosis van Zostavax® ontving, toonde geen ernstige bijwerkingen aan. Daarbij was de immuunrespons van 70-plussers die de tweede dosis van het vaccin ontvingen (n=200) hoger dan van 70-plussers die tijdens de studie de eerste dosis ontvingen (n=200).²⁸

Beide studies laten zien dat boosten of hervaccineren zou kunnen werken. Volgens de commissie laten de opzet en studieomvang van beide studies echter duidelijk te wensen over en de effectmaten zijn alleen gericht op de immunogeniciteit van (een tweede) vaccinatie. Zij vindt deze studies daarom onvoldoende om aan te tonen in hoeverre boosten of hervaccineren effectief is. Of en in welke mate hervaccineren (dan wel boosten) effect heeft op klinische effectmaten, zoals de incidentie van gordelroos, ziektelast, ziekenhuisopname en PHN, is dan ook niet vast te stellen. Zostavax® is ook niet geregistreerd voor hervaccinatie of als booster.

3.5 Effectiviteit voor een individu

Wat betekenen de gegevens over de werkzaamheid en effectiviteit van Zostavax® nu voor een individu en zijn kans om gordelroos te krijgen nadat hij zich heeft laten vaccineren? Tabel 2 laat dit zien voor mensen van 60, 65, 70, 75 en 80 jaar. Op basis van Nederlandse gegevens (zonder rekening te houden met statistische onzekerheid en recente gegevens over de kortere beschermingsduur) is het levenslang risico op gordelroos, PHN, ziekenhuisopname en sterfte berekend.^{8,15,26}

De tabel laat zien dat het levenslang relatieve risico op gordelroos voor iemand van bijvoorbeeld 70 jaar door vaccinatie met 17 procent afneemt. De kans om gordelroos te krijgen daalt door vaccinatie van 11,8 tot 9,8 procent, oftewel met 2 procent. Voor PHN1 neemt het levenslang relatieve risico door vaccinatie voor iemand van zeventig jaar af met 15 procent en voor PHN3 met 12 procent. De kans om PHN1 te krijgen daalt door vaccinatie van 4,7 tot 4,0 procent, oftewel met 0,7 procent.* De kans om PHN3 te krijgen daalt door vaccinatie van 2,5 tot 2,2 procent, oftewel met 0,3 procent.**

* Dit percentage kan ook zo gelezen worden dat er 142 mensen moeten worden gevaccineerd om een geval van PHN1 te voorkomen.

** Er moeten 337 mensen worden gevaccineerd om een geval van PHN3 te voorkomen.

Table 2 De kans van een persoon van een bepaalde leeftijd om gedurende zijn leven gordelroos en complicaties daarvan te krijgen zonder en met vaccinatie.^a

Een persoon van	60 jaar	65 jaar	70 jaar	75 jaar	80 jaar
<i>heeft zonder vaccinatie gedurende de rest van het leven</i>					
kans op gordelroos	15,3%	13,4%	11,8%	9,5%	8,1%
kans op PHN1	5,6%	5,1%	4,7%	4,0%	3,6%
kans op PHN3	2,6%	2,5%	2,5%	2,3%	2,3%
kans om >1 dag opgenomen te worden door gordelroos	0,18%	0,18%	0,17%	0,16%	0,15%
kans om 1 dag opgenomen te worden door gordelroos	0,63%	0,59%	0,55%	0,45%	0,36%
kans om te sterven aan de gevolgen van gordelroos	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,03%
<i>heeft met vaccinatie gedurende de rest van het leven</i>					
kans op gordelroos	12,8%	10,8%	9,8%	7,8%	7,3%
kans op PHN1	4,9%	4,2%	4,0%	3,3%	3,3%
kans op PHN3	2,4%	2,2%	2,2%	2,0%	2,1%
kans om >1 dag opgenomen te worden door gordelroos	0,17%	0,15%	0,15%	0,13%	0,14%
kans om 1 dag opgenomen te worden door gordelroos	0,55%	0,49%	0,45%	0,36%	0,32%
kans om te sterven aan de gevolgen van gordelroos	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,03%
<i>heeft door vaccinatie gedurende de rest van het leven</i>					
minder kans op gordelroos	2,5%	2,6%	2%	1,7%	0,8%
minder kans op PHN1	0,8%	0,9%	0,7%	0,6%	0,3%
minder kans op PHN3	0,2%	0,3%	0,3%	0,3%	0,2%
minder kans op een ziekenhuisopname door gordelroos	0,09%	0,13%	0,12%	0,11%	0,05%
minder kans om te sterven aan de gevolgen van gordelroos	±0%	±0%	±0%	±0%	±0%

^a Deze cijfers zijn gebaseerd op van Lier 201015, van Hoek 20098 en cijfers van het Centraal Bureau voor Statistiek. Hierin is geen rekening gehouden met statistische onzekerheid en de recente gegevens over de kortere beschermingsduur.

