

---

# Immunisatie tegen tetanus bij verwonding

---

**G**

---



Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies over immunisatie tegen tetanus bij verwonding  
Uw kenmerk : -  
Ons kenmerk : U-1099/HS/ts/144-A25  
Bijlagen : 1  
Datum : 25 augustus 2003

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u een advies aan over immunisatie tegen tetanus bij verwonding. Het is op mijn verzoek voorbereid door een werkgroep van deskundigen en vastgesteld door de Beraadsgroep Infectie & Immunititeit.

Dit advies beantwoordt de vraag wanneer toediening van tetanus-immunoglobuline (TIG) bij de behandeling van wonden noodzakelijk is. Vermoed wordt dat dit bloedproduct soms onnodig wordt ingezet. Bovendien worden in Nederland verschillende protocollen gehanteerd voor de profylaxe van tetanus bij verwondingen, zoals bleek uit onderzoek dat werd uitgevoerd op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Dit alles was voor de Gezondheidsraad aanleiding u te adviseren over een doelmatige bescherming tegen tetanus.

Op basis van een doelmatigheidsanalyse die door twee leden van de werkgroep werd opgesteld adviseert de Gezondheidsraad het gebruik van tetanus-immunoglobuline te beperken. Uitgangspunt daarbij is om geen TIG te geven wanneer epidemiologisch onderzoek uitwijst dat meer dan één miljoen injecties nodig zijn om één ziektegeval van tetanus te voorkomen.

Met dat uitgangspunt komen de volgende groepen in aanmerking voor toediening van TIG: (a) personen van wie bekend is dat zij niet gevaccineerd zijn, (b) personen van wie bekend is dat zij geen volledige vaccinatie hebben doorlopen, (c) vermoedelijk gevaccineerde mannen geboren voor 1936 en vermoedelijke gevaccineerde vrouwen geboren voor 1950, en (d) HIV-geïnfecteerden en andere immuungecompromitteerden. In een aantal gevallen zal dan tevens (her)immunisatie geboden zijn. Ook dit komt in het advies aan de orde.

Hoogachtend,

prof. dr JA Knottnerus

---

# **Immunisatie tegen tetanus bij verwonding**

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2003/11, Den Haag, 25 augustus 2003

---

---

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” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

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

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Immunisatie tegen tetanus bij verwonding. Den Haag:  
Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/11.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Tetanus prophylaxis in injuries. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/11.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 90-554-488-7

---

---

# Inhoud

---

Samenvatting 7

---

Executive Summary 9

---

1 Inleiding 11

---

2 Tetanus 13

---

3 Vaccinatie tegen tetanus 15

---

4 Immuunstatus in Nederland 18

---

5 Voorwaarden voor immunisatie bij verwonding 20

---

6 Doelmatige immunisatie bij verwonding 26

---

7 Conclusies en aanbevelingen 28

---

Literatuurlijst 30

---

---

	Bijlage 32
A	De commissie 33
B	Doelmatigheidsanalyse van TIG-toediening 35

---

## Samenvatting

---

Wie een wond heeft die in contact is geweest met grond, loopt het risico van besmetting met de bacterie die tetanus veroorzaakt. De gevolgen van een dergelijke besmetting kunnen ernstig zijn als de persoon niet of te lang geleden is ingeënt. Deze gevolgen kunnen echter bestreden worden met tetanus-immunoglobuline: een antistofpreparaat dat gemaakt wordt uit menselijk bloed. Dit advies beantwoordt de vraag wanneer toediening van dergelijk tetanus-immunoglobuline bij de behandeling van wonden noodzakelijk is, en wanneer eventueel een (her)immunisatie geboden is. Het advies wordt aangeboden aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Aanleiding tot de advisering is het vermoeden dat tetanus-immunoglobuline soms onnodig wordt toegediend. Bovendien worden in Nederland verschillende protocollen gehanteerd. De rapportage van onderzoek hiernaar – dat werd uitgevoerd op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg – was voor de Gezondheidsraad dan ook reden om advies uit te brengen over het gebruik van tetanus-immunoglobuline.

Op basis van een doelmatigheidsanalyse wordt in het geval van verwonding geadviseerd tot tetanusprohylaxe bij de volgende groepen:

- 1 personen van wie bekend is dat zij niet gevaccineerd zijn (dosis tetanus-immunoglobuline en vaccinatie volgens het schema 0, 1 en 6 maanden)
  - 2 personen van wie bekend is dat zij geen volledige vaccinatie hebben doorlopen (dosis tetanus-immunoglobuline en aanvullen van ontbrekende vaccinaties)
  - 3 vermoedelijk gevaccineerde personen van ouder dan 20 jaar (dosis tetanusvaccin), waarbij mannen geboren vóór 1936 en vrouwen geboren vóór 1950 bovendien een dosis tetanus-immunoglobuline krijgen
-

- 4 volledig gevaccineerde personen bij wie de laatste vaccindosis langer dan tien jaar geleden werd gegeven (dosis tetanusvaccin).
- 5 HIV-geïnficeerden met een slechte immuunrespons na vaccinatie en andere immuungecompromitteerden (dosis tetanus-immunoglobuline en vaccinatie volgens het schema 0, 1 en 6 maanden)

Personen die conform het Rijksvaccinatieprogramma zijn gevaccineerd en voor wie de laatste vaccinatie niet langer dan tien jaar geleden is hoeven bij verwonding geen tetanus-immunoglobuline en geen aanvullende vaccindosis toegediend te krijgen.

Met deze aanpak worden groepen die besmet kunnen zijn adequaat beschermd, terwijl een grote hoeveelheid onnodige injecties, met de daaraan verbonden kosten en verschijnselen van pijn en stijfheid, voorkomen wordt.

---

# Executive Summary

Health Council of the Netherlands. Tetanus prophylaxis in injuries. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/11

---

Anyone with an open wound that has been in contact with soil is at risk of infection by the bacterium that causes tetanus. An infection of this kind can have serious after-effects if the individual has never been immunised against tetanus or if it has been too long since their last immunisation. However, these after-effects can be countered using tetanus immunoglobulin, an antibody preparation made from human blood. This advisory report addresses the issue of whether tetanus immunoglobulin should be routinely administered in the course of wound treatment, and whether immunisation (or re-immunisation) is required. The advisory report will be presented to the Minister of Health, Welfare and Sport.

