

---

# Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose

---

---

A large, dark grey, stylized letter 'G' logo. The 'G' is bold and has a decorative, calligraphic feel with a thick stroke and a small flourish at the top right. It is positioned in the lower half of the page.





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : aanbieding advies *Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose*

Uw kenmerk : POG/ZP 2.461.350

Ons kenmerk : I-581/04/MJ/tvdk/693-S4

Bijlagen : 1

Datum : 17 maart 2011

Geachte minister,

Tuberculose blijft een gevreesde ziekte die in sommige landen nog veel voorkomt. In Nederland is dit gelukkig niet op grote schaal het geval, dankzij een actief preventief beleid. Over dit beleid komen echter regelmatig vragen naar voren: moet het bestaande beleid om kinderen van immigranten uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie te vaccineren worden gecontinueerd? En zo ja, is opname in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wenselijk?

Op verzoek van een van uw voorgangers heeft de commissie Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad advisering hierover ter hand genomen. Ten behoeve van dit advies is de commissie uitgebreid met enkele deskundigen uit het veld van de tuberculosebestrijding.

De RVP-commissie heeft de vaccinatie tegen tuberculose getoetst aan de zeven criteria die gelden voor opname in een publiek vaccinatieprogramma. Daarbij komt zij tot het hierbij gevoegde advies dat ik u graag aanbied.

Hoewel tuberculose in ons land weinig voorkomt, kunnen bij jonge kinderen complicaties van tuberculose snel optreden en deze zijn dan vaak zeer ernstig. Vaccinatie van kinderen met grotere kans op besmetting is een effectieve, en mogelijk zelfs kostenbesparende interventie. Bijwerkingen treden zelden op en zijn veelal niet ernstig. Ernstige bijwerkingen komen vrijwel uitsluitend voor bij kinderen met immunestoornissen of een HIV-besmetting.

De commissie concludeert dat het huidige BCG-vaccinatiebeleid, waarbij kinderen worden gevaccineerd van wie één of beide ouders afkomstig zijn uit een land met een hoge tubercu-

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 59 18  
E-mail: M.Janssens@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl





Onderwerp : aanbieding advies *Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose*

Ons kenmerk : I-581/04/MJ/tvdk/693-S4

Pagina : 2

Datum : 17 maart 2011

---

lose-incidentie (meer dan 50 gevallen per 100.000 inwoners), voldoet aan alle zeven criteria en adviseert daarom de minister het huidige beleid voort te zetten. Het gaat in ons land om ongeveer 24.000 pasgeborenen per jaar.

Daarnaast wordt aanbevolen de vaccinatie op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma. Dat verbetert het bereik van de doelgroep en waarborgt goede registratie van de vaccinatiegraad. Bovendien raken huisartsen, jeugd- en kinderartsen zo beter bekend met het vaccin en de ziekte. Voor een kwalitatief verantwoorde uitvoering is specifieke expertise en ervaring vereist. Concentratie van de uitvoering is daarom van belang. Op dit moment zijn bijvoorbeeld tuberculosebestrijdingsafdelingen van de GGD goed hiervoor toegerust.

Mondiaal is tuberculose nog steeds een veel voorkomende infectieziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit. De aandoening is in principe te genezen maar in toenemende mate is resistentie een probleem. Op dit moment is op mondiaal niveau bestrijding door vaccinatie niet mogelijk; het BCG-vaccin is vooral effectief ter voorkoming van ernstige complicaties van tuberculose bij kinderen. Daarom beveelt de commissie aan dat ook vanuit Nederland wordt bijgedragen aan het onderzoek naar een nieuw en beter vaccin. Hoewel een alternatief voor BCG voorlopig niet beschikbaar is, zijn er inmiddels verschillende nieuwe veelbelovende kandidaatvaccins.

Ik kan mij vinden in de beoordeling, de conclusies en de aanbevelingen van de commissie, die getoetst zijn door de beraadsgroepen Maatschappelijke gezondheidszorg en Infectieziekten & immuniteit. De voortzetting van het vaccinatiebeleid en de aanbevelingen van de commissie om de uitvoering aan te passen, vragen van de betrokken partijen (RIVM, GGD-en, consultatiebureaus, KNCV Tuberculosefonds en betrokken beroepsgroepen) extra inspanningen om te komen tot duidelijke afspraken en een goede informatie- en communicatiesystematiek. Het is van groot belang dat nauwgezet wordt gevolgd of nieuwe aanpak daadwerkelijk leidt tot een groter bereik, een hogere vaccinatiegraad en een betere follow-up.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,  
voorzitter

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 59 18  
E-mail: M.Janssens@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl



---

# **Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2011/04, Den Haag, 17 maart 2011

---

---

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 & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. 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.



**INAHTA**

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose. Den Haag:  
Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/04.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 978-90-5549-844-4

---



---

# Inhoud

---

---

Samenvatting *11*

---

Summary *19*

---

- 1 Inleiding *25*
  - 1.1 Vaccinatie tegen tuberculose in Nederland *25*
  - 1.2 Adviesvraag *26*
  - 1.3 Beoordelingskader en werkwijze *28*
  - 1.4 Opzet van het advies *29*
- 
- 2 Opties in het kader van een publiek programma *31*
  - 2.1 Vaccineren van huidige risicogroepen *31*
  - 2.2 Niet meer vaccineren *32*
  - 2.3 Individuele preventie van tuberculose bij risicokinderen? *34*
  - 2.4 Vaccinatiestrategieën buiten Nederland *35*
- 
- 3 De ziektelast *37*
  - 3.1 Infectie *37*
  - 3.2 Ziekteproces *39*
  - 3.3 Ziektegevallen in Nederland *42*
  - 3.4 Conclusie *43*
-

---

4	Effectiviteit en veiligheid van vaccinatie	45
4.1	Effectiviteit	45
4.2	Effectiviteit in vergelijking met contactonderzoek	46
4.3	Veiligheid	47
4.4	Invloed op diagnosestelling	50
4.5	Nieuwe vaccins tegen tuberculose	50
4.6	Conclusie	51

---

5	Belasting voor de deelnemers	53
5.1	Aanvaardbaarheid van de afzonderlijke vaccinatie	53
5.2	Aanvaardbaarheid binnen het gehele vaccinatieprogramma	54
5.3	Conclusie	54

---

6	Doelmatigheid	55
6.1	Kosteneffectiviteitsanalyse	55
6.2	Conclusie	57

---

7	Prioriteit	59
---	------------	----

---

8	Uitvoering	61
8.1	Optimale vaccinatiegraad	61
8.2	Optimale technische vaardigheid	63
8.3	Voorlichting en communicatie	64
8.4	Conclusie	65

---

9	Antwoord op de adviesvragen	67
9.1	Advies voor aanpak van tuberculose in risicogroepen	67
9.2	Advies voor uitvoering	68

---

	Literatuur	69
--	------------	----

---

	Bijlagen	75
A	De adviesaanvraag	77
B	De commissie	81
C	Geraadpleegde deskundigen	85

---

---

## Samenvatting

---

Hoewel tuberculose op wereldschaal veel voorkomt, is de ziekte in Nederland geen groot probleem. Vooral migranten uit landen waar wel veel tuberculose is, vormen een risicogroep. Omdat kinderen tot vijf jaar vatbaarder zijn voor de ernstige complicaties van besmetting met tuberculose en een grotere kans lopen dat de besmetting daadwerkelijk resulteert in ziekte, wordt deze groep in veel landen met een hoge tuberculose-incidentie gevaccineerd. Ook Nederland ent kinderen van ouders uit een land waar veel tuberculose voorkomt in met het vaccin *Bacillus van Calmette en Guérin* (BCG). Dit beleid is in de jaren zeventig van de vorige eeuw gestart en was toegesneden op de situatie van met name kinderen van Turkse en Marokkaanse werknemers die regelmatig op bezoek gingen bij familie in het land van herkomst en daardoor risico liepen tuberculose op te lopen. Inmiddels is de risicopopulatie verschoven naar kinderen van asielzoekers. Zij lopen ook in Nederland een verhoogd risico op tuberculose door contacten binnen de eigen etnische groep.

---

### Adviesvraag

De verandering in de populatie van kinderen die gevaccineerd worden tegen tuberculose roept de vraag op of het huidige, op specifieke risicogroepen gerichte vaccinatiebeleid nog passend is. Nederland heeft immers een goed algemeen tuberculosebestrijdingsprogramma.

---

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verzocht daarom de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de vraag in hoeverre de huidige BCG-vaccinatie nog zinvol is. Om deze vraag te beantwoorden is de Commissie Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad met enkele deskundigen uitgebreid. Ook is veel gebruik gemaakt van deskundigheid die op dit specifieke terrein beschikbaar is, met name van KNCV Tuberculosefonds.

De BCG-vaccinatie valt buiten het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De kinderen die voor vaccinatie in aanmerking komen, krijgen op de leeftijd van zes maanden een oproep van de tuberculoseafdeling van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD). Inhaalvaccinaties, bijvoorbeeld bij immigratie, worden gegeven tot en met 12 jaar.

De vragen aan de Gezondheidsraad zijn:

- 1 Evaluatie van het landelijk beleid om kinderen van immigranten uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie te vaccineren met BCG; is dit nog zinvol en (kosten)effectief?
- 2 Indien voortzetting van de BCG-vaccinatie zinvol blijkt, is dan opname in het RVP wenselijk, vanuit organisatorische zin en wat betreft mate van bereik? Op welke manier kan de BCG-vaccinatie in het RVP worden ingepast?

De commissie heeft het huidige beleid voor BCG-vaccinatie van kinderen uit risicogroepen getoetst aan de zeven criteria die gelden voor opname van vaccinaties in een publiek programma. De commissie zet twee opties tegen elkaar af: doorgaan met vaccinatie of ermee stoppen en kinderen uit risicogroepen onder het algemene beleid voor tuberculosebestrijding laten vallen.

---

### **Ziektebelasting**

In Nederland komen op dit moment jaarlijks ongeveer 1.000 gevallen van tuberculose voor. Ongeveer 65 procent daarvan betreft mensen die niet in Nederland zijn geboren. Met het bron- en contactonderzoek dat plaatsvindt nadat een patiënt met tuberculose is gemeld worden daarnaast jaarlijks gemiddeld 2.000 mensen gevonden met een latente tuberculoseinfectie (LTBI). Zij krijgen een preventieve behandeling aangeboden. Infectie met de tuberculosebacterie kan ernstige gevolgen hebben. Infectie betekent echter niet automatisch dat mensen ook ernstige ziekteverschijnselen ontwikkelen. De kans daarop is in het algemeen vergroot in de eerste twee jaar na de infectie, bij kinderen jonger dan vijf jaar, bij vermin-

---

derde immuniteit bijvoorbeeld door een HIV-infectie, bij sommige ziektebeelden en bij iatrogene immunosuppressie.

In de huidige situatie, met BCG-vaccinatie in risicogroepen en contactonderzoek bij infectie in de rest van de bevolking, wordt jaarlijks bij ongeveer 50 kinderen in de leeftijd tot 15 jaar tuberculose geconstateerd. Ongeveer eenderde van hen is niet gevaccineerd. Zowel in 2008 als in 2009 kregen 2 kinderen in Nederland ernstige complicaties van tuberculose. De diagnose tuberculose wordt bij kinderen vaak gesteld bij contactonderzoek na een melding over een volwassene met tuberculose. Bij kinderen is het lastig om de diagnose te stellen. De grens tussen latente en actieve tuberculose is bij kinderen vager en het klinische beeld is moeilijker te herkennen. Ook is de diagnose moeilijk bacteriologisch vast te stellen, terwijl kinderen juist sneller ziek worden en vaker ernstige complicaties vertonen, zoals hersenvliesontsteking en miliaire tuberculose. Onder meer vanwege de moeilijke herkenning en diagnostiek is het niet goed mogelijk een schatting te geven van het aantal kinderen dat tuberculose of de ernstige complicaties zou krijgen indien geen BCG-vaccinaties meer gegeven zouden worden.

Hoewel het aantal kinderen met tuberculose in Nederland klein is, is gerichte vaccinatie nog steeds een serieuze optie gezien:

- 1 de ernst van de mogelijke ziekteverschijnselen en het snelle beloop
- 2 de zes maanden of langer durende behandeling met meerdere medicijnen
- 3 het grotere risico binnen groepen migranten
- 4 de grotere kwetsbaarheid van kinderen jonger dan vijf jaar
- 5 de kans dat tuberculose bij kinderen met ernstige complicaties niet wordt gevonden door contactonderzoek maar pas naar aanleiding van klachten
- 6 de lastig te stellen diagnose bij kinderen.

De commissie beoordeelt daarom tuberculose bij kinderen uit risicogroepen als een serieus gezondheidsprobleem.

---

### **Effectiviteit en veiligheid van vaccinatie**

De beschermende werking van het BCG-vaccin voor tuberculeuze hersenvliesontsteking en miliaire tuberculose bij kinderen is hoog. Op basis van effectiviteitsstudies, waarin gekeken is hoeveel ziektegevallen er ontstaan na vaccinatie, kan uitgegaan worden van een bescherming van ongeveer 75 procent tegen tuberculeuze meningitis en miliaire tuberculose. De bescherming tegen andere vormen van tuberculose is minder duidelijk.

---

Hoewel vaccinatie in principe kan interfereren met de Mantoux-test, waarmee een infectie vastgesteld kan worden, is dit nadeel veel minder aanwezig bij vaccinatie in het eerste levensjaar. In dat geval kan in de meeste gevallen ook na vaccinatie een eventuele latere infectie geconstateerd worden. Het BCG-vaccin is het meest effectieve middel om ernstige vormen van tuberculose bij kinderen te voorkomen, met een behoorlijk hoge bescherming. Een beter alternatief is er op dit moment niet.

Het vaccin is veilig te noemen: bij een juiste toediening is het aantal bijwerkingen gering. Dit betekent wel dat voorwaarden gesteld moeten worden aan de uitvoering.

---

### **Aanvaardbaarheid van vaccinatie**

Toetsing aan de criteria voor aanvaardbaarheid van de vaccinatie levert geen struikelblokken op voor voortzetting van het huidige beleid voor BCG-vaccinatie. De groepen die het grootste risico lopen zijn de groepen die het meest profiteren van vaccinatie. Ook op individueel niveau is de verhouding tussen bescherming en belasting gunstig. De vaccinatie wordt verstrekt op het moment dat geen andere vaccinaties worden gegeven.

---

### **Doelmatigheid van vaccinatie**

Het is op dit moment niet mogelijk een vergelijking te maken tussen de kosten en baten van vaccinatie en van contactonderzoek. De kosten van vaccinatie worden niet hoog geschat. Het is gebruikelijk de kosteneffectiviteit uit te drukken in Disability-adjusted Life-years (DALY) – een maat die verloren levensjaren, sterfte en jaren van ernstige ziekte bijeen brengt. De kosteneffectiviteitsratio van het huidige BCG-vaccinatiebeleid is ongeveer €4.500/DALY en valt daarmee ruim binnen de gebruikelijke grenzen voor preventieve interventies.

Overigens geldt bij de berekeningen een grote onzekerheidsmarge. Naar de mening van de commissie zijn de kosten in het kosteneffectiviteitsonderzoek te laag geraamd, maar ook de baten zijn conservatief geschat. De commissie meent dat ook als de kostenberekening hoger uitvalt, BCG-vaccinatie van kinderen uit risicogroepen kosteneffectief blijft.

---

## Prioriteit

De commissie beoordeelt BCG-vaccinatie voor kinderen uit risicogroepen als urgent. Het gaat om een ernstige, vaak acuut verlopende en soms fatale infectieziekte waartegen ouders hun kinderen niet goed kunnen beschermen.

Mede doordat tuberculose bij kinderen zeer weinig voorkomt, is tijdige herkenning niet eenvoudig. Daarnaast kunnen de ernstige complicaties van tuberculose juist bij zeer jonge kinderen snel optreden. De effectiviteit van preventie door middel van bron- en contactopsporing lijkt in deze groep beperkt. Door vaccinatie kunnen de ernstige gevolgen van tuberculose bij jonge kinderen grotendeels voorkomen worden, tegen zeer aanvaardbare kosten.

De resistentie tegen de gangbare geneesmiddelen neemt toe. Ook dit pleit voor de voortzetting van het huidige beleid. De behandeling van een eventueel tijdig opgespoorde infectie wordt bij toenemende resistentie immers niet alleen moeilijker, maar ook veel langduriger en kostbaarder.

---

## Uitvoering

Het verdient aanbeveling de BCG-vaccinatie op te nemen in het RVP. Daardoor verbetert het bereik van de doelgroep en is de registratie van de vaccinatiegraad beter gewaarborgd. Op dit moment vindt registratie niet bij alle GGD'en optimaal plaats, zodat de vaccinatiegraad geschat moet worden. Ook is de handelwijze als niet aan de oproep gevolg gegeven wordt niet uniform geregeld. Een voordeel van opname in het RVP is ook dat huisartsen, jeugdartsen en kinderartsen meer bekend zullen raken met het vaccin en de ziekte.

Het geven van een BCG-vaccinatie is een medisch voorbehouden handeling die specifieke deskundigheid vereist. Voor een kwalitatief verantwoorde uitvoering zijn bijvoorbeeld de tuberculosebestrijdingsafdelingen van de GGD goed geëquipeerd.