3.6 Conclusie

De commissie concludeert dat de effectiviteit van de gordelroosvaccinatie beperkt is. Op de korte termijn werkt het vaccin bij ongeveer de helft van de gevaccineerden. De bescherming is van korte duur: in het eerste jaar na vaccinatie werkt deze bij twee derde van de gevaccineerden, na drie jaar is dit gedaald tot een derde en na acht jaar is de vaccinatie vrijwel uitgewerkt. Het vaccin is niet geregistreerd voor hervaccinatie. Daarbij zijn over de effectiviteit van eventuele hervaccinatie onvoldoende gegevens beschikbaar. In absolute zin is door vaccinatie de kans om gordelroos te krijgen voor iemand van 70 jaar 2 procent lager (van 11,8 tot 9,8 procent) en de kans op PHN 0,3 procent lager (van 2,5 tot 2,2 procent).

Veiligheid

Bij de beoordeling van de veiligheid van een vaccinatie draait het om de vraag of de vaccinatie nadelige gezondheidseffecten heeft en in hoeverre deze afbreuk doen aan de gezondheidswinst in de bevolking. In dit hoofdstuk gaat de commissie in op de bijwerkingen van Zostavax® en op een van de groepen voor wie een contra-indicatie bestaat tegen vaccinatie met dit middel.

4.1 Bijwerkingen

In beide RCT's naar de werkzaamheid van gordelroosvaccinatie (SPS en ZEST) is ook onderzoek gedaan naar bijwerkingen, in de studies naar de effectiviteit in de praktijk niet.^{18, 19} Bijwerkingen van vaccinatie tegen gordelroos komen veel voor en duidelijk vaker in de gevaccineerde groep dan in de placebogroep. Wel gaat het om milde bijwerkingen rond de injectieplaats en systemische reacties. Deze bijwerkingen horen min of meer bij de respons van het lichaam op een vaccinatie. Het farmacotherapeutisch Kompas meldt over de bijwerkingen van Zostavax®:

- Zeer vaak (> 10%): reactie op de injectieplaats (erytheem, pijn, jeuk, zwelling).
- Vaak (1-10%): overige reacties op de injectieplaats (warmtegevoel, hematoom, induratie). Pijn in ledemaat. Hoofdpijn.
- Zeer zelden (< 0,01%): varicella.
- Verder zijn gemeld: lymfadenopathie (hals, oksel). Huiduitslag, urticaria. Koorts. Overgevoelighedsreacties (incl. anafylaxie). Artralgie, myalgie. Misselijkheid. Herpes zoster (vaccinstam).

SPS en ZEST waren niet opgezet om verschillen in ernstige bijwerkingen te kunnen uitsluiten of aantonen. Ernstige bijwerkingen waren zeldzaam en troffen binnen 182 dagen na vaccinatie naar schatting 1 tot 2 op de 1.000 mensen extra vergeleken met de placebogroep.^{18,19} Dit verschil was echter niet statistisch significant en het betrouwbaarheidsinterval laat geen conclusies toe over de reproduceerbaarheid van het geobserveerde verschil in een vergelijkbare steekproef.

Sterfte kwam in SPS niet vaker voor bij de gevaccineerden (n=793; 4,1 procent) dan bij de niet-gevaccineerden (n=795; 4,1 procent). Ook als gekeken werd naar de verschillende leeftijdsgroepen waren er geen significante verschillen waar te nemen. In ZEST overleden vier mensen waarvan een in de groep gevaccineerden.

In de LTPS, een niet-gerandomiseerde studie naar langetermijnbijwerkingen met een deel van de onderzoekspopulatie van de SPS, kwamen geen nieuwe bijwerkingen naar voren.²⁴

Observationele studies naar de veiligheid van vaccinatie tegen gordelroos ontbreken. Wel wordt met name in Canada en de VS al jarenlang gevaccineerd tegen gordelroos zonder dat er problemen zijn gerapporteerd over de veiligheid. Sinds enkele jaren worden zeventigplussers in Engeland gevaccineerd tegen gordelroos. Ook uit Engeland zijn er geen problemen gerapporteerd over de veiligheid. Wel is de follow-up in Engeland nog ontoereikend voor conclusies over de veiligheid op de lange termijn.