The request for this advisory report was prompted by the suspicion that tetanus immunoglobulin is sometimes administered unnecessarily. Furthermore, a variety of different protocols are in use throughout the Netherlands. The report of an investigation into this issue (which was carried out at the request of the Inspectorate for Health Care) was therefore sufficient cause for the Health Council to produce an advisory report on the use of tetanus immunoglobulin.

On the basis of an efficacy analysis, it is recommended that the following groups receive tetanus prophylaxis if a wound is sustained:

- 1 individuals who are known not to have been vaccinated (dose of tetanus immunoglobulin and vaccination at 0, 1 and 6 months);
- 2 individuals who are known not to have completed a full course of vaccination (administer dose of tetanus immunoglobulin and supplement with missing vaccinations);

- 3 individuals above the age of 20 who are assumed to have been vaccinated (dose of tetanus vaccine), plus a dose of tetanus immunoglobulin for men born prior to 1936 and women born prior to 1950;
- 4 fully vaccinated individuals who received their last dose of vaccine more than ten years previously (dose of tetanus vaccine);
- 5 those infected with HIV with an impaired reaction on vaccination and other individuals with compromised immunity (dose of tetanus immunoglobulin and vaccination at 0, 1 and 6 months).

If they should sustain a wound, individuals who have been vaccinated in accordance with the National Vaccination Programme and who were last vaccinated no more than ten years previously need neither tetanus immunoglobulin nor a supplementary dose of vaccine.

This approach provides adequate protection for groups that are vulnerable to infection. It also avoids large numbers of unnecessary injections which would otherwise involve considerable expense, as well as unpleasant symptoms (pain and stiffness) for those involved.

# Inleiding

---

Wanneer een verwond lichaamsdeel in contact komt met grond bestaat het gevaar van besmetting met sporen van de bacterie *Clostridium tetani*. Om de gevolgen van een dergelijke besmetting tegen te gaan bij mensen die (vermoedelijk) onvoldoende beschermd zijn tegen tetanus, kan menselijk antitetanus immunoglobuline gegeven worden.

Omdat dit specifieke antistofpreparaat gemaakt wordt uit menselijk bloed, gaat de toediening gepaard met de risico's die inherent zijn aan elk bloedproduct. Uiteraard wordt getracht deze risico's zoveel mogelijk te verkleinen. Een klein restrisico zal echter altijd blijven bestaan. Sommige ziektebeelden (zoals bijvoorbeeld de variant-Creutzfeldt-Jakobziekte) kunnen namelijk gecorreleerd zijn aan de overdracht van bloed of bloedproducten. Deze risico's, hoewel zeer gering, zijn op dit moment niet volledig uit te sluiten.

Om die reden moet de toediening van menselijk tetanus-immunoglobuline (TIG) gebaseerd zijn op een weging van de voordelen en de nadelen. In dit advies worden op basis van een dergelijke afweging, inclusief doelmatigheidsanalyse, aanbevelingen gegeven voor het toedienen van tetanus-immunoglobuline en revaccinaties aan mensen met wonden die in contact zijn geweest met grond.

Het advies is opgesteld omdat vermoed wordt dat dit bloedproduct soms wordt toegediend terwijl dat niet noodzakelijk is. Daarenboven wordt in Nederland een groot aantal protocollen gehanteerd voor de profylaxe van tetanus. De rapportage van onderzoek hiernaar – op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg – was voor de Gezondheidsraad aanleiding dit onderwerp nader te bespreken en zijn standpunt ten aanzien van

---

het gebruik van tetanus-immunoglobuline in dit advies neer te leggen. De Beraadsgroep Infectie en Immunitet (zie bijlage A) trad hierbij als commissie op.

In hoofdstuk 2 wordt eerst algemene informatie over tetanus gegeven. Hoofdstuk 3 beschrijft de geschiedenis van de tetanusvaccinatie, waarna in hoofdstuk 4 de dekkingsgraad in verschillende perioden wordt weergegeven. Hoofdstuk 5 bevat een beoordeling van de doeltreffendheid van tetanus-immunoglobuline voor verschillende groepen mensen, en in hoofdstuk 6 wordt de vaccinatie op doelmatigheid getoetst. Hoofdstuk 7 bevat tot slot de conclusies en aanbevelingen die hieruit voortvloeien.

---

## Tetanus

---

Tetanus (vroeger ook wondklem genoemd) is een ziekte die kan ontstaan wanneer beschadigde huid in contact is gekomen met de overal in de natuur voorkomende sporen van de bacterie *Clostridium tetani*. Met name wanneer in het wondgebied de zuurstofvoorziening gebrekkig is (bijvoorbeeld bij uitgebreide verbrijzeling) kunnen de sporen uitgroeien tot vitale bacteriën, die daarbij een sterk neurotoxische stof afscheiden (exotoxine).

Bij hoge concentraties van dit toxine komt dan het klinisch beeld van tetanie tot stand, dat zich kenmerkt door pijnlijke krampen van dwarsgestreepte spieren in het aangedane lichaamsgebied of ook daar buiten. Bij aantasting van de spieren in het hoofd kunnen levensbedreigende situaties ontstaan (zoals bij kaakklem). Sterfte aan tetanus deed zich in het verleden vooral voor onder oorlogsomstandigheden: situaties die gekenmerkt zijn door combinatie van ernstige verwonding met grondverontreiniging, verbrijzeling, slechte voedingstoestand en onderkoeling.

In de loop van de dertiger en veertiger jaren van de vorige eeuw zijn echter vaccins ontwikkeld die langdurige bescherming tegen deze infectieziekte opwekken (actieve immunisatie door tetanustoxoid). Kortdurende maar snel intredende bescherming kan daarnaast verkregen worden door inspuiting van bloedproducten die specifieke antitetanus immunoglobulinen bevatten (passieve immunisatie). Het doormaken van de ziekte tetanus geeft geen blijvende bescherming tegen tetanus. Na genezing van tetanus dient dan ook alsnog vaccinatie gestart te worden.

Na de invoering van de vaccinatie tegen tetanus in de jaren vijftig van de vorige eeuw, in het kader van wat nu het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) genoemd wordt, is

---

de incidentie van tetanus in Nederland duidelijk verminderd. Deze daling had zich overigens al ingezet na het einde van de Tweede Wereldoorlog. In de jaren tachtig en negentig was het gemiddeld aantal aangegeven tetanusgevallen lager dan vijf per jaar. De sterfte aan tetanus bedroeg in de periode 1970-1979 nog 26, in de periode 1980-1989 tien. Deze dalende tendens zette zich in de jaren negentig door; in de periode 1990 t/m 1995 waren er nog slechts drie sterfgevallen. De sterfte gold steeds mensen die vóór 1950 geboren waren<sup>1,2</sup>.