Om tegelijk de voordelen van opname in het RVP te benutten op het gebied van registratie, oproepen en follow-up én te garanderen dat de uitvoering van de vaccinatie aan de kwaliteitseisen voldoet, is het nodig dat alle betrokkenen (RIVM, Regionale Coördinatie Programma's, lokale uitvoering) heldere afspraken maken. Goede voorlichting is van belang om te zorgen dat de acceptatie van de BCG-vaccinatie hoog blijft. De noodzakelijke informatie moet goed toegankelijk zijn voor de bevolkingsgroepen die te maken hebben met BCG-vaccinatie en voor medewerkers in de gezondheidszorg.

---

## Conclusie en aanbevelingen

Het huidige BCG-vaccinatiebeleid behelst vaccinatie van kinderen van wie één of beide ouders afkomstig is/zijn uit een land met een tuberculose-incidentie van meer dan 50 gevallen per 100.000 inwoners. Deze kinderen worden rond de leeftijd van een half jaar voor vaccinatie opgeroepen. Kinderen uit deze groepen die niet in Nederland zijn geboren of die niet zijn gevaccineerd kunnen tot en met de leeftijd van 12 jaar alsnog worden gevaccineerd.

Dit beleid voldoet aan alle zeven criteria voor opname van vaccinaties in een publiek programma. Het gaat om een effectieve, en mogelijk zelfs kostenbesparende interventie. De commissie adviseert daarom de minister het huidige beleid voort te zetten. Voortzetting van het huidige beleid behelst vaccinatie van kinderen uit risicogroepen, waarbij de grens ligt bij een incidentie van meer dan 50 per 100.000 in het land van herkomst. Dit betekent dat ook kinderen uit sommige landen van de Europese Unie en uit Suriname in aanmerking dienen te komen. In het verleden zijn deze kinderen niet altijd opgeroepen.

In totaal gaat het om naar schatting ongeveer 24.000 pasgeborenen per jaar.

De commissie is van mening dat uit administratief oogpunt de BCG-vaccinatie onder het RVP zou moeten vallen om de doelgroep zo volledig mogelijk te bereiken en de vaccinatiegraad goed in kaart te brengen. Er is al een goed functionerende samenwerking tussen Regionale Coördinatie Programma's en de consultatiebureaus om de doelgroep te bereiken. Die zou ook benut kunnen worden voor de BCG-vaccinatie. De commissie beveelt aan om de bij de vaccinatie betrokken organisaties te vragen een gezamenlijk voorstel te doen voor de praktische organisatie en samenwerking. Uitvoering van de BCG-vaccinatie dient vanwege de kwaliteitseisen ten aanzien van deskundigheden en vaardigheden te worden geconcentreerd. Door de afnemende incidentie van tuberculose en de afnemende instroom van allochtonen is het mogelijk dat op bepaalde GGD'en het aantal kinderen dat voor BCG-vaccinatie in aanmerking komt daalt, waardoor op een aantal tuberculosebestrijdings-afdelingen van de GGD de ervaring met het geven van BCG afneemt. Uitvoering door regionale BCG-vaccinatie teams garandeert in die gevallen wellicht een kwalitatief verantwoorde uitvoering van de BCG-vaccinatie.

Tot slot beveelt de commissie aan dat ook vanuit Nederland wordt bijgedragen aan het onderzoek naar een nieuw en beter vaccin. Wereldwijd is tuberculose een ernstige, veel voorkomende besmettelijke ziekte. De aandoening is in principe te

---



genezen maar in toenemende mate is resistentie een groter probleem aan het worden. Op dit moment is op mondiaal niveau bestrijding door vaccinatie niet mogelijk; het BCG-vaccin is immers vooral effectief ter voorkoming van ernstige complicaties van tuberculose bij kinderen. Hoewel een alternatief voor BCG voorlopig niet beschikbaar is, laten verschillende nieuwe kandidaatvaccins in preklinisch onderzoek veelbelovende resultaten zien.



---

## Summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination of young children against tuberculosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/04

---

Even though the global prevalence of tuberculosis is high, the disease poses no great problem in the Netherlands. Migrants from countries where tuberculosis is endemic constitute a particular risk group. Children under five years of age are more susceptible to the serious complications of tuberculosis infection, with higher risk that infection actually results in disease; consequently, many countries with a high incidence of tuberculosis vaccinate this group. In the Netherlands, children of parents from countries where tuberculosis is endemic are also immunised with the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine. This strategy was initiated in the 1970s, aiming to address the situation of children of Turkish and Moroccan employees in particular who regularly visited relatives in their home country and therefore were at risk of contracting tuberculosis. The risk population has now shifted to the children of refugees. They too are at increased risk of tuberculosis as a result of contacts within their own ethnic group.

---

### Request for Advice

This shift in the paediatric tuberculosis vaccine population raises the question whether the current, specifically risk group-oriented vaccination policy continues to be appropriate, seeing the Netherlands generally has an adequate tuberculosis control programme.

---

The Minister of Health, Welfare and Sport therefore asked the Health Council of the Netherlands to advise on the question to what extent the current BCG vaccination programme remains feasible. In order to answer this question, a number of experts were added to the Health Council's National Immunisation Programme Committee. Additionally, expertise available in this specific area was extensively consulted, particularly of the Dutch KNCV Tuberculosis Foundation.

The National Immunisation Programme (NIP) does not include BCG vaccination. Children eligible for vaccination receive notice from their local Municipal Health Service (GGD) tuberculosis department at the age of six months. Catch-up vaccinations, e.g. at the time of immigration, are given up to age 12.

The questions to the Health Council are:

- 1 Evaluation of the national policy to immunise children of immigrants from countries with a high prevalence of tuberculosis with BCG; does this strategy continue to be useful and (cost-)effective?
- 2 Should continuation of BCG vaccination be appropriate, would inclusion in the NIP be advisable, both in terms of organisation and reach? How can BCG vaccination be included in the NIP?

The Committee tested the current BCG vaccination strategy of risk-group children against the seven criteria for inclusion of vaccinations in a public programme. The Committee compared two options: continuing vaccination or discontinuing vaccination and having risk-group children come under the general tuberculosis control strategy.

---

### **Disease burden**

There are currently about 1,000 cases of tuberculosis in the Netherlands each year. Some 65 percent involve individuals not born in the Netherlands. Additionally, as a result of source and contact research initiated once a tuberculosis patient is reported, some 2,000 people are identified annually with latent tuberculosis infection (LTBI). They are offered preventive treatment.

Infection with the tuberculosis bacteria may have severe consequences. However, infection does not automatically develop into serious disease symptoms. This risk is generally increased in the first two years after the infection, in children younger than five years, in immunocompromised individuals, e.g. as a result of HIV infection, in certain diseases and in iatrogenic immunosuppression.

---

In the current situation, with BCG vaccination in risk groups and contact research after the infection in the remainder of the population, tuberculosis is identified in some 50 children each year in the age bracket up to 15 years. This diagnosis is often made during contact research after tuberculosis is reported in an adult. The diagnostic process in children is more difficult. The borderline between latent and active tuberculosis is less pronounced in children, and the clinical picture is more difficult to recognise. Bacteriological diagnosis is also complicated, whereas children develop disease symptoms and serious complications such as meningitis and miliary tuberculosis more rapidly and frequently. It is difficult to estimate the number of children that would develop tuberculosis or severe complications if BCG vaccinations were to be discontinued, among other things due to difficult recognition and diagnostics, whereby cases could be missed.

Even though the number of children with tuberculosis in the Netherlands is low, targeted vaccination continues to be a serious option in view of:

- 1 The severity of potential symptoms and the rapid course of disease,
- 2 Multi-drug treatment required for six months or more,
- 3 Increased risk within migrant groups,
- 4 The higher vulnerability of children under five years of age,
- 5 The risk that tuberculosis in children with severe complications is not identified by contact research but as a result of presenting complaints and
- 6 The difficulty of diagnosis in children.

The Committee therefore regards tuberculosis in risk-group children as a significant public health concern.

---

### **Effectiveness and Safety of Vaccination**

The protection afforded by the BCG vaccine against paediatric tuberculous meningitis and miliary tuberculosis is high. A protection rate of about 75 per cent against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis may be assumed on the basis of effectivity studies of the number of disease cases after immunisation. Protection against other forms of tuberculosis is less clear.

Although immunisation may theoretically interfere with the Mantoux test, which identifies infection, this drawback is much reduced with vaccination during the first year. In this case, potential infection may be also observed after immunisation. The BCG vaccine is the most effective means to prevent severe

---

forms of tuberculosis in children, and it offers a significant protection rate. Better alternatives are currently unavailable.

The vaccine may be termed safe: adverse events after correct administration are limited. This nevertheless implies that administration requires a strict protocol.

---

### **Acceptability of Vaccination**

Testing against the vaccination feasibility criteria poses no impediments to continuation of the current BCG vaccination strategy. The groups with highest risk are the groups that benefit most from vaccination. The ratio between protection and burden is favourable at an individual level also. Immunisation is given at a time that no other vaccinations are administered.

---

### **Cost-effectiveness of Vaccination**

It is currently not possible to compare costs and benefits of vaccination and contact research. Vaccination costs are not high. Cost-efficacy is commonly expressed in *Disability-adjusted life-years* (DALY) – a measure that correlates life years lost, mortality and years with serious disease. The cost-efficacy ratio of the current BCG vaccination strategy is about €4,500/DALY, which brings it well within the generally accepted limits for preventive interventions.

Note that calculations involve a significant margin of uncertainty. The cost estimate seems low, but benefit estimates are also conservative. The Committee therefore feels that BCG vaccination of risk-group children continues to be cost-effective, even in the event of a higher cost calculation.

---

### **Priority**

The Committee therefore considers the BCG vaccination of risk-group children urgent. This is a severe, often acute and at times fatal infectious disease against which parents cannot adequately protect their children.

Considering the fact that the incidence of tuberculosis in children is very low, timely identification is not easy. Furthermore, the severe complications of tuberculosis may have a very rapid course in very young children in particular. The clinical utility of prevention by source and contact research would seem limited in this group. Vaccination may largely prevent the serious consequences of tuberculosis in young children, still with very acceptable costs.

---

Resistance against the current drug arsenal is increasing. This too argues in favour of continuing the current strategy. Indeed the treatment of an infection detected on time not only becomes more difficult with increasing resistance, but also much more prolonged and costly.

---

## **Implementation**

It is advisable to include BCG vaccination in the NIP. As a result, the target group will be reached more effectively and the immunisation rate registered more reliably. Registration is currently suboptimal in some Municipal Health Services; consequently, the immunisation rate must be estimated. This means that the target group may not have been adequately reached over the past years. Another benefit of NIP inclusion is that general practitioners, youth health care physicians and paediatricians will become more familiar with the vaccine and the disease.

Administering the BCG vaccination requires specific expertise and, for quality reasons, performance should be concentrated. Municipal Health Service tuberculosis control units are well equipped to this end.

If BCG vaccination of risk-group children is included in the NIP, all parties concerned will need to work together and make clear consents about performance, registration, follow up and data sharing for immunisation notices.

Adequate education is required to maintain BCG vaccination acceptance at a high level. The necessary information should be readily accessible, both for population groups where BCG vaccination may be required and for health service professionals.

---

## **Conclusion and Recommendation**

The current BCG vaccination strategy calls for immunisation of children with one or two parents from a country where the incidence of tuberculosis exceeds 50 cases per 100,000 inhabitants. These children receive notice around the age of six months. Children from these groups who were not born in the Netherlands or not immunised may receive catch-up vaccinations up to the age of 12 years.

This policy satisfies all seven criteria for inclusion of vaccination in a public programme. This is an effective and possibly cost-saving intervention. The Committee therefore advises the Minister to continue the current strategy. Continuation of the current policy involves the immunisation of risk-group children where incidence in the land of origin exceeds 50/100,000. This also implies that

---

children from some EU states and Suriname should be eligible. These children did not always receive notice in the past.

In total, this involves an estimated 24,000 infants each year.

The Committee is of the opinion that from an administrative perspective, BCG vaccination should come under the NIP in order to optimally reach the target group and better document the immunisation rate. We already have efficient collaboration between Regional Coordination Programmes and Child Health Care Centres to reach the target group. This could also be utilised for BCG vaccination. From a care quality perspective, the Committee recommends to concentrate organisation, implementation and execution of BCG vaccination, e.g. at the Municipal Health Service tuberculosis units. The Committee recommends to ask organisations involved with immunisation to draft a joint proposal for practical organisation and collaboration.

In conclusion, the Committee recommends that the Netherlands also contribute to medical research of a novel and improved vaccine. Around the world tuberculosis is a serious, very common infectious disease. The disease is in principle curable but resistance is becoming an increasing problem. High-level vaccination control programmes are currently not feasible, seeing BCG vaccine efficacy is highest in the prevention of severe complications of tuberculosis in children. Even though an alternative to BCG will not become available in the near future, various new vaccine candidates have shown promising results in preclinical studies.



---

# Inleiding

---

## 1.1 Vaccinatie tegen tuberculose in Nederland

Een derde van de wereldbevolking is besmet met de tuberculosebacterie. Wereldwijd vormt de ziekte een groot probleem. In Nederland komt tuberculose echter erg weinig voor. De grootste risicogroep zijn migranten uit landen waar wel veel tuberculose is. Het Nederlandse beleid ter bestrijding van de ziekte bestaat uit opsporing en behandeling van infecties door middel van contactonderzoek rond een tuberculosepatiënt. Daarnaast bestaat er voor kinderen uit risicogroepen sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw een vaccinatieprogramma. Kinderen van nul tot vijf jaar zijn namelijk vatbaarder voor de ernstige complicaties van besmetting met tuberculose en ze lopen een grotere kans dat de besmetting daadwerkelijk resulteert in ziekte. Landen met een hoge tuberculose-incidentie vaccineren alle kinderen na de geboorte met het vaccin *Bacillus van Calmette en Guérin* (BCG). In ons land worden kinderen ingeënt met het BCG-vaccin, als één of beide ouders afkomstig is uit een land waar veel tuberculose voorkomt.<sup>1</sup>

Dit vaccinatiebeleid is indertijd toegesneden op de situatie van met name kinderen van Turkse en Marokkaanse werknemers die regelmatig op bezoek gingen bij familie in het land van herkomst. Inmiddels is de situatie in Nederland veranderd. Van de aanvankelijke risicogroep van Turken en Marokkanen woont een tweede en zelfs derde generatie in ons land. Het risico van besmetting voor deze kinderen is kleiner naarmate het contact met tuberculosepatiënten in gezinsverband en bezoek aan het geboorteland van ouders en grootouders afnemen.

---

Bovendien daalt de incidentie van tuberculose bijvoorbeeld in Turkije aanzienlijk, waardoor Turkse kinderen sinds 2005 niet meer tot de risicogroep behoren.

Kinderen die risico lopen zijn nu voornamelijk afkomstig uit de groep van asielzoekers. De kans dat deze kinderen op familiebezoek gaan in het land van herkomst is klein. Die reden voor vaccinatie is dus niet erg dringend meer. Wel is er een andere reden: mogelijk lopen zij ook in Nederland een verhoogd risico op tuberculose door contacten binnen de eigen etnische groep.<sup>2,3</sup>

De BCG-vaccinatie valt buiten het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De kinderen die voor vaccinatie in aanmerking komen, krijgen op de leeftijd van zes maanden een oproep van de tuberculoseafdeling van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD). Inhaalvaccinaties, bijvoorbeeld bij immigratie, worden gegeven tot en met 12 jaar.

---

## 1.2 Adviesvraag

De verandering in de populatie van kinderen die gevaccineerd worden tegen tuberculose roept de vraag op of het huidige, op specifieke risicogroepen gerichte vaccinatiebeleid nog passend is. Nederland heeft immers een goed algemeen tuberculosebestrijdingsprogramma.

De Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) van KNCV Tuberculosefonds (KNCV) heeft om die redenen al in 2002 de wens uitgesproken het landelijk BCG-beleid van vaccinatie van kinderen uit risicogroepen te evalueren. Naar aanleiding daarvan verzocht het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de vraag in hoeverre de huidige BCG-vaccinatie nog zinvol is. De adviesaanvraag is te vinden in bijlage A.

De Commissie Rijksvaccinatieprogramma, een semipermanente commissie binnen de Gezondheidsraad, beantwoordt de adviesvraag van de minister. Deze commissie evalueert namelijk niet alleen het Rijksvaccinatieprogramma, maar ook gerichte vaccinaties van subpopulaties met een publiek oogmerk. Ten behoeve van het advies is de Commissie Rijksvaccinatieprogramma uitgebreid met enkele deskundigen. Bijlage B bevat de samenstelling van de commissie, bijlage C de lijst van overige geraadpleegde deskundigen.

De vragen aan de Gezondheidsraad zijn:

- 1 Evaluatie van het landelijk beleid om kinderen van immigranten uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie te vaccineren met BCG; is dit nog zinvol en (kosten)effectief?

- 2 Indien voortzetting van de BCG-vaccinatie zinvol blijkt (vraag 1), is dan opname in het RVP wenselijk, in organisatorische zin en wat betreft mate van bereik? Op welke manier kan de BCG-vaccinatie in het RVP worden ingepast?

