

University of Groningen

Rotavirusvaccinatie voor alle jonge kinderen

Wilschut, Jan C; Bruijning-Verhagen, Patricia C J L; Postma, Maarten J

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wilschut, J. C., Bruijning-Verhagen, P. C. J. L., & Postma, M. J. (2022). Rotavirusvaccinatie voor alle jonge kinderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 166, [D6337].
<https://www.ntvg.nl/artikelen/rotavirusvaccinatie-voor-alle-jonge-kinderen>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Rotavirusvaccinatie voor alle jonge kinderen

Implementatie advies Gezondheidsraad laat op zich wachten

Jan C. Wilschut, Patricia C.J.L. Bruijning-Verhagen en Maarten J. Postma

Samenvatting

Rotavirus-gastro-enteritis is een ernstige ziekte, waardoor in Nederland jaarlijks circa 2700 kinderen < 5 jaar in het ziekenhuis terechtkomen en 5-7 komen te overlijden. Er zijn effectieve en veilige vaccins tegen het rotavirus. In 2017 oordeelde de Gezondheidsraad positief over rotavirusvaccinatie van alle kinderen en adviseerde om in ieder geval kinderen in risicogroepen te vaccineren, omdat in die groepen de ziektelast het hoogst is. Algemene vaccinatie zou naar het oordeel van de raad niet kosteneffectief zijn. Inmiddels heeft de ZonMw/RIVAR-studie laten zien dat rotavirusvaccinatie van risicogroepen minder effectief is dan eerder gedacht. Daarom adviseerde de Gezondheidsraad medio 2021 om toch alle kinderen rotavirusvaccinatie aan te bieden. Algemene vaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma leidt, behalve tot directe bescherming, naar verwachting tevens tot groepsimmunitet, waardoor ook kwetsbare kinderen in risicogroepen beschermd worden. Helaas heeft staatssecretaris Blokhuis besluitvorming over implementatie van rotavirusvaccinatie doorgeschoven naar het nieuwe kabinet. Hopelijk hakt de nieuwe staatssecretaris deze knoop nu snel door.

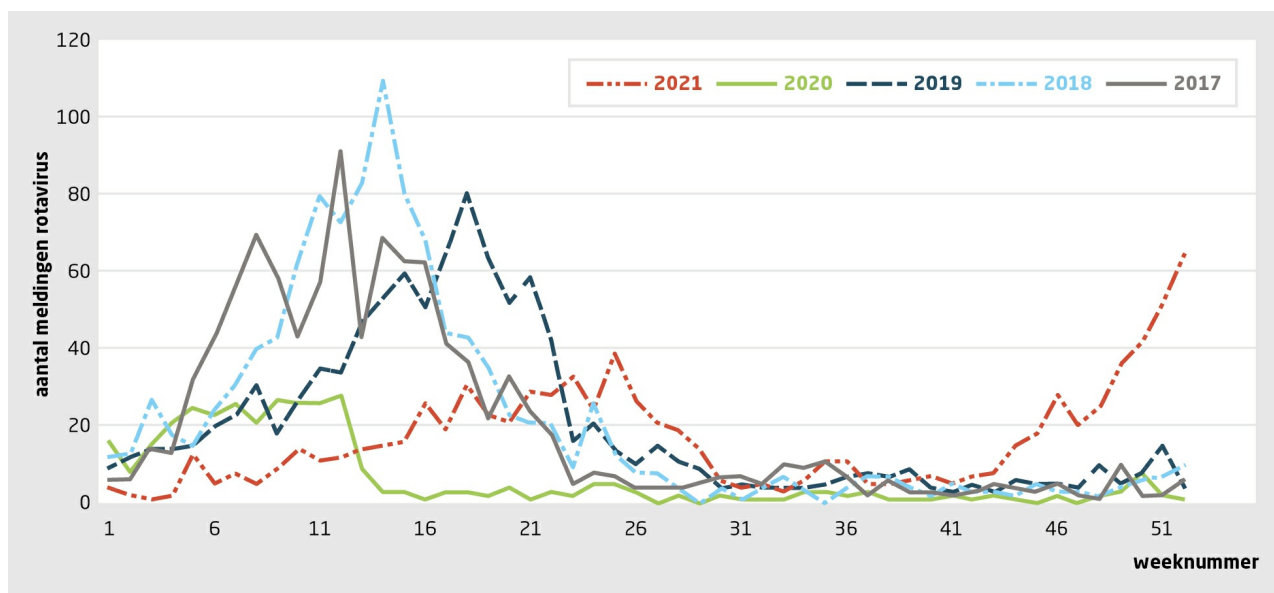
‘Vaccineer alle kinderen tegen het rotavirus.’ Tot dat advies kwam de Gezondheidsraad medio vorig jaar. Maar de regering heeft de knoop nog steeds niet doorgehakt. En ondertussen is het rotavirus na de opheffing van de lockdowns extra actief.