Tetanus is met behulp van vaccinatie vrijwel volledig te voorkómen. Aangezien geen transmissie van mens op mens mogelijk is, brengt het niet gevaccineerd zijn alleen voor het individu een gevaar met zich mee, en heeft clustering van ongevaccineerden geen epidemiologische gevolgen.

## Vaccinatie tegen tetanus

---

### Geschiedenis van invoering

In 1927 verscheen de eerste publicatie over actieve immunisatie tegen tetanus bij de mens<sup>3</sup>. Deze vaccinatie geschiedde met ongezuiverd tetanustoxoid. Dit toxoid werd bereid door een cultuurvloeistof te enten met een bepaalde tetanusbacteriestam. Afhankelijk van de cultuuromstandigheden wordt het tetanustoxine daarbij hoofdzakelijk als exotoxine afgescheiden. Dit tetanustoxine wordt door middel van een behandeling met formaline omgezet in het tetanustoxoid, waarbij de toxische eigenschappen verloren gaan, maar het antigene vermogen behouden blijft. Met name tijdens de Tweede Wereldoorlog is de toepassing van het tetanustoxoid op gang gekomen in met name de Amerikaanse en Engelse legers. In Nederland is de toepassing tot en met de veertiger jaren zeer beperkt gebleven.

Aan het eind van de jaren veertig van de vorige eeuw werd op initiatief van de Geneeskundig Hoofdinspecteur voor de Volksgezondheid een commissie geformeerd om zich te buigen over het vraagstuk van de inenting tegen pokken, difterie en kinkhoest. De commissie boog zich echter ook over de vaccinatie tegen tetanus. Aanleiding tot dit initiatief vormde de bevinding dat van de zijde van artsen en kruisverenigingen gevraagd werd om richtlijnen, en dat men plaatselijk reeds begonnen was met enten naar eigen inzicht. Het rapport verscheen in 1951 onder de titel “Immunisatie tegen infectieziekten bij kinderen”<sup>4</sup>. Deze publicatie, ook wel “het blauwe boekje” genoemd, kan gezien worden als een van de belangrijke grondslagen bij het tot stand komen van het Rijksvaccinatieprogramma.

---

Het advies van de commissie was om zuigelingen tegelijk met de difterie-enting ook tegen tetanus te immuniseren. De vaccinatie tegen difterie geschiedde tot dat moment in hoofdzaak op de lagere-schoollleeftijd. Op epidemiologische gronden adviseerde de commissie echter om de vaccinatie tegen difterie, kinkhoest en tetanus al in het eerste levensjaar te starten. Aan het bij zuigelingen te gebruiken difterie-tetanus-kinkhoestvaccin, dat vanaf 1953 beschikbaar was, werd later ook het geïnactiveerde poliovaccin (Salk) toegevoegd.

In 1958 werd voor het eerst aan een gehele jaargroep kinderen vaccinatie tegen difterie, tetanus, kinkhoest en poliomyelitis aangeboden. Het betrof hier de kinderen van het geboortjaar 1955. In 1959 werden met dit vaccin niet alleen de kinderen gevaccineerd uit het geboortjaar 1956, maar ook degenen die geboren waren in 1951 t/m 1954. Vanaf 1964 werden ook revaccinaties tegen tetanus toegediend.

Dit alles betekent dat kinderen van de jaarklassen vanaf 1951 aan het vaccinatieprogramma hebben kunnen deelnemen. Over de deelname aan het aangeboden vaccinatieprogramma gedurende deze eerste jaren zijn echter slechts beperkt gegevens bewaard gebleven. Duidelijk is wel dat gedurende deze eerste jaren slechts een deel van de voor vaccinatie in aanmerking komende kinderen werd bereikt.

## Entpercentages

De vaccinaties van zuigelingen geschieden in de beginjaren ofwel door de huisartsen ofwel door de consultatiebureaus. Het aantal ingeschreven zuigelingen bij consultatiebureaus nam in de loop van de jaren vijftig toe, maar was rond 1960 toch nog slechts 69% van het totaal aantal zuigelingen.

Een landelijk systeem voor registratie van entingen werd pas in 1959 ingevoerd voor kinderen geboren na 1 januari 1959. De registratie van entingen in 1958 en daarvoor is verre van volledig<sup>5,6</sup>. In de meeste gemeenten bestond aan het begin van de jaren zestig daarom slechts een indruk van het plaatselijk entpeil. Met name over het aantal particuliere entingen (via de huisarts) was tot 1959 weinig bekend.

Vanaf 1959 nam het entpercentage geleidelijk toe. Het percentage zuigelingen dat in 1960 de eerste drie DKT-vaccinaties ontving (primaire immunisatieserie) bedroeg 78%. Voor de jaarklasse 1962 was dit 90%, voor 1964 92,8% en voor 1966 94,3%. In de daarop volgende jaren naderde het percentage zuigelingen met tenminste 3 DKTP-vaccinaties een niveau van 95%. Dit percentage werd voor het eerst gehaald bij het geboortecohort 1969. Vanaf jaarc cohort 1976 was dit percentage 96.

Voor personen geboren tussen 1951 en 1960 heeft de deelname aan het toenmalige Rijksvaccinatieprogramma (RVP) vermoedelijk beneden de 90% gelegen. Diegenen die in deze jaren de geplande RVP-vaccinaties wel hebben ontvangen hebben 2 jaarc cohort

1951), 3 (jaarcohorten 1952 t/m 1954) of 4 (jaarcohorten 1955 en later) tetanusvaccinaties ontvangen.

Personen die niet of onvolledig aan het RVP hebben deelgenomen zijn overigens in veel gevallen op latere leeftijd alsnog gevaccineerd tegen tetanus door vaccinaties in het kader van reisactiviteiten (al dan niet beroepshalve) of militaire dienst.

De vaccinatie tegen tetanus zoals deze in het RVP is opgenomen geschiedt op dit moment door injecties op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden en 4 en 9 jaar.

## Immuunstatus in Nederland

---

Tetanusantitoxinen ontstaan uitsluitend na vaccinatie. Het tetanustoxine dat vanuit een besmette wond vrijkomt is namelijk zo giftig dat het al in een zeer lage concentratie ziek maakt, terwijl het dan nog niet immunogeen is. De immuniteit wordt dus niet op een natuurlijke manier verkregen en onderhouden. Iemand die nooit tegen tetanus geïmmuniseerd is geweest heeft dan ook geen bescherming tegen deze potentieel dodelijke ziekte. Wanneer mensen tetanusantistoffen hebben zijn deze altijd een gevolg van vaccinatie<sup>7</sup>.