Aanvankelijk stelde de minister een derde vraag, namelijk of vaccinatie met BCG ook voor andere risicogroepen zinvol en kosteneffectief zou zijn, voor welke groepen dit zou gelden en hoe een dergelijke vaccinatie het beste uitgevoerd zou kunnen worden. In overleg met de minister is besloten dit advies te beperken tot de BCG-vaccinatie voor kinderen van immigranten en asielzoekers uit landen met een hoge tuberculose-incidentie, in de leeftijdsgroep die valt onder het RVP, namelijk tot en met 12 jaar. Deze kinderen vormen weliswaar niet de enige risicogroep, maar voor de andere risicogroepen zijn deels al maatregelen getroffen. Zo is voor reizigers van alle leeftijden naar gebieden waar veel tuberculose voorkomt een protocol voorhanden van het Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR). Mogelijke andere risicogroepen zijn kinderen van HIV-positieve tuberculosepatiënten of van patiënten met een multidrug-resistente tuberculose. De laatste groep is in Nederland klein. Bovendien zijn deze kinderen vaak al gevaccineerd in het land van herkomst. En voor zover het gaat om kinderen die hier geboren zijn, is een advies op maat nodig, dat het beste binnen de tuberculosebestrijding kan worden gegeven. Dit advies gaat om deze reden niet verder in op deze zeer specifieke situaties.

Er zijn verschillende redenen te kiezen voor kinderen tot en met 12 jaar van immigranten en asielzoekers uit landen met een hoge tuberculose-incidentie. Door hun herkomst lopen ze waarschijnlijk meer risico. Bovendien krijgen kinderen sneller dan volwassenen ernstige complicaties, zoals hersenvliesontsteking en verspreide infectiehaarden in organen (miliaire tuberculose). Tot slot zou het BCG-vaccin 75 procent effectief zijn om ernstige complicaties bij kinderen te voorkomen, terwijl de effectiviteit tegen longtuberculose, de meest voorkomende vorm bij volwassenen, veel minder hoog is.

Dit advies beschouwt alleen kinderen van de eerste en tweede generatie als risicogroep. Vaststelling hiervan gebeurt aan de hand van de definities van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS): eerste generatie immigrantenkinderen zijn in het buitenland geboren, net als één of beide van hun ouders, tweede generatie immigrantenkinderen zijn in Nederland geboren, maar één of beide ouders zijn in het buitenland geboren. Alle beschikbare risicoschattingen gaan over deze twee groepen immigrantenkinderen.

---

### 1.3 Beoordelingskader en werkwijze

Ter beantwoording van de vragen heeft de commissie het huidige beleid voor BCG-vaccinatie getoetst aan de zeven criteria die gelden voor opname van vaccinaties in publieke programma's.<sup>4,5</sup> Hoewel het in dit geval om een kleinere doelgroep gaat, zijn de criteria ook hier bruikbaar. De criteria zijn:

- 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.
- 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 groepsimmuniteit het doel is) wordt gehaald.
- 3 eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.
- 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.
- 6 de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.
- 7 met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

Verder heeft de commissie zich gebogen over de mogelijke voor- en nadelen van het afschaffen van de vaccinatie tegen tuberculose bij kinderen uit risicogroepen. Ten behoeve van deze toetsing en het beantwoorden van de vragen heeft de commissie de wetenschappelijke literatuur bestudeerd en deskundigen geraadpleegd. De commissie heeft daarnaast veelvuldig gebruik gemaakt van de kennis die aanwezig is bij KNCV Tuberculosefonds en het RIVM, en de rapporten en overzichten die vanuit deze organisaties over tuberculosebestrijding beschikbaar zijn.

De totstandkoming van het advies heeft enige tijd op zich laten wachten. Hieraan lagen praktische problemen (capaciteitsproblemen en andere prioriteiten) ten grondslag, geen inhoudelijke.

---

---

## 1.4 Opzet van het advies

Hoofdstuk 2 schetst om te beginnen twee opties: doorgaan met de huidige vaccinatie voor de kinderen uit risicogroepen óf stoppen met vaccineren en de preventie van tuberculose bij kinderen uit risicogroepen inpassen in het algemene Nederlandse beleid voor tuberculosebestrijding. Hoofdstuk 3 gaat vervolgens in op de ernst van de ziekte voor het individu en de maatschappij (criterium 1). Het beschrijft het proces van besmetting met tbc, het ziektebeeld, de epidemiologie van tuberculose in Nederland en daarbuiten en het BCG-vaccinatiebeleid buiten Nederland. Hoofdstuk 4 is grotendeels gewijd aan de effectiviteit en veiligheid van het vaccin (criteria 2 en 3) en hoofdstuk 5 behandelt de aanvaardbaarheid en de belasting van vaccinatie (criteria 4 en 5). Hoofdstuk 6 beoordeelt de twee opties (doorgaan met de huidige vaccinatie van specifieke risicogroepen of niet) op hun kosten en effecten. Dat vormt de toetsing aan het zesde criterium voor opname in een publiek vaccinatieprogramma. In hoofdstuk 7 maakt de commissie een afweging, onder meer in het licht van de beschikbare middelen: dient de keuze voor vaccinatie een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang? De volgende vraag is of de eventuele uitvoering van een vaccinatie het beste ingepast kan worden in het Rijksvaccinatieprogramma. Daarover gaat hoofdstuk 8. Hoofdstuk 9 bevat tot slot een overzicht van de belangrijkste conclusies en aanbevelingen.



---

## Opties in het kader van een publiek programma

---

De WHO beveelt aan in landen waar veel tuberculose voorkomt alle kinderen zo snel mogelijk na de geboorte te vaccineren. Vanwege de vergrote kans op ernstige bijwerkingen van vaccinatie geldt een uitzondering voor HIV-geïnfecteerde kinderen en kinderen bij wie de verdenking bestaat dat ze een HIV-infectie hebben en van wie de moeder HIV-geïnfecteerd is.<sup>6</sup> Landen met een lage ziektelast staan voor de keuze om kinderen uit risicogroepen al dan niet te vaccineren. Dit hoofdstuk bespreekt beide opties en gaat in op enkele andere vormen van preventie van tuberculose bij kinderen, die vooral zijn gericht op het individuele kind.

---

### 2.1 Vaccineren van huidige risicogroepen

De eerste optie is om het huidige vaccinatiebeleid voor kinderen voort te zetten. Dit is erop gericht kinderen tot en met 12 jaar uit risicogroepen te vaccineren.

Het gaat om:

- kinderen van immigranten uit landen met een tbc-incidentie van >50/100.000 zonder BCG-litteken. Deze kinderen reizen vaak naar het land van herkomst van de ouders en hebben een verhoogd risico daar geïnfecteerd te worden.<sup>7</sup>
  - kinderen van asielzoekers en vluchtelingen uit landen met een tbc-incidentie van >50/100.000 zonder BCG-litteken. Asielzoekers en vluchtelingen zijn vaak afkomstig uit landen met een hoge tbc-prevalentie waar de BCG-vaccinatie op de kinderleeftijd gegeven wordt. Zij verlaten Nederland vaak weer en hun kinderen moeten dan gevaccineerd zijn met BCG.<sup>8</sup>
-

Bij vaststelling welke landen een incidentie van tenminste 50 per 100.000 hebben, wordt gebruikgemaakt van de BCG-Landenlijst, die weer gebaseerd is op het Global Tuberculosis Control Report van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).<sup>9</sup>

In 2008 zijn ongeveer 24.000 kinderen in Nederland geboren uit ouders waarvan in elk geval één van hen afkomstig is uit een land met een hoge tuberculose incidentie.<sup>9,10</sup> Het gaat hierbij ook om kinderen van Surinaamse ouders. Deze werden in het verleden vaak niet opgeroepen voor een BCG-vaccinatie.

De procedure voor het oproepen van de kinderen is niet gestandaardiseerd en varieert per regio. De meeste GGD'en ontvangen gegevens uit de Gemeentelijke Basis Administratie (GBA) of van het RIVM.<sup>11</sup> De kinderen worden gevaccineerd in de tweede helft van het eerste levensjaar. Oudere broertjes en zusjes die in het verleden niet zijn opgeroepen óf niet zijn verschenen, krijgen soms alsnog een BCG. Dit gebeurt alleen als zij negatief testen op de tuberculinehuidtest volgens de methode van Mantoux (Mantoux-test).

Registratie van aantallen vaccinaties geschiedt verschillend, evenals registratie van bijwerkingen.

---

## 2.2 Niet meer vaccineren

De tweede optie is niet langer te vaccineren. In dat geval zouden de kinderen uit risicogroepen vallen onder het algemene Nederlandse beleid voor tuberculosebestrijding. Dat bestaat uit opsporen en behandelen van infecties door middel van contactonderzoek rond een patiënt met tuberculose die gemeld is bij de GGD of, indien het om kinderen van asielzoekers of kinderen van immigranten gaat, screening volgens het protocol dat nu gebruikt wordt voor personen ouder dan 12 jaar.<sup>12</sup>

### Opsporen

Een arts die een patiënt met tuberculose treft, moet hiervan melding maken bij de GGD. De GGD kijkt vervolgens eerst de meest intensieve contacten rond de patiënt na op infectie (de eerste ring). Afhankelijk van het percentage gevonden infecties wordt dit onderzoek naar minder intensieve contacten uitgebreid (tweede en verdere ringen).<sup>13</sup> Dit zogeheten contactonderzoek vindt in twee rondes plaats: de eerste ronde snel nadat de patiënt gemeld is. De tweede ronde komt acht weken na het laatste contact met de besmettelijke patiënt; dan is namelijk de

---



incubatietijd voorbij en kan een eventuele latente tuberculose-infectie (LTBI) aangetoond worden.

Voor het verkrijgen van namen van contacten is de GGD afhankelijk van de medewerking van de patiënt. Deelname aan het contactonderzoek gebeurt bovendien op vrijwillige basis. In de jaren 2006-2007 werd bij een derde van de patiënten geen contactonderzoek gedaan.<sup>14</sup> Redenen hiervoor kunnen zijn dat de patiënt geen contactgegevens verstrekt of dat contacten niet wilden of in staat waren deel te nemen aan het contactonderzoek, of dat er sprake is van extrapulmonale tuberculose die niet besmettelijk is.

Het contactonderzoek vindt plaats door middel van de Mantoux-test of door middel van een thoraxfoto. De interpretatie van de Mantoux-test is niet eenvoudig; verschillende factoren beïnvloeden de sensitiviteit en de specificiteit.<sup>14-16</sup> Bij mensen met een positieve Mantoux-test en bij de groep voor wie deze test als screeningsinstrument voor een recente infectie niet meer bruikbaar is (bijvoorbeeld door BCG-vaccinatie) wordt een thoraxfoto gemaakt.

Sinds 1993 is het mogelijk met behulp van *DNA Fingerprinting* de transmissie vanuit individuele bronnen nog nauwkeuriger te volgen. Hierbij worden DNA-profielen van *M. tuberculosis*, beschikbaar gekomen uit kweekmateriaal van patiënten, met elkaar vergeleken. Dit verschaft veel extra informatie over transmissie op landelijk niveau die in de conventionele contactonderzoeken verborgen blijft.

#### Behandelen van latente tuberculose infectie (LTBI)

Mensen die niet ziek zijn en een normale longfoto hebben, maar wel een positieve uitslag laten zien op de Mantoux-test, krijgen een profylactische behandeling aangeboden met isoniazide gedurende zes maanden, of een combinatie van isoniazide en rifampicine gedurende drie maanden. Het doel van deze behandeling is een actieve en besmettelijke tuberculose te voorkomen. Mits trouw ingenomen zou deze medicatie de kans op het ontstaan van een actieve tuberculose met 60 tot 69 procent verkleinen.<sup>17-20</sup> Een profylactische behandeling biedt dus geen volledige bescherming. Exogene reïnfectie na profylactische behandeling is altijd ook mogelijk.

Voor kinderen geldt een aangepast beleid. Primaire profylaxe, bestaande uit dagelijks isoniazide, wordt gegeven aan kinderen die jonger zijn dan vijf jaar en die behoren tot de eerste ring van een besmettelijke tuberculosepatiënt, ook wanneer de Mantoux-test negatief is.

Mensen met een aangetast immuunsysteem of die zijn besmet met een resistente stam krijgen een aangepaste behandeling.

---

Uit gegevens van het Nederlands Tuberculose Register (NTR) blijkt jaarlijks in Nederland bij ongeveer 1700 tot 2400 mensen LTBI wordt geconstateerd. Dit is waarschijnlijk een onderschatting van het daadwerkelijke aantal latente tuberculose-infecties, omdat het niet verplicht is een dergelijke infectie te melden bij de GGD. Van de mensen met LTBI is ongeveer 70 procent met isoniazide-profylaxe gestart. In 2007 heeft 83 procent de profylactische behandeling voltooid; bij vijf mensen ontwikkelde zich desondanks tuberculose. Van de kinderen van 0 tot 14 jaar voltooide 90 procent de profylaxe.<sup>14</sup>

## Screenen

Mensen ouder dan 12 jaar en afkomstig uit landen waar veel tuberculose voorkomt, die langer dan 3 maanden in ons land willen verblijven, ondergaan bij binnenkomst een verplichte screening op tuberculose. Bij mensen boven de 25 jaar wordt een thoraxfoto gemaakt, bij mensen jonger dan 25 jaar gebeurt dit als zij een BCG-litteken hebben. Hebben zij geen BCG-litteken en is er geen andere aanwijzing van vaccinatie aanwezig, dan wordt een Mantoux-test gedaan.

---

### 2.3 Individuele preventie van tuberculose bij risicokinderen?

De vraag is of er in geval van afschaffing van het huidige vaccinatiebeleid extra maatregelen denkbaar zijn om de kinderen uit risicogroepen extra te beschermen.

Een van de mogelijkheden zou kunnen zijn om alleen die kinderen een BCG-vaccinatie te geven die op buitenlands familiebezoek gaan. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over reisgedrag van risicogroepen. Met behulp van voorlichting zou dan bereikt moeten worden dat kinderen ruim tevoren gevaccineerd worden. De (kosten)effectiviteit van een dergelijke strategie is niet bekend. Te verwachten is dat op deze manier veel minder mensen bereikt worden dan met de huidige strategie waarbij op basis van gegevens uit de GBA en van het Centraal Orgaan opvang Asielzoekers ouders van kinderen uit risicogroepen opgeroepen worden. Een ander bezwaar is dat een dergelijk beleid geen rekening houdt met een mogelijk verhoogde transmissiekans binnen bepaalde etnische groeperingen binnen Nederland.

Ook is het mogelijk kinderen na familiebezoek in een voor tuberculose hoog-endemisch land te screenen op een latente tuberculose-infectie. Dit zou in totaal vier bezoeken aan de tuberculose-afdeling inhouden: tweemaal om een Mantoux-test te zetten en tweemaal om de uitslag af te lezen. De Mantoux-test kan immers foutnegatief zijn als de incubatietijd nog niet verstreken is. Daarnaast is niet duidelijk of de opkomst voldoende hoog zou zijn. En ook hier geldt het

---

bezwaar van een mogelijk verhoogde transmissiekans binnen bepaalde etnische groeperingen binnen Nederland.

Conclusie is dat geen van beide realistische opties zijn.

---

## 2.4 Vaccinatiestrategieën buiten Nederland

Sinds 1974 is BCG-vaccinatie opgenomen in het *WHO Expanded Program on Immunization* (EPI). In 2004 en 2007 heeft de WHO adviezen uitgebracht over BCG-vaccinatie van kinderen.<sup>6,21</sup> De WHO adviseert sinds 2007 alle kinderen uit de zogenoemde *High Burden* tuberculolanden in het eerste jaar na geboorte te vaccineren behalve kinderen die HIV-geïnfecteerd zijn of bij wie de verdenking van HIV-infectie bestaat.<sup>6</sup>

Wereldwijd was de vaccinatiegraad in 2002 76 procent (100,5 miljoen van 132,8 miljoen kinderen geboren in 2002). Gedurende de laatste dertig jaar hebben verschillende West-Europese landen de standaard BCG-vaccinatie van alle pasgeborenen beëindigd. Daarvoor in de plaats worden kinderen uit risicogroepen gevaccineerd. In 2005 is onder auspiciën van het *European Centre for Disease Prevention and Control* een overzicht opgesteld van de verschillende strategieën rond BCG-vaccinatie van kinderen.<sup>22</sup> Deze blijken sterk uiteen te lopen tussen de 30 landen die gegevens hebben aangeleverd. Ook geven veel landen aan hun beleid te willen heroverwegen.<sup>22</sup>

Landen met een incidentie van meer dan 20 op 100.000 per jaar (de Oost-Europese landen en Portugal) vaccineren alle kinderen. In landen met een incidentie van minder dan 20 op 100.000 per jaar varieert het beleid, van helemaal geen vaccinatie (Spanje, enkele Duitse deelstaten, België) tot vaccinatie van alle pasgeborenen (Ierland). Andere landen vaccineren kinderen die een verhoogd risico lopen. Welke groepen dat zijn en op welke leeftijd vaccinatie plaatsvindt, verschilt per land. In het Verenigd Koninkrijk is het beleid alle pasgeborenen die wonen in een gebied met een incidentie van meer dan 40/100.000 te vaccineren, naast pasgeborenen waarvan een of meer (groot)ouders afkomstig zijn uit een land met een hoge tbc-incidentie, of bij wie tbc de afgelopen vijf jaar in de familie is voorgekomen. Inmiddels is duidelijk dat in Londen een tuberculose-incidentie hoger dan 40/100.000 is vastgesteld.<sup>23,24</sup>

In de Verenigde Staten worden kinderen niet tegen tuberculose ingeënt, in Canada alleen specifieke risicogroepen.