4.2 Immungecompromitteerden

Bij Zostavax® geldt een contra-indicatie voor immungecompromitteerden. Dit betreft mensen met aandoeningen of geneesmiddelen die de afweer verminderen, zoals de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses (SLE), HIV-infectie, tumoren zoals lymfomen en kankergeneesmiddelen (chemotherapeutische middelen, zoals *biologicals*). Deze groep loopt het grootste risico op gordelroos en de complicaties daarvan. Zij zouden daarom het meeste baat kunnen hebben bij vaccinatie tegen gordelroos, ware het niet dat het levend verzwakte virus in het vaccin bij hen (in ieder geval theoretisch) juist (in heviger mate) gordelroos en de complicaties daarvan kan veroorzaken. Of dat voor alle immungecompromitteerden geldt of alleen voor degenen bij wie de cellulaire immuniteit gecompromitteerd is, is nooit onderzocht. Daarom wordt bij de contra-indicaties dat onderscheid niet gemaakt.

4.3 Conclusie

Over het algemeen ziet de commissie geen reden om te twijfelen aan de veiligheid van vaccinatie tegen gordelroos binnen de algemene gezonde populatie. Vanuit het oogpunt van veiligheid vindt de commissie dat goed moet worden geborgd dat immuungecompromitteerden niet worden gevaccineerd tegen gordelroos of in ieder geval niet voordat zij dit hebben overlegd met hun reguliere zorgverleners. Het toedienen van Zostavax® bij mensen uit deze groep zou tot ernstige complicaties kunnen leiden.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Doelmatigheid

In verband met de doelmatigheid wordt gekeken naar de nut-risicoverhouding van vaccinatie tegen gordelroos en naar de kosteneffectiviteit van vaccineren tegen gordelroos vergeleken met niet vaccineren.

5.1 Nut-risicoverhouding

In deze paragraaf beschouwt de commissie de hiervoor besproken gegevens over effectiviteit, de beschermingsduur en de veiligheid vanuit het perspectief van doelmatigheid (zonder rekening te houden met statistische onzekerheid en recente gegevens over de kortere beschermingsduur).²⁵

Een 70-jarige* ziet het risico dat hij nog gordelroos krijgt na vaccinatie met Zostavax® dalen met twee procent (van 11,8 naar 9,8 procent), zijn risico om PHN1 te krijgen met 0,7 procent (van 4,7 naar 4,0 procent), om PHN3 te krijgen met 0,3 procent (van 2,5 naar 2,2 procent), de kans op een opname van een dag of meer door (complicaties van) gordelroos met 0,12 procent (van 0,72 naar 0,60 procent). Zijn kans om te overlijden door gordelroos is heel laag en daalt na vaccinatie hoognaamd niet.¹⁵

* Net als in het rapport van ZiNL wordt de leeftijd van 70 jaar aangehouden. Zo kunnen de gegevens ook eenvoudig met de gegevens uit Engeland vergeleken worden waar gordelroosvaccinatie programmatisch wordt aangeboden aan iedereen van 70 jaar.

De gegevens over bijwerkingen uit de trials geven deze persoon volgens de commissie geen redenen tot grote zorgen. De bijwerkingen lijken vooral van lokale aard. Er zijn geen harde gegevens over bijwerkingen op lange termijn, maar in de praktijk zijn er geen incidenten en meldingen waardoor aan de veiligheid getwijfeld zou moeten worden.

Immuungecompromitteerden mogen niet met Zostavax® gevaccineerd worden, omdat het levend verzwakte virus voor hen potentieel (zeer) schadelijk kan zijn. Alternatieven zijn er momenteel niet.

5.2 Kosteneffectiviteit

In kosteneffectiviteitsstudies worden de verhoudingen tussen kosten en effecten van wel en niet vaccineren met elkaar vergeleken. Dit wordt een incrementele kosteneffectiviteitsratio genoemd of ICER (*incremental cost effectiveness ratio*). In Nederland wordt daarbij het zogenoemde maatschappelijke perspectief centraal gesteld, waarbij ook indirecte medische kosten en effecten worden meegenomen in de berekening. De verhouding tussen kosten en effecten wordt uitgedrukt in kosten per *quality adjusted life years* (QALY's, extra levensjaar in goede gezondheid).

Met de QALY voor vaccinatie tegen gordelroos wordt de gezondheidswinst geschat van de voordelen en de nadelen van vaccinatie. Van Lier schatte de winst van vaccinatie ten opzichte van niet-vaccineren opgeteld voor alle zeventigjarigen op 352 QALY's.¹⁵ Omgerekend zou dat betekenen dat er 268 zeventigjarigen gevaccineerd moeten worden om per saldo een QALY te verdienen. In de studie van De Boer (2013) en de aanvraag van de fabrikant bij ZiNL is geschat dat er bijna 500 zeventigjarigen moeten worden gevaccineerd voor een QALY.²⁹ De cijfers lopen dus nogal uiteen.