De verdeling van de antistofniveaus tegen tetanus onder de Nederlandse bevolking, voor zover vastgesteld in de peilstationprojecten 1980 en 1985 en in het Pienterproject<sup>8</sup>, laat zien dat de antistofniveaus bij mensen geboren vóór 1950 significant lager zijn dan die bij de latere geboortecohorten. De percentages van mensen met beschermende antistofniveaus nemen af naarmate we verder teruggaan: bij de geboortecohorten van 1940-'50 is het 86% voor mannen en 65% voor vrouwen, van 1930-'40 is het 80% voor mannen en 44% voor vrouwen, en van 1920-'30 is het 65% voor mannen en 40% voor vrouwen.

Uit deze percentages blijkt wel dat er daarbij belangrijke verschillen in antistofniveaus optreden tussen mannen en vrouwen. Het percentage mannen met een antistofniveau van ten minste 0,1 IU/ml is bij de geboortecohorten vóór 1950 in totaal ongeveer 40; bij vrouwen is dit percentage slechts ongeveer 20. Dit verschil tussen mannen en vrouwen geboren vóór 1950 is voor een deel te verklaren uit de destijds bestaande militaire dienstplicht met de daaraan verbonden vaccinaties.

De lage waarden vóór 1950 staan in scherp contrast tot de percentages in de geboortecohorten 1950 en later, die voor beide geslachten tussen de 80 en 99% liggen. De aan-

---

wezigheid van een beschermend antistofniveau (ten minste 0,01 IU/ml) voor mannen respectievelijk vrouwen geboren in de periode 1950-'60 bedraagt bijvoorbeeld 98% en 95%. Onder personen geboren in 1950 of later is de immuniteit tegen tetanus dus hoog. Het percentage personen onder hen dat niet beschermd is, ligt beneden de 2%.

## Voorwaarden voor immunisatie bij verwonding

---

Bij de wondbehandeling moet steeds gedacht worden aan de mogelijkheid van besmetting met sporen van *Clostridium tetani*. Deze sporen komen immers wereldwijd voor in aarde, straatvuil en in het darmstelsel en de faeces van mens en dier. De vraag is echter bij welke personen in het geval van verwonding (opnieuw) een immunisatie toegediend moet worden, bijvoorbeeld omdat vaccinatie al te lang geleden is of nooit heeft plaatsgevonden.

### Productie

Voor de start van het Rijksvaccinatieprogramma was toediening van antitetanusserum een onderdeel van de behandeling. Het betrof daarbij dan de toediening van een serumpreparaat van dierlijke oorsprong. Met name wanneer in de loop van de tijd meermalen dit product werd toegediend ontstond echter de kans op overgevoeligheidsreacties. Het dierlijke antitetanusserum werd dan ook zo snel mogelijk vervangen door humaan antitetanusserum, dat werd verkregen van militairen die kort tevoren tegen tetanus waren ge(re)vaccineerd.

Op dit moment is het menselijk preparaat dat wordt gebruikt een immunoglobulineproduct dat met name het specifieke immunoglobuline G bevat. Het product wordt verkregen uit gepooled menselijk plasma van vrijwillige en onbetaalde donors met een hoog gehalte (een hoge titer) aan antistoffen tegen tetanus. Hun plasma moet tenminste honderd internationale eenheden per milliliter bevatten. Het in Nederland gebruikte pre-

---

paraat wordt geproduceerd door Sanquin (CLB) te Amsterdam. Per jaar worden tachtig- tot honderdduizend flacons afgeleverd (250IU/flacon).

## Veiligheid

Gedurende de laatste twintig jaar heeft het aspect veiligheid van bloed en bloedproducten veel aandacht gekregen. Dit blijkt ook uit de *safety*-rapportages die producenten regelmatig aan het Staatstoezicht op de Volksgezondheid moeten uitbrengen. In de periode 1984-1991 werden op 600 000 afgeleverde flacons geen meldingen van bijwerkingen gedaan. In de periode 1996-2001 werden op de 325 000 afgeleverde flacons twee gevallen van bijwerkingen gemeld (twee maal pijn op de injectieplaats, met eenmaal ook algemene malaise).

De standaard-bereidingsmethoden van intramusculair toe te dienen immunoglobulinepreparaten garanderen dat geen overdracht van virus kan plaatsvinden. Ook is tot op heden geen documentatie bekend – nationaal noch internationaal – van overdracht van prionen via bloed of bloedproducten. Ten aanzien van plasmaproducten is bewezen dat door de gevalideerde bereiding de concentratie van prionen wordt teruggebracht met een factor 10 tot de macht 12 (12 logs), terwijl 4 logs de eis is die van overheidswege gesteld wordt.

Bijwerkingen na toediening van immunoglobuline komen heel soms voor. Dit betreft dan bijna steeds reacties met pijn en gevoeligheid op de plaats van de intramusculaire injectie. Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn uiterst zeldzaam.

## Internationale protocollen

Voor toediening van het tetanus-immunoglobuline als onderdeel van de tetanusprofylaxe bij verwonding bestaan uiteenlopende richtlijnen. Door meerdere instanties is in de loop van de tijd een schema opgesteld voor de toediening van TIG bij personen bij wie de immunstatus tegen tetanus onvoldoende geacht wordt om van toediening van dit product af te kunnen zien. Algemeen gebruikelijk zijn een zogenaamd WHO-schema<sup>9</sup>, het advies van de Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP)<sup>10</sup>, het advies van de American Academy of Practices (AAP) en de richtlijn van de American Public Health Association<sup>11</sup>. Daarnaast heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) steeds een schema gehanteerd dat was afgestemd op het in Nederland meest gebruikte tetanusvaccin. Dat vaccin is afkomstig van dit instituut (nu: Nederlands Vaccin Instituut, of NVI) en opgenomen in het RVP.

Al deze protocollen betreffen niet alleen de toediening van immunoglobuline, maar ook de vaccinatie c.q. revaccinatie (boostervaccinatie) met tetanusvaccin. Ze bevatten

---

uiteenlopende richtlijnen voor het optimaal houden van de vaccinatioestand. Zo worden (a) perioden genoemd na de laatste vaccinatie tegen tetanus voordat een eenmalige revaccinatie is geïndiceerd en (b) perioden na de laatste vaccinatie voordat opnieuw een basisimmunisatie nodig is. Deze basisimmunisatie betekent voor volwassen twee maal een tetanusvaccinatie, met een tussenpose van een maand, en vervolgens na een half jaar een boostervaccinatie.