---

## De ziektelast

---

Het eerste criterium voor de wenselijkheid van een publiek vaccinatieprogramma, is de ernst van de ziekte die voorkomen kan worden en de mate waarin die individu en maatschappij treft. Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de relevante informatie op dit gebied: gegevens over besmetting en ziekteproces en over het aantal ziektegevallen in Nederland. Daarbij krijgt de situatie bij kinderen speciale aandacht. Waar relevant voor de vraagstelling, wordt ook het optreden van tuberculose buiten Nederland bekeken.

---

### 3.1 Infectie

Transmissie van de bacterie *M.tuberculosis* vindt vrijwel altijd plaats via de lucht.<sup>25,26</sup> Kleine druppeltjes met een diameter van 1-5  $\mu$  dringen via de grote luchtwegen de longblaasjes (alveoli) binnen. Deze worden verspreid door patiënten met 'open' (besmettelijke) longtuberculose, door hoesten, niezen en ook door spreken. De druppels bevatten tuberkelbacteriën, en veroorzaken een ontstekingsproces in de longblaasjes. Dit wordt de primaire haard genoemd. Tijdens de incubatietijd, wanneer iemand al geïnfecteerd is, maar nog niet ziek, verspreiden de tuberkelbacteriën zich via de lymfebanen en vervolgens via de bloedbaan door het hele lichaam. Deze zogenoemde hematogene uitzaaiing vindt bij elke primaire infectie plaats en verloopt meestal zonder symptomen.

De primaire haard en de via de lymfebaan aangedane lymfeklieren worden samen het primaire complex genoemd. Meestal zijn de bronchopulmonale lymfe-

---

klierstations aangedaan, gelegen in de longhilus (de intredeplaats van de rechter en linker hoofdbronchus en de pulmonalisvaten in de longen), hoewel ook klieren naast de luchtpijp (paratracheaal) en de subcarinale lymfeklierstations (plaats waar de luchtpijp zich splitst in rechter en linker hoofdbronchus) betrokken kunnen zijn.<sup>27</sup>

Gedurende de eerste vier tot acht weken (met een spreiding van drie tot twaalf weken) na de besmetting worden de T-lymfocyten geactiveerd. Uiteindelijk komt dan cellulaire immuniteit tot stand door een type-IV-overgevoelighedsreactie. Of dit gebeurd is, kan gedetecteerd worden met de Mantoux-test.

Niet alle geïnfecteerde personen geven de ziekteverwekker even gemakkelijk door. Patiënten met longtuberculose van wie het sputum bij de zogeheten Ziehl-Neelsentest of aurimine kleuring positief blijkt te zijn, vormen de voornaamste bron van infectie.<sup>28-30</sup> Transmissie kan ook plaatsvinden via patiënten die negatief scoren op deze test, al komt dat minder vaak voor.<sup>31</sup>

De kans dat iemand wordt geïnfecteerd hangt af van de mate van besmettelijkheid van de bron en is recht evenredig met de duur van het contact en de concentratie van *M.tuberculosis* in het sputum. Daarnaast speelt ook een bacteriële component een rol in de transmissie.<sup>32</sup> Verder speelt de weerstand van de ontvanger een rol.<sup>25</sup>

Wereldwijd heeft een derde van de bevolking ooit een infectie doorgemaakt en herbergt de bacterie in het lichaam.<sup>33</sup> Jaarlijks overlijden bijna 2 miljoen mensen aan tuberculose.<sup>34</sup>

### Infectie bij kinderen

Het aantal bacteriën dat nodig is om een kind te infecteren is niet bekend.<sup>35</sup> In tegenstelling tot volwassenen zijn kinderen tot en met twaalf jaar met tuberculose doorgaans niet besmettelijk.<sup>35-37</sup> Dat geldt met name voor kinderen met de typische kindervorm van tuberculose: vergrote hilusklieren. De meeste kinderen met tuberculose hoesten niet. De kinderen die wel hoesten produceren weinig sputum, waarin de concentratie van *M.tuberculosis* bovendien laag is. Ook hebben kinderen een geringere hoestkracht. Adolescenten ontwikkelen meestal dezelfde vorm van tuberculose als volwassenen, met holtevorming (cavernes) en infiltraten in de bovenkwab van de long, en kunnen wel besmettelijk zijn – vooral als dit gepaard gaat met sputum dat positief blijkt in de Ziehl-Neelsen-test.<sup>38</sup>

## Tuberculosediagnostiek bij kinderen

Het is niet gemakkelijk een tbc-infectie bij jonge kinderen vast te stellen. Meer dan de helft van de kinderen met röntgenologisch verdachte longtuberculose heeft geen klachten en ook het lichamelijk onderzoek geeft bij hen geen aanwijzingen dat zij ziek zijn. Bacteriologisch is de diagnose tuberculose bij kinderen moeilijk te bevestigen.<sup>39</sup> Nuchtere maaginhoud, indien juist verkregen, levert in 40% van de gevallen een positieve kweek op, maar daarvoor moet de patiënt drie dagen worden opgenomen.<sup>40</sup> Dat kinderen die geen verschijnselen vertonen wel degelijk geïnfecteerd kunnen zijn, komt aan het licht als er contactonderzoek wordt gedaan in de omgeving van een volwassene met longtuberculose.

---

### 3.2 Ziekteproces

Na infectie kan het ziekteproces tot stilstand komen. Is er onvoldoende algemene afweer, dan kan longtuberculose ontstaan, maar ook kan doorbraak van de lymfeklierstations leiden tot lymfogene of hematogene verspreiding, met als gevolg ontsteking op andere plaatsten in het lichaam, zoals pleuritis, meningitis tuberculosa, gedissemineerde tuberculose of miliaire tuberculose met kleine haardjes in veel organen.

De meeste mensen die geïnfecteerd zijn met *M.tuberculosis* hebben een latente tuberculose-infectie (LTBI). Dat wil zeggen dat ze geen klinische tekenen van tuberculose vertonen, en er ook geen afwijkingen te zien zijn op een röntgenfoto van de longen, maar dat zij wel positief scoren op de Mantoux-test.

Welke factoren beïnvloeden of een infectie ook overgaat in ziekte? Er is een duidelijke relatie tussen leeftijd en de kans op ziek worden. Maar ook verminderde immuniteit zoals bij HIV-geïnfecteerden en bij iatrogene immunosuppressie, en sommige ziektebeelden vergroten de kans op het ontstaan van tuberculose na infectie. Kinderen zijn kwetsbaarder dan volwassenen, een onrijp of niet toereikend immuunsysteem draagt hieraan waarschijnlijk bij. Kinderen onder de vijf jaar met een LTBI zijn doorgaans recent geïnfecteerd en hebben een verhoogde kans op het ontstaan van actieve tuberculose, tot 40 procent in het eerste levensjaar.<sup>41,42</sup> De ernstige postprimaire complicaties, zoals hersenvliesontsteking en miliaire tuberculose kunnen vier tot zes weken na infectie optreden, nog voordat een LTBI is aangetoond met behulp van de Mantoux-test.

## Kans dat besmetting tot ziekte leidt

De tabel hieronder geeft een overzicht van het risico dat een besmetting ook resulteert in ziekte in percentages per leeftijdsgroep. Daarin is duidelijk te zien dat het risico voor kinderen aanmerkelijk hoger ligt: hoe jonger het kind hoe groter de kans op het ontwikkelen van tuberculose.

Tabel 1 Kans op het ontwikkelen van tuberculose na infectie.<sup>41</sup>

Leeftijd	Kans op ontwikkelen van tuberculose na infectie
< 1 jaar	Longtuberculose 30-40%
	Hersenvliesontsteking of miliaire tuberculose 10-20%
1 – 2 jaar	Longtuberculose 10-20%
	Hersenvliesontsteking of miliaire tuberculose 2-5%
2– 5 jaar	Longtuberculose 5%
	Hersenvliesontsteking of miliaire tuberculose 0,5%
5-10 jaar	Longtuberculose 2%
	Hersenvliesontsteking of miliaire tuberculose < 0,5%
> 10 jaar	Longtuberculose 10-20%
	Hersenvliesontsteking of miliaire tuberculose < 0,5%

Bij een ongestoorde afweer is de kans dat een volwassene na een infectie een actieve tuberculose ontwikkelt in de loop van het leven ongeveer 10 procent: ongeveer vijf procent wordt ziek in de eerste twee jaar na de infectie en vijf procent daarna<sup>25,43-45</sup> De kans dat iemand een actieve tuberculose krijgt na een latente tuberculose-infectie is verhoogd bij verminderde immuniteit. Verder hangt de kans op het ontstaan van actieve tuberculose samen met de virulentie van de bacteriestam. Datzelfde geldt voor verschillen in overdraagbaarheid.<sup>32,46</sup>

## Behandeling en resistentie

De behandeling van tuberculose vergt minimaal zes maanden met verschillende geneesmiddelen en een multidisciplinaire aanpak. Vanwege de bijwerkingen en de lengte van de periode waarin medicijnen moeten worden gebruikt, is een goede begeleiding en veel aandacht voor therapietrouw noodzakelijk.<sup>16</sup>

Wereldwijd is een toenemende resistentie tegen de gangbare geneesmiddelen te constateren. In 2008 trad bij 3,6 procent van de nieuwe gevallen resistentie op.<sup>9</sup> Waarschijnlijk is dit slechts een klein deel van het werkelijke percentage, omdat in de meeste landen met een hoge prevalentie van tuberculose de faciliteiten ontbreken om resistentiebepalingen uit te voeren. Het gaat vooral om resistentie tegen isoniazide en rifampicine. Het merendeel van de resistentie werd gevonden bij patiënten van niet-Nederlandse afkomst. Multiresistente *M.tuber-*



*culosis* (MDR-tbc), dat wil zeggen gecombineerde resistentie tegen ten minste isoniazide en rifampicine is bij ongeveer 2 procent van de patiënten in Nederland vastgesteld. Het betrof vrijwel uitsluitend patiënten die in het buitenland waren geïnfecteerd. In het algemeen is MDR een negatieve factor voor transmissie, maar transmissie van MDR-tbc is wel gerapporteerd in Nederland.<sup>47</sup> Daarnaast komt – gelukkig slechts incidenteel in Nederland, wel in toenemende mate in enkele Oost-Europese landen – een vorm van resistentie voor die extensief resistente tuberculose wordt genoemd (XDR-tbc). Hierbij zijn er vrijwel geen behandelopties meer. De behandeling van MDR-tuberculose en XDR-tuberculose is zeer kostbaar, duurt vaak minimaal twee jaar, is minder effectief en er treden meer bijwerkingen op.<sup>48</sup>

Resistentie is in Nederland (nog) geen groot probleem, internationaal neemt het aantal resistente stammen toe. China, India, Rusland, de Baltische staten en Zuid-Afrika zijn landen met de grootste resistentieproblematiek.<sup>49,50</sup>

### Ziekteproces bij kinderen

Het natuurlijk beloop van tuberculose bij kinderen is zeer variabel.<sup>8,40,42,51,52</sup> De redenen hiervoor zijn niet geheel opgehelderd, maar een onrijp of niet toereikend immuunsysteem draagt hieraan waarschijnlijk bij.

De primaire haard, dat wil zeggen de locatie waar de infectie zich nestelt met de bijbehorende lymfeklieren, is meestal in de long. Aangeboren tuberculose komt zelden voor; in dat geval zit de primaire haard in de lever.<sup>53</sup>

Wanneer infectie ook tot ziekte leidt, hebben sommige kinderen gedurende een periode van een tot drie weken koorts, als zich een vertraagde overgevoelighedsreactie type IV ontwikkelt. Dit kan gepaard gaan met geringe hoestklachten en andere respiratoire symptomen. Het ziekteproces kan daarna tot stilstand komen. Wordt het primaire complex niet goed bedwongen, dan ontstaat primaire tuberculose. Primaire tuberculose kan vrij snel na infectie optreden, maar tuberculose kan ook pas jaren na infectie ontstaan. Bij kinderen tot de puberteit bestaat de meest voorkomende verschijningsvorm uit vergrote en ontstoken lymfeklieren in het mediastinum, die al dan niet voor obstructie van de luchtwegen zorgen en daardoor ook longklachten kunnen geven. Uit het tijdperk voordat medicijnen tegen tuberculose beschikbaar waren, is bekend dat deze ongecompliceerde primaire longtuberculose bij kinderen ook onbehandeld een relatief goede prognose heeft.

Andere primaire ziektebeelden, die met verspreiding van tuberkelbacillen buiten de borstholte gepaard gaan, komen bij kinderen jonger dan vijf jaar vaker voor dan bij oudere kinderen en volwassenen.<sup>54,55</sup> Daarbij gaat het vooral om

tuberculeuze meningitis, miliaire tuberculose en tuberculose in verschillende orgaansystemen. Vooral tuberculeuze meningitis heeft een slechte prognose. Vaak zit er te veel tijd tussen de eerste symptomen en het stellen van de diagnose waarna de juiste behandeling gegeven kan worden. De schade aan de hersenen is dan al onomkeerbaar geworden.<sup>56</sup>

Klassieke postprimaire longtuberculose, al dan niet gepaard gaand met holtevorming (cavernen), doet zich bijna uitsluitend voor vanaf de adolescentie. Dit is de besmettelijke vorm van tuberculose. Tuberculeuze pleuritis (ontsteking van de longvliezen) kan een begeleidend symptoom bij alle vormen van longtuberculose zijn, maar presenteert zich in zijn geïsoleerde vorm nogal eens in de vroege adolescentie.

De behandeling van kinderen verschilt niet van die van volwassenen.

---

### **3.3 Ziektegevallen in Nederland**

#### Algemeen beeld

Het aantal tuberculosepatiënten en de sterfte aan tuberculose in Nederland is sinds het begin van de vorige eeuw sterk gedaald. Sinds de Tweede Wereldoorlog wordt het aantal patiënten per jaar geregistreerd, aanvankelijk op basis van ziekenhuisopnames en sinds 1972 door melding bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Sinds 1993 worden patiënten gemeld aan het NTR, waarbij ook gegevens over de diagnostiek en de resultaten van behandeling worden vastgelegd. Het totale aantal tuberculosepatiënten daalde van 1972 tot 1987 geleidelijk van 2.458 per jaar naar 1.192 en nam weer toe tot 1811 patiënten in 1994. Sindsdien is weer een geleidelijke daling te zien. Vanaf 2002 bedraagt de daling ongeveer 5 procent per jaar. Alleen in 2009 steeg het aantal patiënten weer tot 1.160. Deze stijging had vooral te maken met een toenemend aantal migranten uit Somalië waar de incidentie van tuberculose hoog is.<sup>57</sup>

De incidentie van tuberculose vertoont grote verschillen naar etniciteit. Tweederde van de geregistreerde tuberculosepatiënten is in het buitenland geboren.<sup>14</sup> De incidentie onder autochtone Nederlanders was in 2008 1,7 per 100.000 inwoners, onder de tweede generatie immigranten 3,7 per 100.000 inwoners en onder de eerste generatie immigranten 41,7 per 100.000 inwoners.

Ongeveer 1 op de 50 tbc-patiënten in Nederland overlijdt jaarlijks aan de gevolgen van tuberculose. Het gaat dan vooral om patiënten met een verminderde weerstand en 65-plussers.

Het is afwachten of door het wegvallen van de grenzen in de Europese Unie de invloed van HIV en een toename van import van MDR-tbc ertoe zal leiden dat

---

ook in ons land het aantal gevallen van tuberculose weer toeneemt. Het percentage MDR-tbc onder nieuwe tuberculosepatiënten lag in Europa in 2004 rond de 15. Het betreft vooral Oost-Europa. Onder patiënten met een recidief tuberculose was dit meer dan 50 procent. Uit een recente analyse van ongeveer 2 500 Europese patiënten met MDR-tbc blijkt dat bij ongeveer de helft van hen de resistentie tijdens de infectie en ziekte is ontstaan, bij de andere helft heeft besmetting met een resistente bacteriestam plaatsgevonden.<sup>50</sup>

Het aantal HIV-positieve patiënten met tuberculose en patiënten met een multidrugresistente *M.tuberculosis* is in ons land op dit moment laag.

Nadat een patiënt met tuberculose gemeld is bij de GGD wordt bron- en contactonderzoek gestart om mogelijke besmette personen op te sporen en verdere besmetting tegen te gaan. In de afgelopen vijf jaar zijn gemiddeld ongeveer 2.000 personen opgespoord met een latente tuberculose infectie(LTBI).

### Ziektegevallen bij kinderen

Van alle tuberculosegevallen in Nederland betreft 5 procent kinderen jonger dan 15 jaar. De helft daarvan is jonger dan vijf jaar. In 2007 werd bij 49 kinderen tuberculose vastgesteld, in 2008 bij 50 kinderen, in 2009 bij 58 kinderen. Zowel in 2008 als in 2009 kregen twee kinderen in Nederland ernstige complicaties van tuberculose. In 2009 is één kind hieraan overleden.

In de afgelopen 10 jaar varieerde de incidentie bij de 1<sup>e</sup> generatie allochtonen kinderen tussen 10 en 41 per 100.000 en bij de 2<sup>e</sup> generatie tussen 2 en 8 per 100.000. Er is geen stijgende of dalende trend waarneembaar.

Het merendeel van de kinderen (ongeveer 80 procent) met tuberculose was van allochtone afkomst, zowel eerste als tweede generatie.

De incidentie van tuberculose bij kinderen onder de 15 jaar was daarmee voor autochtone kinderen <1/100.000, voor eerste generatie allochtone kinderen ongeveer 25/10. 000 (rond de eeuwwisseling bedroeg deze nog ongeveer 40/100.000) en voor tweede generatie allochtone kinderen ongeveer 5/100.000.