Medio 2021 adviseerde de Gezondheidsraad om alle kinderen te vaccineren tegen het rotavirus.¹ Helaas werd besluitvorming over implementatie van deze vaccinatie door de toenmalige staatssecretaris van VWS doorgeschoven naar het nieuwe kabinet.² De aarzeling van de staatssecretaris leek vooral ingegeven door twijfels over de kosteneffectiviteit van rotavirusvaccinatie.² Hieronder bespreken we of deze aarzeling terecht is. Maar eerst geven we een korte achtergrondschets en een terugblik op de geschiedenis van rotavirusvaccinatie.

Het rotavirus

Het rotavirus veroorzaakt rotavirus-gastro-enteritis (RVGE), een ernstige vorm van diarree waarvan vooral jonge kinderen erg ziek kunnen worden. Gemiddeld belanden in Nederland jaarlijks 2700 kinderen onder de 5 jaar in het ziekenhuis met uitdrogingsverschijnselen als gevolg van RVGE.^{3,4} Van hen komen 5-7 kinderen te overlijden aan de gevolgen van de ziekte, meestal in hoog-risicogroepen.⁵

RVGE is een seizoensgebonden infectieziekte, met uitbraken in de winter en het vroege voorjaar, precies de periode waarin ook luchtweginfecties met influenzavirus en respiratoir syncytieel virus (RSV) leiden tot een verhoogde druk op de ziekenhuizen. Het rotavirus is heel besmettelijk, met een reproductiegetal dat wordt geschat op 1,5-25, afhankelijk van de specifieke omstandigheden.⁶ Transmissie vindt plaats via de oraal-fecale route. Het zijn met name jonge kinderen die het rotavirus verspreiden. Grote hoeveelheden viruspartikels in de ontlasting, in combinatie met behoud van infectiviteit op voorwerpen als speelgoed en meubilair, spelen een belangrijke rol bij de verspreiding van het virus in bijvoorbeeld scholen en kinderdagverblijven. Uit gegevens van het RIVM blijkt dat de lockdowns in de afgelopen periode niet alleen de verspreiding van het coronavirus, maar ook die van het rotavirus hebben afgeremd,⁴ met een toename van de vatbare populatie als gevolg. Hierdoor was er eind 2021 sprake van een juist verhoogde rotavirusactiviteit en een opvallend vroege start van het rotaviruseizoen (figuur). Evenzo bestaat er de komende winterseizoenen een reëel risico op een verhoogde rotavirusactiviteit in vergelijking met eerdere jaren.



Figuur
Meldingen van rotavirusinfectie 2017-2021

Uit deze gegevens komt duidelijk naar voren dat de covid-19-lockdowns ook een remmend effect hadden op de verspreiding van het rotavirus. In 2020 (groene lijn) is het effect zichtbaar vanaf week 12, in 2021 (rode lijn) in de eerste maanden van het jaar. In de laatste weken van 2021, na de opheffing van de lockdown, was het aantal rotavirusmeldingen juist sterk verhoogd vergeleken met eerdere jaren. NB: het aantal meldingen geeft een trend weer, maar komt niet overeen met de totale rotavirusincidentie. (Bron: Virologische Weekstaten, RIVM en Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie; <https://www.rivm.nl/virologische-weekstaten>).