In Nederland wordt geen drempelwaarde gehanteerd voor kosteneffectiviteit voor preventieve maatregelen.³⁰ In de literatuur zal men regelmatig wel drempelwaarden van €20.000 per QALY aantreffen voor preventieve interventies.

De ICER van vaccinatie tegen gordelroos vergeleken met niet vaccineren wordt in de verschillende studies primair geschat tussen €20.000 en €40.000 per QALY.^{3,15,29} In gevoeligheidsanalyses loopt de range in de studies uiteen van minimaal ongeveer €14.000 tot €80.000. Dat is nog los van de betrouwbaarheidsintervallen van statistische onzekerheid rond de schattingen. Verder zijn in de kosten per QALY niet de door vaccinatie bespaarde kosten meegerekend van mantelzorg en het eventuele werkverzuim van deze verzorgers. Dit zou een – waarschijnlijk gering – gunstig effect hebben op de kosteneffectiviteit.

Tot slot zijn de kosten van het vaccin van belang. De Nederlandse modelstudies zijn gebaseerd op een gecentraliseerde inkoop als onderdeel van een programmatische aanpak en kwamen daarom op een kostprijs tussen de €70 en €90 voor het vaccin.^{15,29} Binnen het individuele of collectieve domein is (meestal) geen sprake van centrale inkoop en ZiNL rapporteert dan ook dat een opname van Zostavax® in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem ruim €100 per vaccin zal bedragen. Daar komen nog de apothekerskosten en de kosten voor een medisch consult bij voor toediening van de vaccinatie. Dat zou de kosteneffectiviteit negatief beïnvloeden.

5.3 Conclusie

Wat de doelmatigheid betreft, concludeert de commissie dat het nut van de vaccinatie beperkt is, maar dat er ook geen grote risico's aan verbonden zijn. De kosteneffectiviteit van vaccinatie met Zostavax® wordt geschat tussen €20.000 en €40.000 per QALY.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

Advies: vaccinatie tegen gordelroos geen essentiële zorg

In de voorgaande hoofdstukken heeft de commissie een overzicht gegeven van de stand van de wetenschap over de ernst en omvang van de ziektelast bij gordelroos, over risicogroepen en over de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van vaccinatie met het vaccin Zostavax®. In dit hoofdstuk zal zij de vragen van de minister beantwoorden. Bij deze beantwoording past de commissie de in bijlage C beschreven beoordelingscriteria toe. Vervolgens doet zij enkele aanbevelingen.

6.1 De adviesaanvraag beantwoord

Uit de vijf deelvragen uit de adviesaanvraag van de minister valt af te leiden dat de minister in essentie wil weten of vaccinatie tegen gordelroos aanbeveling verdient, en zo ja bij wie, en hoe die vaccinatie dan het beste vorm kan krijgen. Daarnaast vraagt zij expliciet in hoeverre het bij vaccinatie tegen gordelroos om essentiële zorg gaat. Omdat Zostavax® op dit moment het enige beschikbare vaccin is tegen gordelroos hebben de antwoorden nadrukkelijk alleen betrekking op vaccinatie met dit middel.

6.1.1 *Geen publiek belang*

Opname van een vaccinatie in een publiek programma wordt overwogen als het maatschappelijk leven ernstig belemmerd kan worden, bijvoorbeeld door een potentieel gevaarlijk micro-organisme dat zich snel kan verspreiden (bijlage C).

Bij gordelroos is daarvan geen sprake, omdat de ziekte optreedt door een opleving van een eerder doorgemaakte infectie en er geen of nauwelijks besmettingsgevaar is. Vaccinatie tegen gordelroos dient dus volgens de commissie geen publiek belang.

6.1.2 *Ook geen essentiële zorg*

Indien het aanbieden van vaccinatie niet een duidelijk publiek belang dient, kan het nog wel collectief belang dienen. Daarvan is sprake als vaccinaties een dermate belangrijke bescherming bieden voor alle daarvoor in aanmerking komende mensen (van een significante doelgroep) dat het als essentiële zorg kan worden aangemerkt, die voor al deze mensen gelijk toegankelijk zou moeten zijn. Individuele ziektelast en effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid (vooral kosteneffectiviteit) zijn hierbij de centrale criteria die de Gezondheidsraad beoordeelt (bijlage C).² Oordeelsvorming hierover vergt soms lastige afwegingen. Onder andere komt dat door het ontbreken van onomstreden grenswaarden per criterium. Men kan hooguit uitspraken doen over de (schattingen van de) mate van ziektelast, effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid. Anderzijds zullen, als niet onmiddellijk duidelijk is dat aan alle criteria is voldaan, de betreffende criteria in onderling samenhang moeten worden gewogen. Is het vaccin voldoende effectief, veilig en doelmatig, gegeven de ernst van de ziekte?