---

## 3.4 Conclusie

Infectie met de tuberculosebacterie kan ernstige gevolgen hebben. Infectie betekent echter niet automatisch dat mensen ook ernstige ziekteverschijnselen ontwikkelen. De kans daarop is in het algemeen vergroot in de eerste twee jaar na de infectie, bij kinderen jonger dan vijf jaar, bij verminderde immuniteit zoals bij HIV-geïnfecteerden, bij sommige ziektebeelden en bij iatrogene immunosuppressie. In Nederland komen op dit moment jaarlijks ongeveer 1.000 gevallen

---

van tuberculose voor. Ongeveer 65 procent daarvan betreft mensen die niet in Nederland zijn geboren.

In de huidige situatie, met BCG-vaccinatie in risicogroepen en contactonderzoek bij infectie in de rest van de bevolking, wordt jaarlijks bij ongeveer 50 kinderen in de leeftijd tot 15 jaar tuberculose geconstateerd. Die diagnose wordt vaak gesteld bij contactonderzoek na een melding over een volwassene met tuberculose. Bij kinderen is het namelijk lastiger dan bij volwassenen om de diagnose te stellen. De grens tussen latente en actieve tuberculose is bij kinderen vager en het klinische beeld is moeilijker te herkennen. Ook is de diagnose moeilijker bacteriologisch vast te stellen, terwijl ze juist sneller ziek worden en vaker ernstige complicaties vertonen, zoals hersenvliesontsteking en miliaire tuberculose. Onder meer vanwege de moeilijke diagnostiek is het niet mogelijk een schatting te geven van het aantal kinderen dat tuberculose of de ernstige complicaties zou krijgen indien geen BCG-vaccinaties meer gegeven zouden worden.

Hoewel het aantal kinderen met tuberculose in Nederland klein is, is gerichte vaccinatie nog steeds een serieuze optie gezien:

- 1 de ernst van de mogelijke ziekteverschijnselen
- 2 de zes maanden of langer durende behandeling met meerdere medicijnen
- 3 het grotere risico binnen groepen migranten
- 4 de grotere kwetsbaarheid van kinderen jonger dan vijf jaar
- 5 de kans dat tuberculose bij kinderen met ernstige complicaties niet wordt gevonden door contactonderzoek maar pas naar aanleiding van klachten
- 6 de lastig te stellen diagnose bij kinderen.

De commissie beoordeelt daarom de (potentiële) ziektelast als hoog. Er zijn geen nieuwe ontwikkelingen die nadenken over de beste aanpak van tuberculose in deze groepen inmiddels overbodig hebben gemaakt. Wereldwijd is tuberculose nog steeds een veel voorkomende en vaak dodelijke ziekte.

---

## **Effectiviteit en veiligheid van vaccinatie**

---

Infectie met de tuberkelbacterie kan tot ernstige ziekteverschijnselen leiden. Het risico dat dit ook gebeurt is bij kinderen het grootst. Vaccinatie kan uitkomst bieden. Voorwaarden zijn dat de BCG-vaccinatie effectief is in het voorkomen van ziekte en dat de toepassing ervan veilig is. Dit hoofdstuk toetst BCG-vaccinatie aan het tweede en derde criterium voor publieke vaccinatieprogramma's.

---

### **4.1 Effectiviteit**

De effectiviteit van de BCG-vaccinatie kan worden beoordeeld naar de mate waarin het vaccin ziekte voorkomt of symptomen vermindert. Indien het streven ook is gericht op uitbanning van de infectie of groepsimmunitet, dan is ook de vaccinatiegraad van groot belang. De werkzaamheid van een vaccin moet idealiter beoordeeld worden in gestandaardiseerde, goed opgezette en 'blind' uitgevoerde trials, voordat de effectiviteit in de dagelijkse praktijk wordt onderzocht.

De geschiedenis van het BCG-vaccin dateert al van het begin van de vorige eeuw, het vaccin wordt sinds de Tweede Wereldoorlog op zeer grote schaal toegepast. Het BCG-vaccin is ontwikkeld in 1921 en bestaat uit een speciale stam van een tuberkelbacterie afkomstig van runderen (*Mycobacterium bovis*). Sindsdien is er veel literatuur verschenen over de beschermende werking van het vaccin. Algemeen komt hieruit naar voren dat de bescherming van het vaccin bij jonge kinderen tegen ernstige complicaties van tuberculose (tuberculeuze menin-

---

gitis en miliaire tuberculose) groot is, geschat wordt ongeveer 75 à 85 procent is bij een beschermingsduur van vijf jaar<sup>58</sup>, en 70 à 75 procent voor een beschermingsduur van minimaal tien jaar.<sup>59</sup> Daarentegen wordt de beschermingsgraad tegen de meest voorkomende vormen van tuberculose bij volwassenen (open longtuberculose, de besmettelijke en voor transmissie belangrijke vorm van tuberculose) niet hoger geschat dan 50 procent. Daarmee is het BCG-vaccin niet geschikt om tuberculose te helpen uitbannen.<sup>60</sup> De beperkte beschermende werking van het BCG-vaccin hangt waarschijnlijk samen met de wijze van toediening, de gebruikte BCG-stam, het vóórkomen van de non-tuberculeuze mycobacteriën, specifieke eigenschappen van bepaalde *M.tuberculosis*-stammen en genetische verschillen van de onderzochte populaties.<sup>46,61</sup> Ook co-infectie, bijvoorbeeld met HIV, wormen en wellicht ook malaria beïnvloedt de werkzaamheid van het vaccin.<sup>62-65</sup>

Er is overigens geen objectieve maat om per individu vast te stellen of de vaccinatie aangeslagen is. Vaak wordt een BCG-litteken als bewijs gezien, maar de relatie tussen effectiviteit van het vaccin en het ontstaan van het litteken is heel zwak. Ook voor de duur van de bescherming ontbreekt zo'n maat.

---

## 4.2 Effectiviteit in vergelijking met contactonderzoek

Een belangrijke vraag is of contactonderzoek even effectief is in het voorkomen van ernstige ziekte als vaccineren van bepaalde groepen kinderen. Voor de populatie als geheel is contactonderzoek het gekozen middel om tuberculose te bestrijden. Zodra er in ons land een melding is van een patiënt met tuberculose, dan wordt een eventuele bron opgespoord en onderzocht hoe de bacterie zich verspreid kan hebben. Het is hiervoor noodzakelijk dat de bron gemeld is aan de GGD en dat de bron en contacten meewerken aan het contactonderzoek. Het DNA Fingerprint Surveillance-systeem is een manier om regulier contactonderzoek te evalueren.

Vergelijkende studies naar de effectiviteit van BCG-vaccinatie van kinderen uit risicogroepen in vergelijking met het uitsluitend varen op bron- en contactonderzoek en screening van immigranten zijn niet bekend. Wel zijn er diverse argumenten aan te geven waarom contactonderzoek in risicogroepen, en vooral bij kinderen, minder effectief zou kunnen zijn dan vaccinatie.

Tuberculose is binnen sommige subgroepen nog steeds een stigmatiserende ziekte.<sup>66,67</sup> Zo kan tuberculose worden geassocieerd met de dood, bijvoorbeeld door de extra kwetsbaarheid die kan optreden als tevens sprake is van HIV-infectie. Dit kan vrijwillige medewerking aan bron- en contactopsporing bemoeilij-

---

ken. Overigens lijkt dit bij kinderen minder te spelen: de ervaring van de CPT is dat ouders uit zorg voor hun kinderen wel meewerken aan het opstellen van de contactlijsten. Dat neemt niet weg dat er vanwege het stigma contacten gemist kunnen worden die mogelijk wel besmet zijn en voor kinderen in hun omgeving weer een risico opleveren. In Nederland bezoekt de sociaal-verpleegkundige van de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD het gezin van de bron thuis om de contactlijst op te stellen. Dit huisbezoek levert gemiddeld twee contacten (kinderen) op.<sup>68</sup> De diagnose actieve tuberculose wordt bij kinderen vaak gesteld in het kader van een contactonderzoek.

Een tweede argument, dat mogelijk zwaarder weegt, is dat wanneer de bron in het buitenland woont en niet bekend is bij de GGD er geen contactonderzoek kan worden gestart. In zo'n geval is de GGD afhankelijk van de contacten in Nederland die zich uit eigen beweging melden voor screening op tuberculose. Soms gebeurt dit ook: ouders komen dan uit eigen beweging naar de tuberculoseafdeling als zij tijdens hun vakantie contact hebben gehad met een tuberculosepatiënt, of als dit bericht hen na terugkeer van familiebezoek bereikt in Nederland. Dit zal vaak echter ook niet gebeuren – met als risico dat patiënten (kinderen) gemist worden.

Een derde argument is dat patiënten met tuberculose geen of niet tijdig medische hulp zoeken. Angst voor de vreemdelingendienst en angst geen visum te krijgen kunnen ertoe leiden dat immigranten met klachten niet naar een arts gaan.<sup>69</sup> Ook gebrekkige beheersing van de Nederlandse of Engelse taal of een relatief hoge leeftijd kunnen een belemmering zijn om hulp te vragen.<sup>70</sup> Andere factoren die eveneens leiden tot het niet of te laat zoeken van medische hulp zijn een verkeerde interpretatie van klachten of een voorkeur voor alternatieve geneeswijzen.<sup>71</sup>

Naast een snelle en adequate behandeling van patiënten met besmettelijke vorm van tuberculose zou goed en tijdig gestart contactonderzoek het aantal kinderen met tuberculose met 20 tot 40 procent verlagen.<sup>72</sup> Contactonderzoek kan echter nooit alle gevallen van miliaire tuberculose of hersenvliesontsteking voorkomen. Voordat de bron zich met klachten gemeld heeft bij een arts kunnen kinderen al ernstige complicaties van een primaire tuberculose krijgen.

---

### **4.3 Veiligheid**

Net als de effectiviteit dient de veiligheid van een vaccin idealiter beoordeeld te worden in goed opgezette en gerandomiseerde trials. Voor het BCG-vaccin geldt dat onze kennis over bijwerkingen vooral gebaseerd is op de zeer uitgebreide ervaringen van bijna honderd jaar. Wereldwijd zijn honderden miljoenen mensen

---

gevaccineerd met het BCG-vaccin. Een registratiesysteem is vooral van belang voor weinig frequent voorkomende bijwerkingen.

Het BCG-vaccin wordt intracutaan (dat wil zeggen: in de huid) in de linkerbovenarm geïnjecteerd. Het vaccin moet langzaam - in ongeveer tien seconden - worden ingespoten. Een week na de vaccinatie ontstaat op de inentingsplaats vaak een erytheem (roodheid). In de volgende drie tot vier weken vormt zich ter plaatse een nodulus (knobbeltje), dat een tot twee weken later gaat zweren. Hierbij komt een geringe hoeveelheid vocht vrij, meestal wondvocht en zelden pus. Het ulcus (de zweer) geneest in zes tot twaalf weken, waarbij een litteken gevormd wordt. Dit geldt als bewijs voor een gegeven BCG-vaccinatie, hoewel niet alle BCG-gevaccineerde kinderen een zichtbaar litteken krijgen.<sup>73,74</sup>

Bij het in kaart brengen van bijwerkingen wordt onderscheid gemaakt tussen 1) lokale reacties, 2) een actieve ontsteking elders in het lichaam veroorzaakt door verspreiding van de vaccinstam *M.bovis* BCG via bloed en lymfe, en 3) overgevoeligheidsreacties.

Lokale reacties zijn bijvoorbeeld heftige reacties op de plaats van inenting, reacties die langer dan drie maanden na vaccinatie blijven bestaan, regionale lymfeklierzwellings in de (linker)oksel, of boven en onder het linkersleutelbeen tot drie maanden na vaccinatie en littekenweefsel (keloidvorming). Suppuratieve lymfadenitis komt voor bij ongeveer 0,1 tot 4 procent van de gevaccineerde kinderen. Niet-purulente lymfeklierzwellings kunnen tot bij 10 procent ontstaan. Deze bijwerkingen zijn niet ernstig maar kunnen wel lang aanhouden en tot ongerustheid bij ouders leiden. Dergelijke bijwerkingen zijn deels gerelateerd aan het niet juist (intracutaan) toedienen van het vaccin.<sup>75</sup> Intracutane toediening vergt, zeker bij pasgeborenen en zuigelingen, specifieke vaardigheden.<sup>76</sup>

In de tweede categorie valt gedissemineerde BCG-itis, beenmergontsteking, osteomyelitis, bloedvergiftiging (sepsis) en hersenvliesontsteking (meningitis). Deze bijwerkingen zijn zeer zeldzaam.<sup>77</sup> Het risico op osteomyelitis wordt geschat op 0,1 tot 50 per miljoen gevaccineerden, het risico op gedissemineerde BCG-itis op 0,01 tot 20 per miljoen gevaccineerden.<sup>75</sup> In een groot prospectieve onderzoek werden bij 11 kinderen van ongeveer 2,5 miljoen kinderen die in het eerste levens jaar zijn gevaccineerd, ernstige bijwerkingen gezien. Vier van hen overleden. Het betrof alle kinderen met een gestoorde afweer.<sup>78</sup> Bij HIV-geïnfecteerde kinderen zijn deze bijwerkingen vaker vastgesteld.<sup>76,79,80</sup> Om deze reden heeft de WHO verklaard dat HIV-infectie bij kinderen een contra-indicatie is voor BCG-vaccinatie.<sup>6,81</sup>

Gegevens over de derde categorie bijwerkingen – overgevoeligheidsreacties – zijn in de wetenschappelijke literatuur niet beschreven.

---



## Registratie bijwerkingen

Tot 1 januari 2011 registreerde het RIVM bijwerkingen van vaccinaties die deel uitmaken van het Rijksvaccinatieprogramma. Vanaf deze datum is het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb verantwoordelijk voor de veiligheidsbewaking van vaccinaties. Bijwerkingen dienen bij Lareb te worden gemeld. Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) was tot en met 2010 registratiehouder van het BCG-vaccin. Deze functie is per 1 januari 2011 overgegaan naar het RIVM. De tuberculoseafdelingen van de GGD'en meldden bijwerkingen tot nog toe veelal binnen de CPT en aan het NVI.

Bij het NVI zijn van 2003 tot en met 2010 28 spontane meldingen gedaan van vermoede bijwerkingen van BCG-vaccinatie bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij twaalf kinderen was er sprake van een reactie op de injectieplaats, te weten abces (bij tien kinderen), een ulcer (bij één kind), en een verharding op de injectieplaats (bij één kind). Lymfadenopathie is gemeld bij tien kinderen waarvan er bij vier kinderen sprake was van een suppuratieve lymfadenopathie. Verder hadden twee kinderen koorts, en twee kinderen huiduitslag die geduid is als een allergische reactie. Bij de zes overige meldingen was een oorzakelijk verband naar het oordeel van het NVI onwaarschijnlijk.<sup>82</sup>

Bij het Lareb is sinds 1994 16 keer een mogelijke bijwerking na een BCG-vaccinatie geregistreerd. Dit betrof in 15 gevallen patiënten ouder dan 50 jaar, bij één patiënt is geen leeftijd vermeld.<sup>83</sup>

Het aantal bijwerkingen is vermoedelijk hoger dan wordt geregistreerd; men is immers afhankelijk van spontane meldingen. In het algemeen geldt dat hoe minder ernstig de bijwerking is, hoe hoger de mate van onderrapportage.

Een systematische controle op bijwerkingen (en ook op het ontstaan van een litteken, als teken dat de BCG-vaccinatie is gegeven) vindt niet plaats in Nederland. Wel geeft de GGD aan de ouders van gevaccineerde kinderen schriftelijke informatie mee, met daarin de beschrijving over de normale lokale reacties, en het advies bij vragen of onverwachte bevindingen contact op te nemen met de GGD. Verschillende GGD'en sturen deze informatie ook naar de huisarts en de consultatiebureaus van het gevaccineerde kind.

Onduidelijk is hoe vaak contact wordt opgenomen met de GGD en hoe vaak met de huisarts of een specialist. Wel is uit incidentele meldingen bekend dat kinderen met een vergrote regionale lymfeklier ten onrechte doorverwezen worden naar een ziekenhuis. Dan kan vervolgens ook ten onrechte een volledige tuberculosebehandeling ingesteld worden. De reden is dat de arts in kwestie niet vertrouwd is met het BCG-vaccin en de daarbij behorende normale complicaties.

Een afwachtende houding bij het vaststellen van een abces of klierzwellling na BCG-vaccinatie is gedurende de eerste weken op zijn plaats.

---

#### 4.4 Invloed op diagnosestelling

Een mogelijk bezwaar van het BCG-vaccin is dat het kan interfereren met de mogelijkheid om een infectie vast te stellen met behulp van de Mantoux-test. Dat zou een negatief effect kunnen hebben op het volledige programma van tuberculosebestrijding in Nederland. De effectiviteit van contactonderzoek en de daarop volgende behandeling zou immers minder groot kunnen worden. Heeft vaccinatie inderdaad dit nadeel, of is er geen invloed op de effectiviteit van andere onderdelen van het Nederlandse tuberculoseprogramma?