Vaccinatie van jonge kinderen tegen het rotavirus zou een verlichting betekenen van de ziektelast als gevolg van RVGE. Er zijn op dit moment 2 effectieve en veilige rotavirusvaccins beschikbaar: Rotarix en RotaTeq.

Vaccins tegen het rotavirus

De introductie van rotavirusvaccins is een traject geweest met ups en downs. In 1998 gaf de FDA in de VS goedkeuring aan Rotashield van Wyeth-Lederle. Maar in 1999 werd dit vaccin alweer teruggetrokken vanwege een verband met darminvaginatie: een zeldzame maar ernstige aandoening die ook zonder vaccinatie soms optreedt bij jonge kinderen en die overigens goed behandelbaar is, mits snel wordt ingegrepen.^{7,8} De terugtrekking van het vaccin heeft wereldwijd de implementatie van rotavirusvaccinatie op een enorme achterstand gezet.

Met de markttoelating in 2006 van Rotarix van GlaxoSmithKline en RotaTeq van Merck brak een nieuwe periode aan. Beide zijn levend verzwakte vaccins die oraal worden toegediend. Ze bieden ten minste 85% bescherming tegen ernstige gastro-enteritis en ziekenhuisopnames,⁹ terwijl ze een lager risico op darminvaginatie met zich meebrengen dan het eerstgeneratievaccin tegen het rotavirus.¹⁰ Gevaccineerde kinderen zijn ten minste de eerste 2-3 jaar van hun leven, waarin ze het meest kwetsbaar zijn voor uitdroging, beschermd; daarna kunnen ze wel opnieuw geïnfecteerd raken, maar worden ze in het algemeen niet of veel minder ziek. Ze zijn dan ook minder besmettelijk dan niet-gevaccineerde kinderen.¹¹

Door grootschalige vaccinatie neemt de diversiteit aan circulerende virale genotypes in de populatie weliswaar toe, maar toch wordt de beschermende werking van de huidige vaccins hierdoor niet ondermijnd. Dit komt vooral doordat de vaccins een brede heterotypische immuniteit geven.¹²

Het Gezondheidsraad-advies van 2017

In ons land komt implementatie van een specifieke vaccinatiestrategie in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in het algemeen tot stand op advies van de Gezondheidsraad (GR). Die toetst de voorgenomen vaccinatie aan [7 criteria](#), waaronder de ernst en omvang van de ziektelast en de effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie.

Voor wat betreft rotavirusvaccinatie bracht de GR pas in 2017 een eerste advies uit.¹³ Ruim 10 jaar dus na de markttoelating van Rotarix en RotaTeq en 8 jaar na het WHO-advies om rotavirusvaccinatie wereldwijd op te nemen in nationale vaccinatieprogramma's voor zuigelingen.

In het advies van 2017 kwam de GR tot de conclusie dat rotavirusvaccinatie voldoet aan de meeste criteria om te worden opgenomen in het RVP.¹³ De raad beoordeelde de ziektelast door rotavirusinfectie als 'aanzienlijk', de effectiviteit van de vaccinatie als 'voldoende' en de veiligheid als 'acceptabel', en constateerde dat het nut van vaccinatie opweegt tegen het mogelijk risico ervan.

Ook was de GR positief over vaccinatie van álle kinderen tegen het rotavirus, omdat algemene vaccinatie de beste bescherming biedt tegen RVGE.¹³ Tegelijkertijd constateerde de raad dat algemene vaccinatie onvoldoende kosteneffectief zou zijn als de gangbare drempel voor vaccinaties van € 20.000 per gewonnen 'quality-adjusted life year' (qaly) wordt gehanteerd.