Hoe heeft de commissie deze afweging voor vaccinatie tegen gordelroos beoordeeld? Naar het oordeel van de commissie kan de individuele ziektelast ten gevolge van gordelroos aanzienlijk zijn, in het bijzonder wanneer zich postherpetische neuralgie (PHN) voordoet. De klinische manifestaties nemen in ernst en frequentie toe met de leeftijd. Ouderen zullen dan ook in principe het meeste baat kunnen hebben bij vaccinatie tegen gordelroos. De commissie heeft echter vastgesteld dat de effectiviteit en vooral de beschermingsduur van vaccinatie met Zostavax® tegen gordelroos en de complicaties daarvan beperkt is. De commissie heeft geen redenen om te twifelen aan de veiligheid van dit vaccin voor de algemene bevolking. Wel vraagt zij nadrukkelijk aandacht voor de veiligheid bij mensen die immuungecompromitteerd zijn door ziekte of geneesmiddelen voor wie Zostavax® gecontra-indiceerd is, omdat het bij hen ernstige complicaties kan veroorzaken.

Na uitvoerige discussie acht de ruime meerderheid van de commissie de initiële effectiviteit samen met de beschermingsduur van het huidige vaccin Zostavax® in relatie tot de ziektelast te beperkt om vaccinatie tegen gordelroos als essentiële zorg te kunnen aanmerken. Twee commissieleden maken een andere

afweging en vinden de bescherming die geboden wordt tegen PHN een voldoende argument om gordelroosvaccinatie als essentiële zorg te beschouwen.

6.2 Aanbevelingen met het oog op individuele zorg

Ook zonder overtuigend publiek of collectief belang, kunnen individuen hun eigen redenen hebben om gordelroosvaccinatie te overwegen. Gebaseerd op het Gezondheidsraadadvies uit 2013 ziet de commissie enkele thema's voor aanbeveling voor een goed verloop van alle vaccinaties binnen de individuele zorg. Ten eerste zou de infrastructuur en publieksinformatie volgens de commissie gericht moeten zijn op potentiële individuele gebruikers zonder directe zorgvraag. Het is van belang dat de informatie zowel de voordelen als de nadelen en de risico's van vaccinaties die buiten het collectieve en publieke belang vallen evenwichtig bespreekt. Ten tweede dienen zorgprofessionals voorbereid te zijn op vragen van hun individuele patiënten over vaccinaties buiten het publieke en collectieve belang. Dit vraagt aandacht in de bijscholing.

Voor adequate vaccinatiezorg binnen het individuele domein is overheidsbevoegdheid nodig. Zo draagt de overheid reeds zorg voor:

- toelating van (geregistreerde) vaccins tot de markt
- publieksvoorlichting
- wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg
- bewaking tegen potentiële schadelijkheid (bijwerkingenregistratie)

De commissie vindt dat de overheid dit moet continueren en dit zou kunnen verbeteren om vaccinaties buiten het publieke of collectieve domein toegankelijk te maken voor individuen.

De commissie doet nog enkele aanbevelingen voor onderzoek. Zo is het van belang de individuele vaccinatiezorg te monitoren: hoeveel mensen vragen ernaar bij de huisarts en laten zich uiteindelijk vaccineren? Daarnaast kan met *informed choice* onderzoek onderzocht worden welke keuzes individuen maken omtrent vaccinaties binnen de individuele zorg op basis van de publieksinformatie.

6.3 Blik op de toekomst

Naar verwachting komt binnen enkele jaren een nieuw vaccin tegen gordelroos beschikbaar.³¹ Dit vaccin bevat geen levend virus. Daarbij komen over enkele jaren gegevens uit het Engelse vaccinatieprogramma, die mogelijk meer duidelijkheid verschaffen over de beschermingsduur tegen gordelroos en tegen PHN. Dan kan het volgens de commissie zinvol zijn om opnieuw te bekijken hoe het

met de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van de vaccinatie tegen gordelroos gesteld is.