De genoemde protocollen verschillen niet alleen in de perioden die zij aanhouden waarna vaccinatie geboden is, maar ook als het gaat om het meewegen van het karakter van de verwonding bij de indicatiestelling voor de toediening van immunoglobuline. Het risico op besmetting met tetanussporen is namelijk niet alleen aanwezig bij wonden die duidelijk verontreinigd zijn. Zelfs zeer kleine wondjes die buitenshuis zijn opgedaan kunnen gevaarlijk zijn. Er zijn gevallen bekend van mensen die zich aan de doornen van rozen verwonden en een tetanusinfectie opliepen.

De commissie is dan ook van mening dat het aanbeveling verdient om de beslissing over toediening van immunoglobuline niet te binden aan de aard van de verwonding. Het blijkt dat traumachirurgen in bijzondere gevallen de aard van de wond wel laten meewegen voor wat betreft de dosis tetanus-immunoglobuline. Bij lang bestaande verwondingen en bij extreem hoog lichaamsgewicht (>100 kg) wordt door hen soms een grotere dosis TIG gegeven dan de standaarddosis (250 IU).

### Protocollen in Nederland

Om een indruk te krijgen van het protocolgebruik voor tetanusprohylaxe in de Nederlandse ziekenhuizen werd begin 2001 een inventarisatie gedaan door een tweetal studenten Biomedische Wetenschappen<sup>12</sup>. De Inspectie voor de Gezondheidszorg stuurde hiertoe eind 2000 een vragenlijst naar alle ziekenhuizen in Nederland. Hierin werd gevraagd naar de indicaties voor toepassing van tetanusprohylaxe, het gevoerde beleid rond tetanusprohylaxe, de aanwezigheid van een protocol en de evaluatie hiervan. Van de 112 verstuurdde vragenlijsten werden er 85 geretourneerd (76%).

Het merendeel van de ziekenhuizen hield zich of aan het WHO-schema of aan het RIVM-schema. Maar ongeveer eenderde van de ziekenhuizen hanteerde een eigen schema bij de tetanusprohylaxe. Zo bleek dat in de Nederlandse ziekenhuizen minimaal twintig verschillende protocollen voor tetanusprohylaxe na risicovolle verwonding in gebruik zijn. De auteurs van de inventarisatie komen in het slothoofdstuk van hun studie tot de aanbeveling om tot een eenduidig beleid te komen.

## Vaccinatietoestand

Of gebruik van tetanus-immunoglobuline noodzakelijk is, hangt af van de vaccinatietoestand van de verwonde persoon. Bij de wondbehandeling staat dan ook centraal hoe lang geleden de laatste vaccinatie tegen tetanus heeft plaatsgevonden. Al naar gelang van de lengte van deze periode is revaccinatie wel of niet geboden.

Voor de lengte van deze periode worden in de verschillende protocollen verschillende mogelijkheden gegeven: één jaar (RIVM), vijf jaar (WHO) of tien jaar (AAP). Volgens de ACIP is de termijn vijf jaar bij verdachte verwondingen en tien jaar bij niet-verdachte verwondingen.

De commissie oordeelt dat voor de periode waarbinnen na een volledige vaccinatie tegen tetanus geen revaccinatie nodig is de RIVM-richtlijn erg streng is. De internationaal gehanteerde periode hiervoor is korter: vijf jaar. Tussen 1990 en 1997 heeft het RIVM onderzoek gedaan naar de immunstatus voor difterie, tetanus en polio bij een heterogene groep personen. De resultaten uit dit beperkte onderzoek gaven geen onderbouwing voor het op dit moment zeer voorzichtige en internationaal gezien afwijkende Nederlandse beleid inzake revaccinatie tegen tetanus.

Ook voor het opnieuw toedienen van de basisimmunisatie (twee keer vaccineren met een tussenpoos van een maand, gevolgd door een booster zes maanden later) verschillen de protocollen in Nederland van die in het buitenland. De WHO hanteert een periode van tien jaar voor een nieuwe basisimmunisatie, terwijl het RIVM uitgaat van een termijn van vijftien jaar.

Soms wordt in de Verenigde Staten zelfs de suggestie gedaan dat volledige reïmmunisatie niet nodig is indien ooit de basisimmunisatie gegeven is. De basisimmunisatie houdt in voor zuigelingen 4 doses vaccin op de leeftijd van 3, 4, 5, 11 maanden, of voor oudere personen 3 doses vaccin volgens het schema 0, 1, 6 maanden. In de Verenigde Staten komt tetanus namelijk nauwelijks meer voor: per jaar worden minder dan zestig gevallen van tetanus gemeld, waarvan, over de jaren, 99% voorkomt bij onvolledig of niet-gevaccineerde personen.

In Nederland is sprake van een tenminste even hoge vaccinatiegraad als in Verenigde Staten. Als – zoals soms gesuggereerd wordt – reïmmunisatie niet nodig zou zijn na ooit ontvangen basisimmunisatie zou dit betekenen dat ook na een periode van tien, vijftien of twintig jaar een eenmalige revaccinatie bij verwonding voldoende kan zijn, met de kanttekening dat bij degenen van wie bekend is dat zij in het verleden minder dan drie keer geïmmuniseerd werden de basisimmunisatie voltooid moet worden. De commissie kent echter geen gegevens die een dergelijke suggestie kunnen onderbouwen.

## Voorwaarden voor immunisatie bij verschillende groepen mensen

Bij een beslissing over toediening van specifiek tetanus-immunoglobuline bij verwonding is altijd sprake van een van de volgende drie situaties: het is bekend dat iemand ooit volledig gevaccineerd is, er is het vermoeden dat iemand volledig gevaccineerd is, of het is bekend dat iemand onvolledig of niet gevaccineerd is. Hieronder worden voor elke situatie de afwegingen gegeven die daarin een rol moeten spelen.