Uiteindelijk adviseerde de GR om in ieder geval alle kinderen in risicogroepen te vaccineren.¹³ Het gaat daarbij om te vroeg geboren kinderen, kinderen met een laag geboortegewicht en kinderen met een ernstige aangeboren afwijking; samen ongeveer 8% van alle pasgeborenen. Rotavirus-gerelateerde complicaties en sterfte treden vooral op bij kinderen in deze risicogroepen. Selectieve vaccinatie van alleen deze kinderen zou daardoor de ernstigste ziektelast kunnen wegnemen, tegen lagere kosten dan die van algemene vaccinatie.^{5,13}

Naar aanleiding van het advies van de GR besloot staatssecretaris Blokhuis van VWS om per 1 juni 2020 te starten met rotavirusvaccinatie van kinderen in risicogroepen. Dit besluit werd later opgeschort, vooral vanwege de coronaperikelen.

RIVAR-studie en nieuw GR-advies

Maar gaat vaccinatie van alleen kinderen in risicogroepen het probleem wel echt oplossen? In 2021 bleek uit een Nederlandse studie, 'Risk-group Infant Vaccination Against Rotavirus' (RIVAR), dat vaccinatie van kinderen in risicogroepen een bescherming van slechts 30% biedt,¹⁴ veel minder dan de 85% waar de GR in 2017 van uitging.¹³ Deze resultaten lijken erop te duiden dat het immuunsysteem van heel premature of zieke kinderen in de risicogroepen nog onvoldoende is toegerust om een adequate respons op het orale rotavirusvaccin te ontwikkelen.

Dit zou betekenen dat directe bescherming door vaccinatie van juist deze kwetsbare kinderen niet goed mogelijk is. Wachten tot ze wel voldoende op de vaccinatie reageren is immers geen optie, omdat ze juist in de vroegste fase van hun leven het meeste risico lopen op een ernstig beloop van de ziekte. Het ziet er dus naar uit dat deze groep vooral indirect beschermd zal moeten worden, door groepsimmunitet. En aangezien voldoende groepsimmunitet alleen bereikt wordt door vaccinatie van álle kinderen, vormen de resultaten van de RIVAR-studie een pleidooi voor algemene vaccinatie.¹⁴

Op basis van de RIVAR-studie adviseerde de GR in juni 2021 dan ook om toch alle jonge kinderen tegen rotavirus te vaccineren.¹ Een welhaast onontkoombare conclusie, waarbij de GR ervan uitgaat dat aanbidding van de vaccinatie in het kader van het RVP tot een hoge vaccinatiegraad en daarmee tot een zodanige groepsimmunitet zal leiden dat ook de meest kwetsbare kinderen in risicogroepen worden beschermd.¹⁴ In overeenstemming met het advies van de GR heeft ook de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde gepleit voor rotavirusvaccinatie van alle jonge kinderen in het kader van het RVP.^{15,16}

Kosteneffectiviteit algemene vaccinatie

In het nieuwste advies oordeelt de GR opnieuw dat algemene rotavirusvaccinatie bij de huidige lijstprijs van de vaccins niet kosteneffectief is wanneer een drempel van € 20.000 per gewonnen qaly wordt gehanteerd.¹ Tegelijkertijd constateert de raad dat 'bij een lagere vaccinatieprijs algemene vaccinatie wel kosteneffectief of zelfs kostenbesparend zou kunnen zijn'. Inkoop van vaccins voor het RVP vindt in het algemeen plaats in aanbestedingsprocedures, waarbij aanzienlijke kortingen bedongen kunnen worden. Voor HPV-vaccins ligt de uiteindelijke vaccinatieprijs bijvoorbeeld tot wel 70% lager dan de lijstprijs.¹⁷ Het is daarom aannemelijk dat ook de prijs voor rotavirusvaccins in de praktijk lager zal uitvallen dan de lijstprijs, en dat vaccinatie van alle kinderen dus wel degelijk kosteneffectief, of misschien zelfs kostenbesparend, zal zijn.^{3,16}