6.4 Conclusie

De commissie concludeert dat vaccinatie van ouderen met Zostavax® tegen gordelroos geen publiek belang dient en dat er onvoldoende sprake is van essentiële zorg. Vaccinatie tegen gordelroos blijft beschikbaar binnen de individuele zorg. Volgens de commissie is het een rol van de overheid om de toegankelijkheid hiervan te continueren en te verbeteren door middel van onder andere publieksinformatie en (bij)scholing van zorgprofessionals. Ten slotte vindt zij het van belang dat er onderzoek wordt gedaan naar individueel gebruik van en de keuze voor (gordelroos)vaccinatie.

Literatuur

-
- 1 European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccine in the European Union
Stockholm: ECDC; April 2014.
 - 2 Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/21.
 - 3 Zorgverzekering Cv. GVS-rapport: herpes zoster vaccin (Zostavax). Diemen: College voor
Zorgverzekering; 2014.
 - 4 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle
leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02.
 - 5 World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014.
Weekly epidemiological record 2014; 89(25): 265-88.
 - 6 Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, van Wijck AJ, van Essen GA, Moons KG, e.a. Clinical
diagnosis of herpes zoster in family practice. *Ann Fam Med* 2007; 5(4): 305-9; 10.1370/afm.707.
 - 7 Nederlands Huisartsen Genootschap. Herpes Zoster. [http://download.nhg.org/FTP_NHG/
standaarden/FTR/Herpes_Zoster_text.html](http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Herpes_Zoster_text.html), geraadpleegd: 02-06-2016.
 - 8 Hoek AJ van, Gay N, Melegaro A, Opstelten W and Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness
of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27(9): 1454-67; 10.1016/
j.vaccine.2008.12.024.
 - 9 Bijl MB, JRBJ; Essen, GA van; Wijck, AJM. Health relevance of shingles vaccination in the elderly
population. *Europe-ExPro*; 2015: 2015-09.
 - 10 Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL and Griffiths PD. Advances in the
understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol* 2010; 48 Suppl
1: S2-7; 10.1016/S1386-6532(10)70002-0.
-

- 11 Gilden D, Mahalingam R, Nagel MA, Pugazhenti S and Cohrs RJ. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37(5): 441-63; 10.1111/j.1365-2990.2011.01167.x.
- 12 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. The national immunisation programme in the Netherlands surveillance and developments in 2014-2015. Schurink-van 't Klooster TM, HE de, editor. Bilthoven: Milieu RvVe; 2015.
- 13 Johnson RW and Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1526-33; 10.1056/NEJMcp1403062.
- 14 Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA and 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.
- 15 Lier A van, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ and de Melker HE. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 237; 10.1186/1472-6963-10-237.
- 16 Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX and 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; 10.1093/cid/cis575.
- 17 Zorginstituut Nederland Farmacotherapeutisch Kompas. Varicellavaccin (secundaire infectie). <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/v/varicellavaccin--secundair, geraadpleegd: 02-06-2016>.
- 18 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; 10.1056/NEJMoa051016.
- 19 Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, Jr., McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, e.a. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54(7): 922-8; 10.1093/cid/cir970.
- 20 Shaw JW, Johnson JA and Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care* 2005; 43(3): 203-20.
- 21 Nyman JA, Barleen NA, Dowd BE, Russell DW, Coons SJ and Sullivan PW. Quality-of-life weights for the US population: self-reported health status and priority health conditions, by demographic characteristics. *Med Care* 2007; 45(7): 618-28; 10.1097/MLR.0b013e31803dce05.
- 22 Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS and Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011; 305(2): 160-6; 10.1001/jama.2010.1983.
- 23 Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ and Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013; 10(4): e1001420; 10.1371/journal.pmed.1001420.
- 24 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, e.a. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 60(6): 900-9; 10.1093/cid/ciu918.
-

- 25 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; 10.1093/infdis/jiw047.
- 26 Centraal Bureau voor de Statistiek. StatLine. <http://statline.cbs.nl/statweb/?LA=nl>, geraadpleegd: 02-06-2016.
- 27 Mills R, Tyring SK, Levin MJ, Parrino J, Li X, Coll KE, e.a. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010; 28(25): 4204-9; 10.1016/j.vaccine.2010.04.003.
- 28 Levin MJS, Kenneth E; Pang, Lei; Williams-Diaz, Angela; Zerbe, Gary; Canniff, Jennifer; Johnson, Michael J; Caldas, Yupanqui; Cho, Alice; Lang, Nancy; Su, Shu-Chih; Parrino, Janie; Popmihajlov, Zoran; Weinberg, Adriane. Administration of a second dose of herpes zoster vaccine ten years after first dose. *The Journal of infectious Disease* 2015; doi: 10.1093/infdis/jiv480
- 29 Boer PT de, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC and Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine* 2013; 31(9): 1276-83; 10.1016/j.vaccine.2012.12.067.
- 30 Gezondheidsraad. Grip op griep. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/16.
- 31 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; 10.1056/NEJMoa1501184.
- 32 Kroes MM, CG; Couwenbergh, BTLE; Eijndhoven, MJA; Festen, CCS; Rikken, F. Van preventie verzekerd. Diemen: College voor zorgverzekering; zorgverzekering Cv; 2007.