Acht tot twaalf weken na de besmetting kan met de Mantoux-test een infectie aangetoond worden, nog voordat er klinische symptomen zijn. Dat maakt deze test zeer bruikbaar voor screeningsdoeleinden. Een BCG-vaccinatie leidt vrijwel altijd tot een positieve Mantoux-test vanaf vier tot acht weken na vaccinatie. Dat zou kunnen betekenen dat de Mantoux-test niet meer bruikbaar zou zijn als screeningsinstrument om een recente infectie met *M.tuberculosis* aan te tonen, als die is opgelopen na een BCG-vaccinatie. Deze positieve reacties op tuberculine worden in de loop van de tijd minder. Naarmate de vaccinatieleeftijd lager is, verdwijnt de positieve reactie op tuberculine sneller.<sup>84</sup>

Sinds enige tijd zijn er nieuwe tests, de *interferon gamma release assay* (IGRA) beschikbaar. Deze zijn gebaseerd op het *in vitro* vaststellen van een T-celreactie (Interferon gamma) op voor *M.tuberculosis* specifieke antigenen. Deze komen niet in BCG voor. Hierdoor is het dus ook mogelijk bij met BCG gevaccineerde personen een infectie met *M.tuberculosis* vast te stellen.

De specificiteit van de nieuwe tests is hoger dan die van de Mantoux-test. De CPT adviseert een tweetrapsbenadering bij brononderzoek en vervolgscreening: eerst een Mantoux-test, en bij een uitslag groter of gelijk aan 5 mm vervolgens een IGRA. Over de specifieke waarde van de IGRA-test bij kinderen jonger dan vijf jaar zijn op dat moment te weinig wetenschappelijk gegevens en moet nader onderzoek plaatsvinden.

---

#### 4.5 Nieuwe vaccins tegen tuberculose

Op dit moment is het BCG-vaccin het enige bruikbare vaccin tegen tuberculose. Dit vaccin is redelijk effectief tegen de ernstige vormen van tuberculose op de kinderleeftijd, maar biedt slechts een beperkte bescherming tegen longtuberculose (de besmettelijke vorm van tbc) en is daarmee van gering belang voor de

---

algemene tuberculosebestrijding. Dat maakt dat het zoeken naar alternatieven hoge prioriteit verdient. Ook de mogelijkheid van (ernstige) bijwerkingen bij immuungecompromitteerde kinderen en volwassenen beperken het gebruik van het BCG-vaccin, vooral in gebieden met een hoge HIV-prevalentie. Een ander nadeel van vaccinatie met BCG is de interferentie met de diagnostiek met behulp van de Mantoux-test; dit bezwaar geldt overigens veel minder als vaccinatie plaatsvindt vóór de leeftijd van een jaar.

De laatste tien jaar zijn belangrijke stappen gezet in de ontwikkeling van nieuwe vaccins die hetzij het BCG-vaccin kunnen vervangen hetzij als booster na een BCG-vaccin kunnen dienen.<sup>48,60</sup> Een twaalfstal daarvan bevindt zich in de fase van klinisch onderzoek. De verwachting is dat het op zijn vroegst in 2020 mogelijk is het BCG-vaccin te vervangen door een effectiever vaccin. In het verlengde hiervan kan worden opgemerkt dat uitvoering van goede effectstudies wordt bemoeilijkt doordat goede biomarkers ontbreken om de bescherming tegen tbc te meten.

---

#### **4.6 Conclusie**

De beschermende werking van het BCG-vaccin voor tuberculeuze hersenvliesontsteking en miliaire tuberculose bij kinderen is hoog. Op basis van effectiviteitsstudies naar aantallen ziektegevallen na vaccinatie kan uitgegaan worden van een bescherming van ongeveer 75 procent tegen tuberculeuze meningitis en miliaire tuberculose. De bescherming tegen andere vormen van tuberculose is minder duidelijk.

Hoewel vaccinatie in principe kan interfereren met de Mantoux-test, waarmee een infectie vastgesteld kan worden, is dit nadeel veel minder aanwezig bij vaccinatie in het eerste levensjaar. In dat geval kan ook na vaccinatie een eventuele infectie geconstateerd worden. Het vaccin is veilig te noemen: bij een juiste toediening is het aantal bijwerkingen gering. Registratie van bijwerkingen vindt op tot heden echter niet gestandaardiseerd plaats. Lareb is de aangewezen organisatie waar bijwerkingen gemeld dienen te worden. Een juiste (intradermale) toediening betekent wel dat voorwaarden gesteld moeten worden aan de uitvoering.



---

## **Belasting voor de deelnemers**

---

In dit hoofdstuk toetst de commissie de aanvaardbaarheid van de vaccinatie (vierde en vijfde criterium). Dit betreft allereerst de belasting voor de deelnemers. Voor de kinderen en hun ouders zijn de meest zichtbare effecten van de vaccinatie vaak de ongemakken die ermee gepaard gaan. Die ongemakken zijn op zich klein en kunnen in het algemeen niet als serieuze schade worden aange-merkt. Dat ze zich voordoen bij zeer veel kinderen verleent ze extra belang. Het streven is dan ook om deze belasting zo gering mogelijk te laten zijn.

Een ander punt is de rechtvaardigheid van de verdeling over bepaalde groepen. Problemen daarmee zouden zich voordoen als de lasten van vaccinatie systematisch toevallen aan de ene groep en de baten steeds voor een andere groep zijn.

---

### **5.1 Aanvaardbaarheid van de afzonderlijke vaccinatie**

Het vierde criterium betreft de last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie: staat die in redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?

Op dit punt zijn er geen ontwikkelingen die tot een andere conclusie leiden dan toen in ons land tot BCG-vaccinatie in risicogroepen werd besloten. De belasting is beperkt: een enkele injectie in de huid volstaat. De roodheid en het kleine zweertje die als reactie noodzakelijkerwijs ontstaan, geven het kind ook weinig last.

---

Er doen zich geen problemen voor rond de verdeling van de lusten en de lasten. Juist omdat de keuze voor vaccinatie in bepaalde groepen is bepaald op grond van het extra risico, is er sprake van een gunstige verhouding tussen de belasting in die groep en de bescherming die uitgaat van vaccinatie. Ook per individueel kind staat de belasting in een gunstige verhouding tot de bescherming die ermee te verkrijgen is. Met andere woorden: de BCG-vaccinatie heeft direct voordeel voor de populatie en de individuen die gevaccineerd worden.

---

## **5.2 Aanvaardbaarheid binnen het gehele vaccinatieprogramma**

Het vijfde criterium toetst de belasting door het gehele vaccinatieprogramma, inclusief BCG-vaccinatie. Staat de belasting in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?

Op grond van dit criterium stelde de commissie eerder dat zij onder normale omstandigheden wil vasthouden aan een maximum van twee injecties per kind per sessie. Dat is niet alleen van belang voor de betrokken kinderen en hun ouders. Het is ook belangrijk om de bereidheid tot deelname aan het RVP zo groot mogelijk te houden, om op die manier een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad te bereiken.

Ook hier doen zich geen problemen voor. Immers, BCG-vaccinatie wordt toegediend rond de leeftijd van zes maanden. Op die leeftijd kent het RVP geen andere vaccinaties. Daarnaast leert de ervaring dat de risicogroepen zeer gemotiveerd zijn om hun kinderen te laten vaccineren tegen tuberculose.

---

## **5.3 Conclusie**

Toetsing aan de criteria voor aanvaardbaarheid van de vaccinatie levert geen struikelblokken op voor voortzetting van het huidige beleid voor BCG-vaccinatie. De groepen die het grootste risico lopen zijn de groepen die het meest profiteren van vaccinatie. Ook op individueel niveau is de verhouding tussen bescherming en belasting gunstig.

Op grond van de toetsing aan de eerste vijf criteria kan geconcludeerd worden dat het BCG-vaccin op dit moment het meest effectieve middel is om ernstige vormen van tuberculose bij kinderen te voorkomen, met een behoorlijk hoge bescherming. Een beter alternatief is er op dit moment niet. Het vaccin geeft bovendien weinig bijwerkingen, en vaccineren is niet erg belastend.

---

## Doelmatigheid

---

Tot nu toe valt het oordeel over de BCG-vaccinatie niet veel anders uit dan toen deze in ons land werd ingevoerd: het is een veilig en niet erg belastend vaccin, dat het risico dat kinderen na infectie daadwerkelijk ziek worden met ernstige complicaties aanmerkelijk kan indammen.

Maar moet het vaccin in de huidige situatie in Nederland nog steeds gebruikt worden om kinderen uit risicogroepen te vaccineren? Een belangrijke toetssteen daarvoor is de doelmatigheid. In Nederland is ervoor gekozen de algemene populatie niet in te enten, maar in plaats daarvan rond tuberculosepatiënten bron- en contactonderzoek te doen en geïnfecteerde personen (preventief) te behandelen. Die beslissing was destijds gebaseerd op een afweging van de kosten tegen de financiële baten en de gezondheidswinst. Hoe valt deze toetsing uit als het gaat om risicogroepen? Is de verhouding tussen kosten, baten en gezondheidswinst daar zodanig dat vaccineren de beste optie is? Met het antwoord op die vraag wordt getoetst aan het zesde criterium voor publieke vaccinatieprogramma's.

---

### 6.1 Kosteneffectiviteitsanalyse

Het berekenen van de kosteneffectiviteit kan op diverse manieren. Het RIVM heeft in samenwerking met de KNCV ten behoeve van dit advies een berekening gemaakt van de kosten om één ernstig geval bij kinderen te voorkomen.<sup>85</sup> In dit onderzoek is een vergelijking gemaakt tussen het huidige beleid (herkomst (een van de) ouders uit een land met een incidentie van >50/100.000) met een alterna-

---

tief beleid waarbij aan de herkomstlanden voormalig Joegoslavië, Suriname en Turkije zijn toegevoegd. Voor deze landen is gekozen vanwege het grote aantal immigranten. De incidentie is er (mogelijk) lager dan 50/100.000, maar wel veel hoger dan in Nederland.

Aan de kant van de financiële baten en de gezondheidswinst is gerekend met het risico op tuberculose in specifieke groepen, gebaseerd op geografische origine. Om dat risico te bepalen, geldt in het huidige beleid de BCG-Landenlijst. De vraag of de tuberculose-incidentie in het land van herkomst wel voldoende precisie heeft om hierop een goede kosteneffectiviteitanalyse te baseren voor risicogroepen in Nederland is niet goed te beantwoorden, daarvoor ontbreken te veel gegevens. Andere en betere criteria zijn echter afwezig.

De gegevens over het aantal ernstige tbc-gevallen bij kinderen onder de vijf jaar zijn afkomstig van het NTR; het aantal te vaccineren kinderen in de risicogroepen van het CBS. Op grond hiervan is de kans op het ontwikkelen van een ernstige vorm van tuberculose bij een kind in de huidige risicogroep ongeveer 3/100.000 per jaar. Vaccinatie met BCG reduceert dit risico met ongeveer 73 procent. Zeer nauwkeurige berekeningen van de mate waarin ernstige ziekte is voorkomen en de daarbij behorende kosten zijn niet goed mogelijk, omdat het aantal kinderen met ernstige vormen van tuberculose in ons land gering is.

De kosten van vaccinatie zijn niet hoog. In het onderzoek van Korthals Altes *et al.*<sup>85</sup> zijn de kosten in 2005 geschat op €7,85, waarvan €1,99 voor de vaccinkosten en €5,86 voor de personele kosten. GGD'en verstrekken het vaccin gratis. Bijwerkingen zijn zeer zeldzaam.

Om één kind met een ernstige vorm van tuberculose te voorkomen moeten ongeveer 9.000 kinderen in de doelgroep worden gevaccineerd. Indien men de doelgroep uitbreidt met eerste en tweede generatie allochtone kinderen afkomstig uit voormalig Joegoslavië, Suriname en Turkije dan is dit *number needed to vaccinate* bijna 11.000.

Het is gebruikelijk de kosteneffectiviteit uit te drukken in kosten per QALY (*Quality Adjusted Life Year*) of per DALY (*Disability-adjusted Life-years*). De DALY is een maat die verloren levensjaren, sterfte, duur en ernst van ziekte bijeen brengt. Hiermee is het mogelijk kosteneffectiviteit van zeer verschillende interventies te vergelijken.

Vaccinatie van kinderen uit risicogroepen kost ongeveer €4.500 per DALY. Wanneer ook kinderen uit voormalig Joegoslavië, Suriname en Turkije zouden worden gevaccineerd zijn de kosten ongeveer €5.500 per DALY. Omdat de aantallen waarop deze berekeningen zijn gebaseerd zeer laag zijn, is de onzekerheidsmarge groot.



Daarentegen zijn deze schattingen waarschijnlijk aan de hoge kant: er is van uitgegaan dat de bescherming door het BCG-vaccin geldig is tot en met het vijfde levensjaar, terwijl ook daarna bij een aantal kinderen een zekere bescherming zal blijven bestaan. Daarnaast is in de DALY-berekeningen uitgegaan van de kosten van een chronische tbc-ziekte, terwijl de impact van een tuberculeuze meningitis zeer waarschijnlijk groter is. Het is daarom gerechtvaardigd te denken dat de baten groter zijn dan in de berekeningen is vervat.

Een algemeen aanvaard criterium voor kosteneffectiviteit is er niet. In Nederland wordt €20.000 per gewonnen levensjaar of per *Quality Adjusted Life Year* (QALY) soms als grenswaarde voor preventieve interventies genoemd.<sup>86</sup>

---

## 6.2 Conclusie

De toetsing aan het zesde criterium voor publieke vaccinatieprogramma's, een gunstige verhouding tussen kosten en baten in vergelijking met contactonderzoek, valt positief uit. De kosteneffectiviteitsratio van het huidige BCG-vaccinatiebeleid is ongeveer €4.500/DALY en valt ruim binnen de gebruikelijke grenzen voor preventieve interventies. (Door uitbreiding van de risicogroepen met kinderen uit voormalig Joegoslavië, Suriname en Turkije wordt deze verhouding iets ongunstiger, maar voor de grootste groep hiervan, kinderen van Turkse komaf, is geen vaccinatie aanbevolen, vanwege de lage incidentie in Turkije.)

De commissie merkt hierbij op dat het ruime betrouwbaarheidsinterval samenhangt met het zeer beperkte aantal patiënten. Bovendien zijn er argumenten om aan te nemen dat de baten groter zijn dan in de berekeningen is vervat. Maar ook merkt de commissie op dat de onderzoekers de kosten van vaccinatie op slechts één persoonlijke mededeling baseren. Naar de mening van de commissie zijn ook deze kosten te laag geschat. Recentere precieze gegevens ontbreken; voor een BCG-vaccinatie in het kader van het reizigersadvies brengen de meeste GGD'en een bedrag van €30 à €35 in rekening. Toch meent de commissie dat ook bij een hogere kostenberekening BCG-vaccinatie van kinderen uit risicogroepen zeer kosteneffectief blijft; immers ook de baten zijn zeer voorzichtig ingeschat.



---

## Prioriteit

---

Het criterium prioriteit dient om het belang van de vaccinatie in kwestie af te zetten tegen andere vaccinaties die eventueel in aanmerking zouden kunnen komen voor het programma. Steeds moet daarbij een weging gemaakt worden van de te behalen gezondheidswinst in het licht van de beperkte financiële middelen en de beperkte praktische mogelijkheden binnen het programma. Richtinggevend is of de keuze voor de betreffende vaccinatie een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang dient.

Dat kan bijvoorbeeld een reden zijn om prioriteit te geven aan de bescherming tegen een ziekte waarvoor individuen zich zelf minder goed kunnen beschermen. Net als bij het eerste criterium verdient de toevoeging '(potentieel)' toelichting. Een potentieel urgent volksgezondheidsbelang van een vaccinatie betekent dat een belangrijk volksgezondheidsprobleem voorkomen wordt.

De commissie beoordeelt BCG-vaccinatie voor kinderen uit risicogroepen als urgent. Het gaat om een ernstige, vaak acuut verlopende en soms fatale infectieziekte waartegen ouders hun kinderen niet goed kunnen beschermen.

Mede doordat tuberculose bij kinderen zeer weinig voorkomt, is tijdige herkenning niet eenvoudig. De ernstige complicaties van tuberculose kunnen juist bij zeer jonge kinderen snel optreden. De effectiviteit van preventie door middel van bron- en contactopsporing lijkt voor deze groep beperkt. Door vaccinatie kunnen de ernstige gevolgen van tuberculose bij jonge kinderen grotendeels voorkomen worden, tegen zeer aanvaardbare kosten.

---

De dreiging van toenemende resistentie pleit daarnaast eveneens voor de voortzetting van het huidige beleid. De behandeling van een eventueel tijdig opgespoorde infectie wordt dan moeilijker, maar ook veel langduriger en kostbaarder.<sup>87</sup>

Voortzetting van het huidige beleid behelst vaccinatie van kinderen uit risicogroepen, waarbij als grens wordt gehanteerd een incidentie van meer dan 50 per 100.000 in het land van herkomst. Dit betekent dat ook kinderen uit sommige landen van de Europese unie en uit Suriname in aanmerking dienen te komen. In het verleden zijn deze kinderen niet altijd opgeroepen.

---

## Uitvoering

---

In de vorige hoofdstukken is nagegaan of doorgaan met het huidige BCG-vaccinatiebeleid, in vergelijking met andere strategieën zinvol en kosteneffectief is uit oogpunt van de volksgezondheid, in het bijzonder van de preventie van ernstige tuberculose bij kinderen. Daarbij is de lijst met zeven criteria voor publieke vaccinatieprogramma's als leidraad gebruikt. Op grond daarvan acht de commissie doorgaan met het huidige BCG-vaccinatiebeleid zinvol. De volgende vraag is of BCG-vaccinatie opname verdient in de organisatie van het Rijksvaccinatieprogramma, en aan welke eisen de organisatie moet voldoen om een optimaal bereik te realiseren. Hoewel dit geen strikt wetenschappelijke vragen zijn, zijn aspecten als optimale vaccinatiegraad, technische uitvoering en acceptatie van groot belang voor de effectiviteit.