Ook ervaringen in België en het Verenigd Koninkrijk, 2 van de ons omringende landen die rotavirusvaccinatie snel na de markttoelating van Rotarix en RotaTaq hebben geïmplementeerd, leren dat algemene vaccinatie van alle kinderen kosteneffectief is en leidt tot een afname van de druk op ziekenhuizen.^{19,20} Het VK heeft inmiddels circa 10 jaar ervaring met algemene rotavirusvaccinatie, waarbij regelmatig monitoring plaatsvindt door het Joint Committee of Vaccination & Immunisation. Deze commissie, die sterk gedreven wordt door kosteneffectiviteitsoverwegingen, heeft sinds de introductie van de vaccinatie altijd positief geoordeeld over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van het programma.

Conclusie

In vergelijking met de meeste landen om ons heen is Nederland laat met de invoering van rotavirusvaccinatie voor zuigelingen.²¹ Pas in 2017 kwam de Gezondheidsraad (GR) tot een positief oordeel en adviseerde hij om in ieder geval kinderen in risicogroepen te vaccineren.¹³ De toenmalige staatssecretaris nam dit advies weliswaar over, maar implementatie per medio 2020 kwam er niet van, vooral vanwege de coronacrisis. In 2021 liet de RIVAR-studie zien dat kwetsbare kinderen maar zeer beperkt worden beschermd door vaccinatie.¹⁴ Tegen de achtergrond van die observatie concludeerde de GR in zijn advies van juni 2021 dat vaccinatie van álle kinderen in het kader van het RVP de voorkeur verdient.¹ Hiermee worden naar verwachting ook de meest kwetsbare kinderen beschermd door groepsimmunitet.¹⁴ Bovendien zal vaccinatie van alle kinderen de druk op de ziekenhuizen meer verlichten dan

selectieve vaccinatie van alleen kinderen in risicogroepen.³ Tot slot kan Nederland, in een aanbestedingsprocedure voor het vaccin, vermoedelijk een zodanige prijs onderhandelen dat algemene vaccinatie ook kosteneffectief of misschien zelfs kostenbesparend zal zijn.^{3,17,18} Kortom, de weg lijkt vrij voor implementatie van algemene rotavirusvaccinatie in Nederland in het kader van het RVP. Toch besloot de staatssecretaris van VWS in september 2021 om definitieve invoering van rotavirusvaccinatie uit te stellen en over te laten aan het nieuwe kabinet.² Dit besluit lijkt vooral ingegeven door de conclusies in het GR-rapport over de vermeende ongunstige kosteneffectiviteit van de vaccinatie.¹ In de praktijk zal de kosteneffectiviteit vermoedelijk echter (veel) gunstiger uitvallen. De invoering van een vaccinatie die een aanmerkelijke ziektelast onder kinderen zou kunnen voorkomen, heeft spijtig genoeg dus opnieuw onnodig vertraging opgelopen. Nederland heeft al lang genoeg gearzeld over rotavirusvaccinatie.²¹ Laten we hopen dat het nieuwe kabinet deze knoop snel doorhakt.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6337
- UMCG-Rijksuniversiteit Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen: em.prof.dr. J.C. Wilschut, viroloog; afd. Gezondheidswetenschappen: prof.dr. M.J. Postma, farmaco-econoom. UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen, afd. Epidemiologie, Utrecht: dr. P.C.J.L. Bruijning-Verhagen, kinderarts en epidemioloog.
- Contact: J.C. Wilschut (icwilschut@gmail.com)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Deze publicatie was niet mogelijk geweest zonder de medewerking van dr. Josephine van Dongen (Spaarne Gasthuis, RIVAR-studie) en dr. Roan Pijnacker en dr. Gijs Klous (RIVM), die de figuur ter beschikking hebben gesteld.