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Beoordelingskader

Bijlagen

embargo tot 29 juni 2016; om 10:00 uur

De adviesaanvraag

Op 20 augustus 2015 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag van de minister van VWS (kenmerk 808173-139787-PG).

De ziekte waterpokken komt in Nederland vaak voor. De meeste mensen krijgen deze brief. waterpokken als kind, meer dan 93% van in Nederland opgegroeide kinderen heeft op de leeftijd van 5 jaar waterpokken doorgemaakt. In tegenstelling tot andere zogenaamde kinderziekten kan het virus, dat na waterpokkeninfectie achterblijft in het lichaam, op latere leeftijd weer actief worden. Het virus veroorzaakt dan een ander ziektebeeld, namelijk gordelroos (herpes zoster). Deze reactivatie van het virus treedt op bij een verminderde afweer en treedt vaker op bij oudere personen en iets vaker bij vrouwen. Een belangrijke complicatie is de zenuwpijn (postherpetische neuralgie; PHN) die lang aan kan houden na de gordelroos. Het risico op PHN neemt toe met de leeftijd.

Sinds 2007 is er een vaccin beschikbaar tegen herpes zoster. Dit is geregistreerd voor mensen ouder dan 50 jaar. Vorig jaar is een bij Zorginstituut Nederland (ZIN) ingediende aanvraag tot opname van dit vaccin in het geneesmiddelenvergoedingssysteem afgewezen. Deze aanvraag was beperkt tot toepassing bij ouderen boven de 70 jaar.

Het vaccin is in Nederland verkrijgbaar, maar wordt nauwelijks gebruikt. Hierdoor blijft mogelijk gezondheidswinst liggen. Ik wil van u weten of dit inderdaad zo is, en zo ja, op welke wijze deze gezondheidswinst optimaal behaald kan worden.

Adviesvraag:

Ik wil u verzoeken in ieder geval de volgende aspecten aan de orde te stellen:

- 1 Verdient vaccinatie tegen gordelroos aanbeveling?
- 2 Zo ja, kunt u een specifieke groep (leeftijd, geslacht, etc.) definiëren die het meeste baat zal hebben van een dergelijke vaccinatie?
- 3 Hoe kan het beschikbare vaccin het best ingezet worden? Hierbij denk ik aan zaken als samenstelling, dosis, moment van toediening.
- 4 De antwoorden op deze vragen kunnen al een beeld geven van de optimale vormgeving (publiek programma, onderdeel van de zorg, anders) van vaccinatie tegen gordelroos. Kunt u indien dat het geval is, aangeven op welke manier volgens u de specifieke groep binnen de zorg het best bereikt kan worden, zodat de gezondheidswinst van het vaccin optimaal zal worden benut?
- 5 Daarbij doet zich in het kader van de nieuwe beoordelingskamer vaccins de vraag voor in hoeverre er bij de specifieke doelgroepen gesproken kan worden van (geïndiceerde) preventie dan wel essentiële zorg of anderszins?

Ik verzoek u aandacht te besteden aan de ervaringen en ontwikkelingen in het buitenland.

Aangezien u tot mijn genoegen al een samenwerking met ZIN bent aangegaan, in het kader van de inrichting van een beoordelingskamer vaccins, verzoek ik u deze adviesaanvraag te beschouwen in het licht van de eerdere beoordeling van ZIN, en tevens – naast uw gezondheidsraadadvies – tot een aanvullende verbindende notitie met ZIN te komen, voor een optimale plaatsbepaling van een vaccinatie.