- a *ooit volledig gevaccineerden*. Voorwaarde is dat documentatie over de vaccinatiestatus aanwezig is. Het RIVM-schema adviseert om als vijftien of meer jaren verstreken zijn sinds de laatste vaccinatie altijd TIG toe te dienen, onafhankelijk van de aard van de wond. De serologische bevindingen van De Melker rechtvaardigen de opvatting dat deze periode van vijftien jaar kan worden verlengd<sup>8</sup>. Volgens de WHO en volgens de Amerikaanse richtlijnen is toediening van TIG nooit geïndiceerd bij personen van wie bekend is dat zij drie of meer keer tegen tetanus zijn gevaccineerd. Gegeven de serologische bevindingen in Nederland en de richtlijnen in de VS wordt soms gesteld dat ook in Nederland kan worden afgezien van de toediening bij personen van wie met zekerheid bekend is dat zij ooit de basisimmunisatie tegen tetanus ontvangen hebben. De vraag is echter hoe groot het risico is dat men dan loopt. In een doelmatigheidsanalyse in bijlage B wordt hierop nader ingegaan.
- b *vermoedelijk volledig gevaccineerde personen*. Het betreft hier personen waarvan de documentatie omtrent de vaccinatiestatus niet (meer) aanwezig is, maar voor wie het zeer aannemelijk is zij hebben deelgenomen aan het RVP, aangezien niet specifiek bekend is dat om religieuze of andere levensbeschouwelijke redenen bewust van vaccinatie is afgezien. In de doelmatigheidsanalyse in bijlage B wordt deze groep nader gezien.
- c *bekend-onvolledig gevaccineerde personen en niet-gevaccineerde personen* (waaronder ook personen vallen bij wie vermoed wordt dat niet aan (alle) oproepen van het RVP gehoor is gegeven, omdat zij afkomstig zijn uit een milieu van religieuze of gewetensbezwaarden). Bij deze personen dient als onderdeel van de wondbehandeling altijd TIG gegeven te worden, onafhankelijk van de aard van de wond. Vervolgens dient een primaire immunisatie met vaccin gestart te worden (2+1 doses). Omdat de gebrekkige staat van de vaccinatie tegen tetanus hier gedocumenteerd en dus bekend is, kan de voltooiing van de immunisatie hierop afgestemd worden en kan afhankelijk daarvan mogelijk afgezien worden van toediening van TIG.

Bij HIV-geïnfecteerden met een slechte immuunrespons na vaccinatie of andere immuniteitsgecompromitteerden dient altijd TIG gegeven te worden bij verwonding, onafhankelijk van de aard van de verwonding. Vanzelfsprekend dient extra zorg gegeven te

worden aan de vaccinatiegraad van deze personen, aangezien bij sterke immunodeficiëntie door vaccinatie slechts een zeer beperkte immuniteit wordt opgebouwd.

De drie groepen die hier zijn onderscheiden vragen dus elk hun eigen handelwijze. In de praktijk van alle dag is echter niet altijd (meteen) duidelijk tot welke groep een patiënt behoort. De vaccinatiestatus is onbekend. In het merendeel van de praktijkgevallen (bijvoorbeeld bij traumagevallen) behoren personen dan ook tot categorie b. Voor deze categorie is het nodig om de beslissing hoe te behandelen te laten afhangen van de meest waarschijnlijke immuunstatus van de verwonde persoon. In bijlage B wordt voor deze categorie een doelmatigheidsanalyse gegeven.

---

## Doelmatige immunisatie bij verwonding

---

Nu de noodzakelijke toediening van TIG is vastgesteld voor verschillende groepen, is de volgende stap een kosten-batenafweging. De werkzaamheid (*efficacy*) is bewezen: de toediening van TIG na verwonding sluit de kans op het optreden van tetanus uit. Maar is toediening ook doelmatig, dat wil zeggen: kosteneffectief?

De commissie constateert op grond van gegevens van Sanquin – voorheen het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) – dat aan de toediening van tetanusimmunoglobuline slechts zeer geringe medische risico's verbonden zijn (in de orde van twee gevallen van geringe bijwerkingen per tien jaar voor heel Nederland). Behalve geringe risico's zijn er twee andere nadelen: a) er moet een extra prik gegeven worden als onderdeel van de wondbehandeling en b) aan het produceren en toedienen van het preparaat zijn kosten verbonden.

De noodzaak van immunisatie wordt bepaald door het aantal keren dat tetanus zou optreden in de situatie waarin van toediening van immunoglobuline wordt afgezien. Tetanus is een ernstige ziekte, met een sterfterisico van circa 10%. Passieve immunisatie met tetanusimmunoglobuline kan voor sommige personen levensreddend zijn. Echter, voor veel personen zal TIG een onnodige injectie betekenen, waarmee naast enig ongemak ook kosten gemoeid zijn. Hoewel de medische risico's verwaarloosbaar zijn, zal er daarom toch een redelijke bovengrens gesteld moeten worden aan het aantal keren dat TIG gegeven wordt ter voorkoming van één geval van tetanus of één overlijden door tetanus. Als meer dan een miljoen injecties TIG gegeven worden om één ziektegeval te voorkomen is het alleszins redelijk hiervan af te zien.

---

De commissie meent dat door deze benadering een medisch-verantwoorde basis wordt gegeven voor een restrictief beleid voor toediening. Bijlage B geeft gedetailleerd inzicht in de doelmatigheid van toediening op grond van statistische kansberekeningen.

De beslissing om bij verwonding passief te immuniseren vloeit dan ook voort uit deze kosteneffectiviteitsanalyse. De bevindingen van deze analyse als basis nemend voor de te nemen beslissingen betekent dit dat toediening van TIG bij gevaccineerde personen alleen geïndiceerd is bij mannen die vóór 1936 geboren zijn en bij vrouwen die vóór 1950 geboren zijn. (Om pragmatische redenen zou ook gekozen kunnen worden voor alle personen geboren voor 1950, ongeacht geslacht.) Bij bekend niet-gevaccineerde en onvolledig gevaccineerde personen blijft toediening uiteraard geïndiceerd. Dit geldt ook HIV-geïnfecteerden met een slechte immunrespons na vaccinatie en andere immuungecompromitteerden.

Op basis van het in de bijlage beredeneerde stringente beleid voor de toediening van TIG stelt de commissie dat in een aantal gevallen waarin in het verleden wel immunoglobuline gegeven zou zijn, hiervan kan worden afgezien, zonder dat dit leidt tot kwaliteitsverlies in het medisch handelen. Toedienen van TIG heeft in die situaties namelijk vrijwel zeker geen meerwaarde.

## Conclusies en aanbevelingen

---

De commissie adviseert om bij verwonding de volgende richtlijnen te hanteren voor het toedienen van tetanus-immunoglobuline en voor vaccinatie tegen tetanus.