Aanvaard op 12 januari 2022

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2022;166:D6337

Literatuur

1. Advies vaccinatie tegen rotavirus. Den Haag: Gezondheidsraad; 30 juni 2021.
2. [Kamerbrief over reactie advies Gezondheidsraad rota en griep](#). Den Haag: Rijksoverheid; 20 september 2021.
3. Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM, 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;16:168. [doi:10.1186/s12916-018-1134-3](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1134-3). [Medline](#)
4. [The national immunisation programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2019-2020](#). RIVM. Rapport 2020-0077. Bilthoven: RIVM; 2020.
5. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med.* 2013;11:112. [doi:10.1186/1741-7015-11-112](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-112). [Medline](#)
6. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One.* 2012;7:e42320. [doi:10.1371/journal.pone.0042320](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042320). [Medline](#)
7. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al; Rotavirus intussusception investigation team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344:564-72. [doi:10.1056/NEJM200102223440804](https://doi.org/10.1056/NEJM200102223440804). [Medline](#)
8. Marsicovetere P, Ivatury SJ, White B, Holubar SD. Intestinal intussusception: etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30:30-9. [doi:10.1055/s-0036-1593429](https://doi.org/10.1055/s-0036-1593429). [Medline](#)
9. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e1195-1202. [doi:10.1016/S2214-109X\(20\)30262-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30262-X). [Medline](#)
10. Tate JE, Mwenda JM, Armah G, et al; African Intussusception Surveillance Network. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med.* 2018;378:1521-8. [doi:10.1056/NEJMoa1713909](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713909). [Medline](#)
11. Payne DC, Englund JA, Weinberg GA, Halasa NB, Boom JA, Staat MA, et al. Association of rotavirus vaccination with inpatient and emergency department visits among children seeking care for acute gastroenteritis, 2010-2016. *JAMA Network Open.* 2019;2:e1912242-e.
12. Pitzer VE, Bilcke J, Heylen E, et al. Did large-scale vaccination drive changes in the circulating rotavirus population in Belgium? *Sci Rep.* 2015;5:18585. [doi:10.1038/srep18585](https://doi.org/10.1038/srep18585). [Medline](#)
13. [Advies vaccinatie tegen rotavirus](#). Den Haag: Gezondheidsraad; 27 september 2017.

14. Van Dongen JAP, Rouers EDM, Schuurman R, et al. Rotavirus vaccine safety and effectiveness in infants with high-risk medical conditions. *Pediatrics*. 2021;148:e2021051901. [doi:10.1542/peds.2021-051901](https://doi.org/10.1542/peds.2021-051901). [Medline](#)
15. [Kinderartsen: 'Ontlast de zorg door versnelde invoering van het rotavirusvaccin.'](#) AD 29 december 2020.
16. [Rotavaccin op de lange\(re\) baan geschoven. 'Onbegrijpelijk, dit kan duizenden opnames schelen.'](#) AD 22 september 2021.
17. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. *Eur J Health Econ*. 2019;20:271-80. [doi:10.1007/s10198-018-0996-9](https://doi.org/10.1007/s10198-018-0996-9). [Medline](#)
18. Tu HAT, Rozenbaum MH, de Boer PT, Noort AC, Postma MJ. An update of "Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: the results of a Consensus Rotavirus Vaccine model". *BMC Infect Dis*. 2013;13:54. [doi:10.1186/1471-2334-13-54](https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-54). [Medline](#)
19. Sabbe M, Berger N, Blommaert A, et al. Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014. *Euro Surveill*. 2016;21. [doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30273](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30273). [Medline](#)
20. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, et al. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine*. 2017;35:680-6. [doi:10.1016/j.vaccine.2016.11.057](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.057). [Medline](#)
21. Zeevat F, Dvortsin E, Wondimu A, Wilschut JC, Boersma C, Postma MJ. Rotavirus vaccination of infants delayed and limited within the national immunization programme in the Netherlands: an opportunity lost. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:144. [doi:10.3390/vaccines9020144](https://doi.org/10.3390/vaccines9020144). [Medline](#)