Graag ontvang ik uw advies in het najaar van 2015.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

(w.g.)

mw. drs. E.I. Schippers

B

De commissie

-
- prof. dr. J.L. Severens, *voorzitter*
vicevoorzitter Gezondheidsraad en hoogleraar evaluatie in de gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
 - prof. dr. M.F Verweij, *vicevoorzitter*
hoogleraar filosofie, Wageningen Universiteit
 - prof. dr. E. Hak
hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, RU Groningen
 - dr. N.G. Hartwig
kinderarts-infectioloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam
 - prof. dr. C.J.P.A. Hoebe
hoogleraar infectieziektebestrijding, University Maastricht
 - dr. A.J. van Hoek
gezondheidseconoom, Public Health England, Londen
 - dr. J.A.R. van den Hoek
reizigersgeneeskundige en arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
 - prof. dr. R.J. van Marum
geriater, hoogleraar Farmacotherapie bij ouderen, EMGO-instituut VUmc, Amsterdam en Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
 - dr. F.J. Meijman
arts, VUmc, Amsterdam
 - prof. dr. M.G. Netea
hoogleraar experimentele interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
-

- dr. H.C. Rümke
arts-epidemioloog, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,
's-Hertogenbosch
- prof. dr. ir. G.A. Zielhuis
hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
- dr. M. van der Graaff
Zorginstituut Nederland, Diemen, *waarnemer*
- dr. H.E. de Melker, *waarnemer*
epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- dr. A.C.G. Voordouw, *waarnemer*
arts, MPH, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- E.E.M. Burgers, MSc., *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan betrokkenen gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of iemand wel of geen lid kan worden. Een deskundige die geen persoonlijk financieel maar wel een ander, scherp af te bakenen, belang heeft, kan lid worden met de beperking dat hij buiten de beraadslaging wordt gehouden bij het onderwerp waarop zijn belang betrekking heeft. Valt iemands belang niet scherp af te bakenen, dan kan de betrokkene soms als deskundige worden geraadpleegd. Deskundigen die werkzaam zijn bij een ministerie of een daaronder ressorterende organisatie kunnen structureel worden geraadpleegd. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Voor vaste commissies wordt per adviesonderwerp bekeken of er sprake is van mogelijke belangenverstremming.

Beoordelingskader

De verwachte of vereiste overheidsbemoeyenis neemt toe naarmate vaccinatie een duidelijker volksgezondheids- of maatschappelijk belang dient. De overheidsbemoeyenis bij vaccinatie is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste heeft de overheid de taak om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen. Ten tweede streeft ze naar een rechtvaardige verdeling van zorg. In tabel C.1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.² De tabelindeling in kolommen van links naar rechts met individueel, collectief en publiek belang heeft een duidelijke basis in het niveau van overheidsbemoeyenis, maar kent geen harde grenzen. Van belang 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'.³²

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

	Individuele gezondheidszorg		Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke programma's
Motivering van 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
Overheidsstaken 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/groepsimmuniteit, effectiviteit) bereikt worden; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau
Beoordelingskader	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordeling kwaliteit, werkzaamheid en potentiële schadelijkheid door geneesmiddelenautoriteiten • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor collectieve financiering • Overwegingen voor een programmatische uitvoering: urgentie, effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma • Standpunten van WHO en andere internationale organisaties voor publieke gezondheid • Internationale context • Richtlijnen voor medisch handelen
Voorbeelden	<ul style="list-style-type: none"> • Reizigersvaccinatie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatie van personen met een omschreven aandoening waardoor zij een hogere kans lopen op infectie of complicatie, tegen hepatitis A, hepatitis B, pneumokokkenziekte en rabiës • Programmatische vaccinatie voor kwetsbare groepen, bijv.: • 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 griep-pandemie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van derden)

Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

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

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

Ernst en omvang van de ziektelast

- 1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
 - 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 C.2 bieden in principe een hiërarchisch kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief

antwoord heeft gekregen. Het is echter vrijwel nooit zo zwart-wit en de oordelen zijn altijd gekwalificeerd. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een gewogen uitspraak gedaan kan worden over de sterke en zwakke punten van vaccinatie. Het wordt nog complexer als er meerdere vaccinatieopties te overwegen zijn met elk hun sterke en zwakke punten.

Wanneer is met vaccinatie een collectief belang gemoeid?

Bij de bepaling van een collectief belang moet de vaccinatie kunnen worden aangemerkt als *essentiële* zorg. Daarbij is belangrijk dat die groepen beschermd worden voor wie bescherming het meest urgent is. Dan kan het de verantwoordelijkheid van de overheid zijn om gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van vaccinatie te bevorderen (met vaak ook een vorm van collectieve financiering).

Bij beoordeling van de vraag of met een vaccinatie een collectief belang gemoeid is, hanteert de Gezondheidsraad de criteria van tabel C.3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel C.2). In het 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 C.3 Criteria om een vaccinatie als essentiële zorg aan te kunnen merken.^a

Ernst en omvang van de ziektelast

1 De (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast.

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.

3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst.

Doelmatigheid van de vaccinatie

6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

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