---

### 8.1 Optimale vaccinatiegraad

De vaccinatiegraad met BCG in Nederland bij kinderen uit risicogroepen is niet bekend, maar wordt door GGD-Nederland geschat op 80 tot 85 procent. De commissie acht deze schatting aan de hoge kant. In 2009 zijn 13.908 BCG-vaccinaties verstrekt<sup>88</sup> (waarvan naar schatting 5 procent aan reizigers, en de overige aan kinderen uit risicogroepen). Bij een aantal van ongeveer 24.000 te vaccineren kinderen wijst dit op een lager bereik. Deels heeft dit te maken met het feit dat kindern van Surinaamse herkomst niet altijd zijn opgeroepen.

---

De manier waarop de GGD kinderen uit risicogroepen actief opspoort om ze op te roepen voor vaccinatie verschilt per regio. In toenemende mate maken GGD'en gebruik van de mogelijkheid om uit de GBA gegevens over het geboorteland van de vader en de moeder van de pasgeborenen te krijgen. Sommige GGD'en ontvangen gegevens van het RIVM of sporen op een andere manier risicokinderen op, bijvoorbeeld op basis van achternaam of door informatie verkregen via de consultatiebureaus. De wijze van uitnodigen en organisatie van de vaccinatie is niet gestandaardiseerd. Een aantal GGD'en stuurt geen herhaaloproep.

Het Rijksvaccinatieprogramma heeft een zeer groot bereik, wat in belangrijke mate komt door het centrale oproep- en registratiesysteem Praeventis. Het RIVM-RCP (Regionale Coördinatie Programma's) ontvangt hiervoor de gegevens uit de Gemeentelijke Basis Administratie (GBA). Dit stelt het RIVM in staat persoonlijke uitnodigingen en zondig herinneringsbrieven aan de doelgroep te sturen.

Door de veelvuldige bezoeken aan het consultatiebureau in het eerste levensjaar en de zorgvuldige controle op de vaccinatiestatus, kan bewaakt worden dat kinderen inderdaad op tijd – in het eerste levensjaar - de BCG-vaccinatie krijgen. Daarnaast kan het consultatiebureau er ook voor zorgen dat kinderen die vóór de leeftijd van zes maanden op vakantie gaan op tijd doorgestuurd worden naar de GGD voor de BCG-vaccinatie.

Een belangrijk voordeel van opname van vaccinatie tegen tuberculose in het RVP is dat selectie en oproep (inclusief herhaaloproep) van de beoogde kinderen en registratie gestandaardiseerd binnen een reeds bestaand en beproefd systeem kunnen worden opgenomen. Bovendien komt de BCG-vaccinatie te staan op de vaccinatiekaart die ouders op het consultatiebureau krijgen. Bij het nalopen of het kind alle vaccinaties heeft gehad wordt de aandacht van zowel de ouders als de controlerende arts dan ook gevestigd op de BCG-vaccinatie.

Conclusie is dat opname van de BCG-vaccinatie in het RVP een zo groot mogelijk bereik van de doelgroep waarborgt. Ook kunnen de vaccinatiegraad en eventueel optredende bijwerkingen dan goed geregistreerd worden na melding aan Lareb. In toenemende mate werken de consultatiebureaus met een digitaal dossier jeugdgezondheidszorg wat de registratie hiervan eenduidig en eenvoudig maakt. Voor kinderen van immigranten stellen de RCP's een inhaalschema voor vaccinaties op, waarin BCG dan ook een plek zou kunnen krijgen. Om verschil-

---

lende redenen lijkt opname van de BCG-vaccinatie in het RVP dus aan te bevelen.

Aan elke RCP is een medisch adviseur verbonden, die als vraagbaak fungeert en een spilfunctie heeft bij de deskundigheidsbevordering van uitvoerenden van het RVP. Voor de BCG-vaccinatie ligt de vraagbaakfunctie en kwaliteitsbewaking bij de KNCV. Gezien de specifieke kennis en vaardigheden die hierbij vereist zijn ligt het voor de hand dit zo te houden. Bij opname van de BCG-vaccinatie in het RVP is het nodig goede samenwerkingsafspraken en een taakafbakening te maken.

---

## **8.2 Optimale technische vaardigheid**

Het toedienen van een BCG-vaccin vereist meer dan gemiddelde expertise, ervaring en routine. In tegenstelling tot de meeste andere vaccinaties, die ofwel subcutaan of intramusculair worden gegeven, moet de BCG intracutaan gezet worden. Een intracutane injectie bij een zuigeling is bovendien moeilijker dan bij een volwassene. Bijwerkingen van een foutief toegediend vaccin kunnen ernstig zijn.

De consultatiebureaus hebben veel ervaring met zuigelingen en het geven van de vaccinaties van het RVP. Er is echter geen expertise met het zetten van intracutane injecties. Medewerkers van de tuberculoseafdelingen van GGD'en hebben ervaring met intracutane injecties (Mantoux-test, BCG-vaccinatie van reizigers). De KNCV heeft daarnaast richtlijnen opgesteld met de kwaliteitseisen waaraan de uitvoering van BCG-vaccinaties moet voldoen.<sup>89</sup> Ook wordt hierin aangegeven welke minimumaantallen vaccinaties jaarlijks gegeven dienen te worden om de vaardigheden op peil te houden. Bij deze afdelingen bestaat tevens de mogelijkheid om specifieke voorlichting te geven en eventueel meegekomen oudere kinderen die nog niet waren gevaccineerd, met de Mantoux-test op tuberculose te controleren en vervolgens eventueel ook te vaccineren.

Door de afnemende incidentie van tuberculose en de afnemende instroom van allochtonen is het mogelijk dat op bepaalde GGD'en het aantal kinderen dat voor BCG-vaccinatie in aanmerking komt daalt, waardoor ook op deze afdelingen de ervaring met het geven van BCG afneemt. Uitvoering door regionale BCG-vaccinatie teams garandeert in die gevallen wellicht een kwalitatief verantwoorde uitvoering van de BCG-vaccinatie.

---

### 8.3 Voorlichting en communicatie

De acceptatie van het BCG-vaccin door ouders is tot nog toe zeer goed, ook al bestaat de indruk dat ouders uit risicogroepen niet altijd goed op de hoogte zijn van de aard en de ernst van tuberculose en van de effectiviteit en veiligheid van BCG-vaccinatie. Deze positieve houding hangt mogelijk samen hun vertrouwdenheid met de vaccinatie, die immers ook in het land van herkomst wordt gegeven.<sup>90</sup>

Via de tuberculoseafdelingen komen de laatste jaren wel signalen dat ouders van kinderen die niet op familiebezoek gaan in voor tuberculose hoogendemi-sche gebieden kritische vragen stellen over de reden om het land van herkomst van ouders als criterium te kiezen voor een oproep. Neemt dit toe, dan zou dat weer gevolgen kunnen hebben voor de vaccinatiegraad. Een mogelijk verhoogde transmissiekans binnen de eigen etnische groeperingen binnen Nederland is een argument om ook kinderen uit risicogroepen die niet naar het land van herkomst reizen te vaccineren.

Duidelijke informatie over waar, wanneer en op welke leeftijd het kind gevaccineerd moet worden blijft daarom zeer belangrijk, ongeacht voor welke setting wordt gekozen. Medewerkers van de GGD evenals medewerkers van het consultatiebureau, de huisartsen en kinderartsen moeten op de hoogte zijn wie, waar en wanneer voor een BCG-vaccinatie in aanmerking komt. Opnemen van de BCG-vaccinatie binnen het RVP heeft mogelijk als voordeel dat artsen zich meer bewust worden van het mogelijk risico op een tuberculose-infectie.

Bij een goede voorlichting hoort ook dat duidelijk is dat het BCG-vaccin slechts voor ongeveer 50 procent beschermt tegen ziekte, maar in ongeveer 75 procent de ernstige complicaties van tuberculose bij kinderen kan voorkomen. Men ziet uiteraard het liefst vaccinaties met 100 procent bescherming, en de boodschap dat die garantie niet gegeven kan worden, is een lastige. Maar een beter alternatief is er niet, en de bescherming is hoog genoeg om vaccinatie de moeite waard te maken. In veel gevallen zullen ouders van gevaccineerde kinderen zich overigens niet realiseren dat het vaccin hun kinderen niet gegarandeerd vrijwaart van ziekte. Dat heeft weer andere nadelen, bijvoorbeeld wanneer zij onverhoopt toch ziek worden en dit onopgemerkt blijft.

Goede voorlichting is dan ook van groot belang, zowel van de algemene bevolking als van mensen uit de risicogroepen, maar ook van betrokken medewerkers

---



in de gezondheidszorg. Dat betekent: nadenken over welke voorlichting aan de geselecteerde subpopulaties nodig is, en ook welke deskundigheidsbevordering nodig is voor huisartsen, consultatiebureau-artsen en klinisch werkzame artsen (kinderartsen). Zij zijn door de zeldzaamheid van het ziektebeeld en de onbekendheid met de gevolgen van vaccinatie niet altijd op de hoogte van de verschijnselen die gepaard gaan met vaccinatie.

---

#### **8.4 Conclusie**

De registratie is op dit moment niet bij alle GGD'en optimaal, zodat de vaccinatiegraad geschat moet worden. Dit betekent dat de doelgroep mogelijk niet voldoende bereikt is de afgelopen jaren. Opname van de BCG-vaccinatie in het RVP kan het bereik van de doelgroep te verbeteren en de registratie van de vaccinatiegraad te waarborgen. Een bijkomend voordeel is dat opname van de vaccinatie in het RVP het vaccin en de ziekte herkenbaarder zal maken voor artsen. Het geven van een BCG-vaccinatie is een medisch voorbehouden handeling die specifieke deskundigheid vereist. Speciale BCG-vaccinatie teams van de GGD, die BCG-vaccinatie spreekuren verzorgen in de regio, bieden mogelijk de beste garantie voor een kwalitatief verantwoorde uitvoering van de BCG-vaccinatie. Goede voorlichting is van belang om te zorgen dat de acceptatie van de BCG-vaccinatie hoog blijft. De noodzakelijke informatie moet goed toegankelijk zijn voor de bevolkingsgroepen die te maken hebben met BCG-vaccinatie en voor medewerkers in de gezondheidszorg.



---

## Antwoord op de adviesvragen

---

### 9.1 Advies voor aanpak van tuberculose in risicogroepen

De commissie concludeert dat het huidige BCG-vaccinatiebeleid, waarbij kinderen worden gevaccineerd van wie één of beide ouders afkomstig zijn uit een land met een tuberculose-incidentie van meer dan 50 gevallen per 100.000 inwoners, voldoet aan alle zeven criteria voor opname van vaccinaties in een publiek programma. Het gaat om een effectieve, en mogelijk zelfs kostenbesparende interventie. De commissie adviseert daarom de minister het huidige beleid voort te zetten. Hiermee is de eerste vraag van de minister beantwoord.

De beste leeftijd is rond de zesde levensmaand. Dan is een eventuele immuniteitsstoornis reeds aan het licht gekomen en kan besloten worden niet te vaccineren. Immers de ernstige en fatale bijwerkingen van de BCG-vaccinatie komen, hoewel zeer zelden, vrijwel uitsluitend voor bij kinderen met een ernstige immuunstoornis.<sup>58</sup>

Wereldwijd is tuberculose een ernstige, veel voorkomende besmettelijke ziekte. De aandoening is in principe te genezen maar in toenemende mate is resistentie een groter probleem aan het worden. Op dit moment is op mondiaal niveau bestrijding door vaccinatie niet mogelijk; het BCG-vaccin is immers vooral effectief ter voorkoming van ernstige complicaties van tuberculose bij kinderen. Daarom beveelt de commissie aan dat ook vanuit Nederland wordt bijgedragen aan het onderzoek naar een nieuw en beter vaccin. Hoewel een alternatief voor

---

BCG voorlopig niet beschikbaar is, laten verschillende nieuwe vaccinkandidaten in preklinisch onderzoek veelbelovende resultaten zien.

---

## **9.2 Advies voor uitvoering**

De tweede vraag van de minister is of de BCG-vaccinatie moet worden ingepast in de organisatie van het RVP. De commissie is van mening dat uit administratief oogpunt de BCG-vaccinatie onder het RVP zou moeten vallen om de doelgroep zo volledig mogelijk te bereiken en de vaccinatiegraad goed in kaart te brengen. Er is al een goed functionerende samenwerking tussen RCP's en de consultatiebureaus om de doelgroep te bereiken. Die zou ook benut kunnen worden voor de BCG-vaccinatie. De commissie adviseert vanwege de kwaliteitseisen ten aanzien van deskundigheden en vaardigheden de uitvoering van de BCG-vaccinatie te concentreren. Hiervoor is veelal een tuberculose-afdeling van de GGD het beste toegerust.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 24.000 kinderen geboren van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit een land met een hoge tuberculose-incidentie (meer dan 50/100.000). Dit betreft niet alleen landen uit Azië en Afrika, maar het gaat ook om Suriname en een aantal Oost-Europese landen die lid zijn van de Europese Unie.

De commissie adviseert om de bij de vaccinatie betrokken organisaties te vragen een gezamenlijk voorstel te doen voor de praktische organisatie en samenwerking.

---

# Literatuur

- 
- 1 <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/tuberculose/index.jsp>. geraadpleegd op 13-12-2010.
  - 2 Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW e.a. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4): 736-739.
  - 3 Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, Onorato IM, Castro KG. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997; 278(4): 304-307.
  - 4 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatienr 2007/02. Internet: [www.gr.nl](http://www.gr.nl).
  - 5 Houweling H, Verweij M, Ruitenbergh EJ. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine* 2010; 28(17): 2924-2931.
  - 6 WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record* 2007; 21: 193-196.
  - 7 LINCOLN EM, Sewek E.M. *Tuberculosis in Children*. McGraw-Hill Book Company; 1963.
  - 8 Donald PR, Fourie PB, Grange JM. *Tuberculosis in childhood*. J.L. van Schaik publishers; 1999.
  - 9 *Global Tuberculosis Control: WHO report 2010*. 2010.
  - 10 CBS. Geboorte; herkomstgroepering kind en leeftijd moeder. <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37380BEV&D1=a&D2=a&D3=0-1&D4=11-13&HD=100913-1226&HDR=T&STB=G1,G2,G3>. geraadpleegd op 13-12-2010.
  - 11 GGD Nederland. Utrecht. Persoonlijke mededeling. 2010.
-

- 12 Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Stroomdiagrammen voor interventies bij in Nederland binnenkomende asielzoekers in het kader van de tbc-zorg. RPT 25.600. 2009. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag.
- 13 Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Procedure contactonderzoek: brononderzoek. 2000. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag.
- 14 Tuberculose in Nederland 2008, Surveillancerapport over de tuberculosesituatie in Nederland. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag; 2009.
- 15 Veen J. Aspects of temporary specific anergy to tuberculin in Vietnamese refugees [Proefschrift]. Groningen: 1992.
- 16 Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Handboek TBC-bestrijding Nederland. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag: 2008.
- 17 Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Bull World Health Organ 1982; 60(4): 555-564.
- 18 Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis 1970; 101(5): 780-782.
- 19 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2): CD001363.
- 20 Ferebee SH, MOUNT FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 490-510.
- 21 BCG vaccine Position Paper. Weekly Epidemiological Record 4, 27-38. 2004. WHO.
- 22 Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. Euro Surveill 2006; 11(3): 6-11.
- 23 Tuberculosis in the UK: Annual report on tuberculosis surveillance in the UK, 2010. London: Health Protection Agency Centre for Infections; 2010.
- 24 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tuberculosis. Clinical Diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.
- 25 Nuermberger E, Bishai WR, Grosset JH. Latent tuberculosis infection. Semin Respir Crit Care Med 2004; 25(3): 317-336.
- 26 The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. 1996: 45. Internet: PM:8602127.
- 27 Stansberry SD. Tuberculosis in infants and children. J Thorac Imaging 1990; 5(2): 17-27.
- 28 Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. Am Rev Tuberc 1958; 77(4): 623-643.
- 29 Koch R. Der Aetiologie der tuberkulose. Berl Klin Wochenschr 19, 221-30. 1882.
- 30 Nardell EA, Piessens WF. Transmission of tuberculosis. In: Reichmann L.B., Hershfield E.S., editors. Tuberculosis: a comprehensive International Approach. 2000: 215-240.
-