- 1 Bij bekend niet-gevaccineerde personen dient altijd TIG gegeven te worden, gelijktijdig met de eerste dosis tetanusvaccin. De actieve immunisatie tegen tetanus dient daarna te worden afgemaakt door een tweede dosis na één maand en een derde dosis zes maanden na de tweede dosis. HIV-geïnfecteerden met een slechte immunerespons na vaccinatie en andere immuungecompromitteerden moeten beschouwd worden als bekend niet-gevaccineerde personen.
- 2 Bij personen met een bekende onvolledige vaccinatiestatus dient tetanus-immunoglobuline gegeven te worden samen met een dosis tetanusvaccin. De actieve immunisatie dient daarna te worden afgerond door een tweede dosis vaccin na één maand en een derde dosis zes maanden na de tweede dosis. Voor jonge kinderen gelden de RVP-richtlijnen voor het voltooien van de basisimmunisatie<sup>13</sup>.
- 3 Bij personen die vermoedelijk gevaccineerd zijn dient aan mannen alleen TIG gegeven te worden als de persoon geboren is vóór 1936. Bij vrouwen dient alleen TIG gegeven te worden als de persoon geboren is vóór 1950. Aan vermoedelijk gevaccineerde personen van 20 jaar of ouder dient altijd één dosis tetanusvaccin toegediend te worden.
- 4 Bij personen die volledig gevaccineerd zijn conform het reguliere RVP en bij wie er documentatie beschikbaar is om dit gegeven te ondersteunen, wordt bij verwonding geen TIG gegeven. Wel dient een dosis tetanusvaccin gegeven te worden als de laat-

ste vaccindosis langer dan tien jaar geleden werd gegeven. Deze laatste vaccindosis kan of de laatste reguliere tetanusdosis zijn volgens het RVP (op de leeftijd van 9 jaar), of de laatste dosis van de vaccinatie met het schema 0, 1 en 6 maanden, of een revaccinatie/boosterdosis na een eerdere, volledige actieve immunisatie. De commissie ziet op dit moment geen redenen om bij personen die ooit tegen tetanus gevaccineerd werden bij verwonding opnieuw een primaire immunisatieserie te starten.

In bijna alle gevallen zal het mogelijk zijn de patiënt in een van deze categorieën in te delen dan wel de meest waarschijnlijke immuunstatus te bepalen ter indeling in een categorie.

De commissie beveelt tenslotte aan dat onderzoek wordt verricht om de termijn voor revaccinatie na verwonding bij reeds eerder gevaccineerde personen (hierboven gesteld op tien jaar) nader te kunnen onderbouwen of eventueel bij te stellen. Dit houdt in dat onderzoek wordt uitgevoerd bij volwassen personen met een gedocumenteerde vaccinatiestatus bij wie de laatste vaccinatie tien jaar of langer geleden heeft plaatsgevonden. Uit analyse van de pre- en post-vaccinatietiters kan dan blijken of de termijn van tien jaar bijstelling behoeft.

---

## Literatuurlijst

---

- 1 Gezondheidsraad; Programmatische vaccinatie van volwassenen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/04.
  - 2 Hof S van de, Conyn-van Spaendonck MAE, Melker de HE. The effects of vaccination. Incidence of the target diseases; Bilthoven RIVM 1998; Rapport nr 213676008.
  - 3 Ramon G, Zoeller C. L'anatoxine tetanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tetanos; Ann Inn Pasteur 1927; 41; 808-25.
  - 4 Geneeskundige Hoofdinspectie. Immunisatie tegen infectieziekten bij kinderen. Den Haag: Geneeskundige Hoofdinspectie; 1951.
  - 5 Geneeskundige Hoofdinspectie. Jaarverslag 1961. Den Haag: Geneeskundige Hoofdinspectie.
  - 6 Geneeskundige Hoofdinspectie. Jaarverslag 1962. Den Haag: Geneeskundige Hoofdinspectie.
  - 7 Veer M van der, Noorle-Jansen LM van, Nagel J ea. Antistofpatronen in een doorsnede van de Nederlandse bevolking. Bilthoven: RIVM; 1993; Rapport nr 927901007.
  - 8 Melker HE de, Hof S van den, Berbers GAM ea. A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. Vaccine 2000; 18: 100-8.
  - 9 Galazka AM. Tetanus: the immunological basis for immunization: series module 3. Geneva: WHO; 1993.
  - 10 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta: CDC; 2000.
  - 11 Benenson AS. Control of communicable disease manual: report. Washington: American Public Health Association; 1995.
  - 12 Slottje P, Leeuwen Y van. Toepassing van passieve immunisatie bij tetanus: protocolgebruik voor tetanusprofylaxe in Nederland. Nijmegen; 2001.
  - 13 Burgmeijer RJF, Bolscher DJA. Vaccinaties bij kinderen. Asen: van Gorcum; 2002.
-

- 14 Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M ea. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med.* 1995; 332: 761-6.

- 
- A De commissie
- 
- B Doelmatigheidsanalyse van TIG-toediening

---

## **Bijlagen**

---

## De commissie

- 
- prof. dr JA Knottnerus, *voorzitter*  
Gezondheidsraad, Den Haag
  - dr WJHM van den Bosch  
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr EHJHM Claassen  
hoogleraar cellulaire immunologie; Erasmus MC, Rotterdam
  - dr MAE Conyn- van Spaendonck, hoofd afdeling epidemiologie infectieziekten,  
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
  - dr RA Coutinho  
hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Universiteit van  
Amsterdam
  - dr J Desmyter  
emeritus hoogleraar virologie; Universiteit Leuven (België)
  - dr JAA Hoogkamp-Korstanje  
hoogleraar medische microbiologie; Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr J Huisman  
emeritus hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Rotterdam
  - dr JWM van der Meer  
hoogleraar interne geneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr HJ Neijens  
hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus MC, Rotterdam
-

- dr J van der Noordaa  
emeritus hoogleraar virologie; Weesp
- dr ADME Osterhaus  
hoogleraar virologie; Erasmus MC, Rotterdam
- JI Paardekooper  
hygiënist; Den Haag
- dr EJ Ruitenbergh  
hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht
- dr HA Verbrugh  
hoogleraar medische microbiologie; Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr M de Visser  
vice-voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
- JK van Wijngaarden, *adviseur*  
arts, Inspectie voor de Gezondheidszorg; Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport, Den Haag
- drs J Sekhuis, *secretaris*  
arts, Gezondheidsraad, Den Haag

Bij de beraadslagingen over het voorliggend onderwerp werd de commissie bijgestaan door de hierna volgende deskundigen.