- 31 Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de LA, Daley CL e.a. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353(9151): 444-449.
- 32 Verhagen LM, van den Hof S, van Deutekom H, Hermans PW, Kremer K, Borgdorff MW, van Soolingen D. Mycobacterial Factors Relevant for Transmission of Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2011; doi10.1093/infdis/jir013.
- 33 Russell DG, Barry CE, III, Flynn JL. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328(5980): 852-856.
- 34 Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362(9387): 887-899.
- 35 Starke JR. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to and from children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 12, 115-23. 2001.
- 36 Aznar J, Safi H, Romero J, Alejo A, Gracia A, Palomares JC. Nosocomial transmission of tuberculosis infection in pediatrics wards. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(1): 44-48.
- 37 Kellerman SE, Saiman L, San GP, Besser R, Jarvis WR. Observational study of the use of infection control interventions for Mycobacterium tuberculosis in pediatric facilities. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6): 566-570.
- 38 Ridzon R, Kent JH, Valway S, Weismuller P, Maxwell R, Elcock M e.a. Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *J Pediatr* 1997; 131(6): 863-868.
- 39 Powell DA, Hunt WG. Tuberculosis in children: an update. *Adv Pediatr* 2006; 53: 279-322.
- 40 Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(3): 353-364.
- 41 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ e.a. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4): 392-402.
- 42 Miller FJW. Tuberculosis in children. Boston: Little Brown; 1963.
- 43 BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull World Health Organ* 1972; 46(3): 371-385.
- 44 Stead WW, To T, Harrison RW, Abraham JH, III. Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987; 107(6): 843-845.
- 45 Zeidelberg L.D., Gass R.S., Dillon A., Hutcheson R.H. The Williamson County Tuberculosis Study: a twenty-four-year epidemiologic study. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 1-88.
- 46 Young D. Animal models of tuberculosis. *Eur J Immunol* 2009; 39(8): 2011-2014.
- 47 de Vries G, Van Altena R, van Soolingen D, Broekmans JF, van Hest NA. Een uitbraak van multiresistente tuberculose uit Oost-Europa in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149(35): 1921-1924.
- 48 The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO; 2010.
-

- 49 WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on  
surveillance and response. 2010. WHO, Geneve.
- 50 Devaux, I, Manissero, D, Fernandez de la Hoz, K, Kremer, K, van Soolingen, D and Abubaka, II.  
Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007. *Eurosurveillance*,  
15(11). 19518.
- 51 LINCOLN EM, DAVIES PA, BOVORNKITTI S. Tuberculous pleurisy with effusion in children; a  
study of 202 children with particular reference to prognosis. *Am Rev Tuberc* 1958; 77(2): 271-289.
- 52 McKinney JD, Jacobs WR, Bloom BR. Persisting problems in tuberculosis. In: *Emerging infections*.  
Richard Krause. Acad Press; 1998: 51-146.
- 53 van Loenhout-Rooyackers JH. Tuberculose bij pasgeborenen, congenitale en perinatale tuberculose.  
*Pulmoscript* 1993; 31-33.
- 54 Brailey M. Factors influencing the course of tuberculous infection in young children. *Am Rev Tuberc*  
1973; 36: 347-54.
- 55 Van Altena R. Tuberculosebehandeling nieuwe stijl. In: de Jongste JC, de Groot R, Verduin CM,  
editors. *Behandelingsstrategieën bij kinderen met luchtweginfecties*. Houten: Bohn stafleu Van  
Loghum; 1999.
- 56 van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RFJ, Verbeek ALM, van der Meer JWM. Tuberculous  
meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;(5): 1028-1035.
- 57 Kerncijfers 2009. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag: 2010.
- 58 Örtqvist A, Blennow M, Carlsson R-M, Hanson LA, Lindberg A, Lindqvist L e.a. Vaccination of  
children - a systematic review. *Acta Paediatrica* 2010; 99 (suppl. 461): 1-192.
- 59 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E e.a. The efficacy of bacillus  
Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-  
analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96(1 Pt 1): 29-35.
- 60 Kaufmann SH, Hussey G, Lambert PH. New vaccines for tuberculosis. *Lancet* 2010; 375(9731):  
2110-2119.
- 61 Ottenhof THM. Immunologie en immunogenetica van tuberculose: op weg naar nieuwe effectieve  
vaccins? *Ned Tijdschr Microbiologie* 2002; 11-16.
- 62 Hatherill M, Adams V, Hughes J, De KM, Mavakla W, Pienaar B e.a. The potential impact of  
helminth infection on trials of novel tuberculosis vaccines. *Vaccine* 2009; 27(35): 4743-4744.
- 63 Lalor MK, Ben-Smith A, Gorak-Stolinska P, Weir RE, Floyd S, Blitz R e.a. Population differences in  
immune responses to Bacille Calmette-Guerin vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2009; 199(6): 795-  
800.
- 64 Wammes LJ, Hamid F, Wiria AE, de GB, Sartono E, Maizels RM e.a. Regulatory T cells in human  
geohelminth infection suppress immune responses to BCG and *Plasmodium falciparum*. *Eur J*  
*Immunol* 2010; 40(2): 437-442.
- 65 Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-  
Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 982-991.
-



- 66 Jans G. A circle of fear. Effects of tuberculosis on Somali woman resident in The Netherlands [Proefschrift]. School of Nursing Studies University of Wales College of Medicine Cardiff UK in collaboration with Hogeschool van Utrecht; 2003.
- 67 Koster S, de Vries G. Begrip voor stigma in Eritrese gemeenschap verbetert onderzoek en voorlichting. *Tegen de Tuberculose* 2008; 104(1): 10-14.
- 68 Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2033-2038.
- 69 Asch S, Leake B, Gelberg L. Does fear of immigration authorities deter tuberculosis patients from seeking care? *West J Med* 1994; 161(4): 373-376.
- 70 Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(12): 1088-1095.
- 71 Rubel AJ, Garro LC. Social and cultural factors in the successful control of tuberculosis. *Public Health Rep* 1992; 107(6): 626-636.
- 72 Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics* 2000; 106(6): E75.
- 73 Fine PE, Ponnighaus JM, Maine N. The distribution and implications of BCG scars in northern Malawi. *Bull World Health Organ* 1989; 67(1): 35-42.
- 74 Pereira SM, Dourado I, Barreto ML, Cunha SS, Ichiara MY, Hijjar MA e.a. Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(11): 1067-1070.
- 75 Cerda de PE, de Santy HP. Lymfadenitis als complicatie na vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG). *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(12): 569-572.
- 76 Victoria MS, Shah BR. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(3): 295-296.
- 77 Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 107-193.
- 78 Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U e.a. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63(2): 47-59.
- 79 Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS e.a. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 2006; 42(4): 548-558.
- 80 Hesselning AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P e.a. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007; 25(1): 14-18.
- 81 Hesselning AC, Cotton MF, Fordham von RC, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(12): 1376-1379.
-

- 82 Nederlands Vaccin Instituut NVI. Schriftelijke mededeling. 2010, NVI, Bilthoven.
- 83 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Schriftelijke mededeling. 2010, Lareb, 's Hertogenbosch.
- 84 Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? Clin Infect Dis 2000; 31 Suppl 3: S71-S74.
- 85 Korthals Altes H, Dijkstra F, Lugner A, Cobelens F, Wallinga J. Targeted BCG vaccination against severe tuberculosis in low-prevalence settings: epidemiologic and economic assessment. Epidemiology 2009; 20(4): 562-8.
- 86 van den Berg M, van Baal PHM, de Wit GA, Schuit AJ. Kosteneffectiviteit van preventie. literatuursignalering en modellering. RIVM - Bilthoven: 2008: 270091007.
- 87 WHO. Global tuberculosis control and patient care. A ministerial meeting of high M/ XDR-TB burden countries. Beijing, China, 1-3 April 2009.
- 88 Doosje J, de Vries G. Tbc-bestrijding in Nederland anno 2010. Tegen de Tuberculose 2010; 106(2): 3-6.
- 89 Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT). Richtlijn vaardigheden MTM-ers. RPT 20.400. 2010. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag.
- 90 Veldhuis L. Communicatie en voorlichting bij het Rijksvaccinatieprogramma: De casus kinkhoest. VU Amsterdam: 2005.
-

- 
- A De adviesaanvraag
  - B De commissie
  - C Geraadpleegde deskundigen

---

## Bijlagen



---

## De adviesaanvraag

---

Op 24 maart 2004 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies uit te brengen over BCG-vaccinatie. Aan de brief van de bewindsman is de volgende tekst ontleend (brief nr. POG/ZP 2.461.350):

Sinds de jaren zeventig worden kinderen van immigranten uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie gevaccineerd met BCG. Het selectie criterium daarbij is dat kinderen die in het eigen land gevaccineerd (zouden) moeten worden, ook in Nederland worden gevaccineerd. In de loop der jaren is de populatie immigrantenkinderen echter ingrijpend gewijzigd. Bij de instelling van dit beleid ging het vooral om kinderen van Turkse en Marokkaanse werknemers die regelmatig bij familie in het land van herkomst op bezoek gingen. Nu gaat het in belangrijke mate om kinderen van asielzoekers. Deze kinderen hebben vaak minder contact met het land van herkomst maar lopen mogelijk wel een verhoogd risico op tuberculose in Nederland door contacten binnen de eigen cultuurgroep. Binnen de georganiseerde tuberculosebestrijding in Nederland wordt in toenemende mate betwijfeld of continuering van het huidige BCG-vaccinatiebeleid bij immigrantenkinderen zinvol is.

De Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding heeft daarom enige tijd geleden uitgesproken dat het wenselijk is het landelijke BCG-beleid met betrekking tot kinderen van immigranten uit risicolanden te evalueren en aan VWS gevraagd om de Gezondheidsraad te verzoeken hierover een standpunt in te nemen. Voor zover ik weet is er in ons land geen onderzoek gedaan naar de (kosten-)effectiviteit van systematische BCG-vaccinatie van kinderen uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie. Wel wordt in het Nederlands Tuberculose Register geregistreerd welke patiënten met

---

tuberculose in hun voorgeschiedenis met BCG zijn gevaccineerd. Daarnaast is er veel literatuur over de effectiviteit en volksgezondheidswinst van BCG-vaccinatie onder autochtonen, zowel voor landen met hoge als lage tuberculoseprevalenties. Ik acht daarom primair onderzoek niet nodig.

Overigens wordt ook aan reizigers naar landen met een hoge tuberculoseprevalentie in sommige gevallen BCG-vaccinatie geadviseerd. Over het nut van dit beleid is geen discussie binnen de georganiseerde tuberculosebestrijding in Nederland.

Concluderend leeft in het veld en bij mijzelf de vraag of BCG-vaccinatie van de huidige doelgroepen, te weten immigrantenkinderen, nog zinvol en (kosten-)effectief is. Daarnaast vraag ik mij af of het vaccineren met BCG (ook) voor andere risicogroepen zinnig is. Daarbij vind ik de kosteneffectiviteit een belangrijk aspect.

Op dit moment ligt de BCG-vaccinatie in handen van de GGD's die belast zijn met tuberculosebestrijding. De tuberculosebestrijding valt sinds 1992 onder verantwoordelijkheid van de gemeente en wordt zodoende ook door de gemeente gefinancierd. Destijds zijn de gelden tuberculosebestrijding vanuit VWS in het gemeentefonds gestort.

Als BCG-vaccinatie van kinderen van immigranten en/of asielzoekers uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie nuttig blijft, kan opname van deze vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) overwogen worden. In de brief van 29 september 2000 (kenmerk GZB/GZ 2.108.780) heeft de toenmalige Minister van VWS de Gezondheidsraad advies gevraagd over herziening en uitbreiding van het RVP. In uw Werkprogramma 2004 geeft u aan dat dit advies in 2004 zal verschijnen. Hierbij wordt ook gekeken naar gerichte vaccinatie van subpopulaties (bijvoorbeeld tegen hepatitis B) en de mogelijkheid om deze in de systematiek van het RVP op te nemen. De BCG-vaccinatie betreft ook gerichte vaccinatie van een subpopulatie en raakt dus aan dit onderwerp. Daarom verzoek ik u het advies over de BCG-vaccinatie te betrekken bij het advies over herziening en uitbreiding van het RVP.

#### **Adviesvraag**

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

- 1 evaluatie van het landelijke beleid om kinderen van immigranten uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie te vaccineren met BCG. Is dit nog zinvol en (kosten-) effectief beleid?
- 2 indien voortzetting van de BCG-vaccinatie zinvol blijkt (vraag 1), is dan opname in het RVP vanuit organisatorische zin en wat betreft mate van bereik wenselijk? Op welke manier kan de BCG-vaccinatie dan in het RVP worden ingepast?
- 3 is het vaccineren met BCG ook voor andere risicogroepen zinvol? Zo ja, voor welke groepen en hoe kan dit in de praktijk uitgevoerd worden? Is deze vaccinatie voldoende kosteneffectief?

Indien één of meerdere van bovenstaande vragen positief beantwoord worden, dan verneem ik in het advies over herziening en uitbreiding van het RVP graag van u in welke prioritaire volgorde de verschillende adviezen te plaatsen zijn. Dit verzoek komt mede voort vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit en de op dit moment in de premie en begrotings sfeer in Nederland afwezige respectievelijk beperkte budgetten.

Ik verzoek u aandacht te besteden aan de ervaringen en ontwikkelingen in het buitenland en aan de informatie en richtlijnen die de Wereldgezondheidsorganisatie heeft voor BCG-vaccinatie. Bovendien verzoek ik u bij de beantwoording van de vragen de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding te betrekken. Afstemming met het RIVM acht ik ook wenselijk, onder meer vanwege het raakvlak met het RVP. Daarnaast attendeer ik u op de verslagen 'tuberculoseonderzoek in penitentiaire inrichtingen' en 'tuberculose screening asielzoekers in opvangcentra' van de GGD's Flevoland en Hart voor Brabant.

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

(w.g.)

H. Hoogervorst





---

## De commissie

---

Commissie Rijksvaccinatieprogramma:

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *voorzitter*  
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid; Vrije Universiteit, Amsterdam
  - prof. dr. J.J. Roord, *vicevoorzitter*  
hoogleraar kindergeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam
  - dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, *adviseur*  
arts-epidemioloog/RVP-manager, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
  - dr. P.J. van Dalen, *waarnemer*  
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
  - prof. dr. W. van Eden  
arts-microbioloog en hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht
  - prof. dr. R. de Groot  
hoogleraar kindergeneeskunde, Universiteit Nijmegen
  - prof. dr. E. Hak  
hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen
  - dr. H.E. de Melker, *adviseur*  
epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
  - dr. T.G.W.M. Paulussen  
gezondheidswetenschapper, TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
-

- prof. dr. M.J. Postma  
hoogleraar farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen
- dr. H.C. Rümke  
arts-epidemioloog, Vaxinostics, Universitair Vaccin Centrum Rotterdam
- prof. dr. J.L. Severens  
hoogleraar evaluatie in de gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof. dr. B.H. Stricker  
hoogleraar farmaco-epidemiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick  
emeritus hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen, Oegstgeest
- drs. H.J. Vermeulen-Schakel  
jeugdarts, GGD Kennemerland, Hoofddorp
- dr. M. Verweij  
ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*  
arts MPH, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- prof. dr. H.L. Zaaijer  
hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, Academisch Medisch Centrum en Sanquin, Amsterdam
- dr. H. Houweling, *secretaris*  
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. M.B.J.A. Janssens, *secretaris (vanaf 1 augustus 2010)*  
arts maatschappij en gezondheid, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. J.H. van Loenhout-Rooyackers, *secretaris (tot 2008)*  
longarts/arts maatschappij en gezondheid, Den Haag

Ten behoeve van het advies is de Commissie Rijksvaccinatieprogramma uitgebreid met de volgende deskundigen:

- prof. dr. T.H.M. Ottenhoff  
hoogleraar immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- dr. E.H. Schölvink  
kinderarts-infectioloog/immunoloog, Beatrix Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof. dr. D. van Soolingen  
hoofd tuberculose referentie laboratorium, RIVM, Bilthoven
- drs. M.L. van Weert-Waltman  
arts maatschappij en gezondheid, Amsterdam

## 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 commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, 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 gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.



---

## **Geraadpleegde deskundigen**

- 
- R. van Altena, longarts Beatrixoord, klinisch consulent tuberculose KNCV, Haren/Den Haag
  - drs. D.J.A. Bolscher, jeugdarts, Duiven
  - prof. dr. M.W. Borgdorff, hoogleraar internationale gezondheidszorg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
  - drs. R.A.J. van Boxtel, NVI, Bilthoven
  - dr. R.J.F. Burgmeijer, arts, Amsterdam
  - dr. F.G.J. Cobelens, epidemioloog KNCV tuberculosefonds, Den Haag
  - H. van Deutekom, longarts GGD Amsterdam
  - J. Doosje, MPH, senior-adviseur, GGD-Nederland, Utrecht
  - C.G.M. Erkens, arts maatschappij en gezondheid, KNCV, Den Haag
  - P.J.H.J. van Gerven, arts maatschappij en gezondheid, KNCV, Den Haag
  - prof. dr. J.D.F. Habbema, hoogleraar medische besliskunde, Erasmus MC Rotterdam
  - E.M. Huisman, arts tuberculosebestrijding, GGD Den Haag
  - F.H.A.P. van Hunsel, apotheker, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's Hertogenbosch
  - M.C. Jongerius, NVI, Bilthoven
  - N.A. Kalisvaart, KNCV, Den Haag
  - J.V. Kuyvenhoven, arts maatschappij en gezondheid, KNCV, Den Haag
  - J. Labadie, arts, Nederlands Centrum Bijwerkingen Lareb, 's Hertogenbosch
-

- prof. dr. J.M. Richters, hoogleraar Cultuur, gezondheid en ziekte, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- M.M.G.G. Šebek, KNCV/RIVM, Den Haag/Bilthoven
- P.E. Vermeer-de Bondt, jeugdarts-epidemioloog, RIVM, Bilthoven
- dr. S. Verver, KNCV, Den Haag
- dr. S.J. de Vlas, Maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus MC Rotterdam
- ir. A.M. Vos, Erasmus MC Rotterdam
- dr. G. de Vries, KNCV, Den Haag