- A Ambler-Huiskes, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
- dr RJF Burgmeijer, afd veldonderzoek, Vaccins, RIVM, Bilthoven
- dr HE de Melker, Centrum Infectieziekten Epidemiologie, RIVM, Bilthoven
- dr EW Steyerberg, afd maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam
- dr PFW Strengers, Sanquin CLB, Amsterdam
- prof. dr PAM Vierhout, chirurg, universiteit van Twente, Enschede

Secretariële en administratieve ondersteuning: TME Smith

Opmaak: M Javanmardi en J van Kan

---

## Doelmatigheidsanalyse van TIG-toediening

---

In hoofdstuk 5 is aangegeven dat de meest voorkomende situatie waarin TIG-toediening overwogen moet worden die is van een persoon die vermoedelijk gevaccineerd is zonder dat daarover schriftelijke gegevens aanwezig zijn. Wanneer deze groep van vermoedelijk volledig gevaccineerden geen TIG krijgt toegediend is de kans op tetanus  $p \times q$ , waarbij  $p$  de kans is dat de betrokkene onvolledig gevaccineerd is tegen tetanus, en  $q$  de kans is dat na een verwonding tetanus ontstaat bij iemand die niet beschermd is tegen de infectie. De vaccinatiegraad in Nederland is hoog. Op basis van de registraties mag aangenomen worden dat tenminste 97% van de zuigelingen de basisimmunisatie ontvangt (tenminste 3 injecties). Dit is zeker het geval vanaf geboortecohort 1975.

Deskundigen De Melker en Steyerberg (zie commissiesamenstelling) hebben de commissie een nadere uitwerking gegeven van de hier geformuleerde kansen. De tekst van deze bijdrage wordt hieronder weergegeven.

---

### De kans $q$ : tetanus na een verwonding

Er is getracht om primair op grond van Nederlandse gegevens een schatting te doen voor de kans ( $q$ ) dat na een verwonding tetanus ontstaat bij iemand die niet is beschermd. Aanvullende Amerikaanse data zijn verkregen via de Centers for Disease Control. Op grond van deze gegevens wordt aangenomen dat de kans  $q$  ligt tussen 0,46 per miljoen en 1,9 per miljoen.

---

---

## Nederlandse data

In de periode 1984-1996 werden 30 tetanuspatiënten geboren voor 1945 gemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg<sup>2</sup>. Gezien de ernst van de ziekte en de lage incidentie is het aannemelijk dat er nauwelijks sprake is van onderrapportage.

Met behulp van de volgende aannames en gegevens werd een schatting gemaakt van de kans dat na een verwonding tetanus onstaat:

- Elke persoon heeft gemiddeld één verwonding per jaar waarbij tetanus besmetting mogelijk is.
- Het reguliere vaccinatieprogramma is gestart in 1952 waarbij aan alle personen geboren vanaf 1945 tetanusvaccinatie is aangeboden. Daarom wordt aangenomen dat de populatie 'at risk' onder personen geboren voor 1945 in de periode 1984-1996 *maximaal* bestaat uit alle personen geboren voor 1945 die volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek in leven zijn in de periode 1984-1996. Hierbij wordt aangenomen dat personen geboren voor 1945 allemaal onbeschermd zouden zijn. In 1984 waren er 5,7 miljoen personen *at risk*. Dit aantal loopt af naar 4,2 miljoen in 1996. Het totaal aantal persoonsjaren *at risk* is in de periode 1984-1996 64,7 miljoen. De schatting van het risico op tetanus na een verwonding is dan  $30 / 64.7$  miljoen = 0,46 per miljoen. Aangezien er onder personen geboren voor 1945 wel degelijk bescherming kan zijn<sup>8</sup> (Pienter-project), geeft dit een *ondergrens* voor de kans  $q$ .
- De *minimale* populatie *at risk* onder personen geboren voor 1945 bestaat uit 64,7 miljoen vermenigvuldigd met het *maximale* percentage personen dat beschermd is tegen tetanus zoals gemeten in het Pienter-project onder mannen (75%). Dan zou het risico op tetanus na een verwonding  $30 / 16.2$  miljoen = 1,9 per miljoen bedragen. Deze schatting kan als *bovengrens* gezien worden, aangezien hierbij gebruik is gemaakt van de hoogste schatting voor immuniteit (Pienter-project 1995-1996).
- Merk op dat zowel de boven- als ondergrens overschattingen zijn indien personen gemiddeld meer dan één verwonding per jaar oplopen met mogelijk risico op tetanus, en onderschattingen indien personen gemiddeld minder dan één verwonding per jaar oplopen.

---

## Amerikaanse data

Op basis van de NHANES III serosurvey data uit de jaren 1988-1993 is bekend dat adequate immuniteit bij Amerikanen ouder dan 70 jaar circa 30% bedraagt, en bij Amerikanen ouder dan 65 jaar circa 35-40%<sup>14</sup>. Onder aanname van gemiddeld één verwonding

---

per jaar wordt het risico van tetanus na een verwonding geschat op circa 0.7 per miljoen en bij gemiddeld 0.8 verwonding per jaar op 0.9 per miljoen (personal communication: Dr Roper and Dr Plotkin, Centers for Disease Control, USA). Deze schatting valt binnen de *range* die berekend werd op basis van de Nederlandse gegevens.

---

### **De kans p: onvolledig gevaccineerd**

Op basis van het Pienter-project (1995-1996) worden schattingen van p gegeven voor ooit volledig gevaccineerden en voor vermoedelijk gevaccineerden. Hierbij kan als ondergrens gelden het percentage personen met antistofniveau van minder dan 0.01 IU/ml (onbeschermd) en als bovengrens gelden het percentage personen met antistofniveau van minder dan 0.1 IU/ml. Een antistofniveau hoger dan 0.01 IU/ml of hoger dan 0.1 IU/ml wordt in het algemeen gezien als parameter voor langdurige immuniteit.

---

### **Ooit volledig gevaccineerden**

Als ‘ooit volledig gevaccineerden’ werden in het Pienter-project gedefinieerd personen uit de landelijke steekproef in de leeftijd van 10-34 jaar die gedocumenteerd bewijs hadden van zes tetanusvaccinaties conform het reguliere vaccinatieprogramma en die geen revaccinaties hadden gerapporteerd<sup>8</sup>. Onder deze personen (n=635) werd bij één (0.09%) individu (15-19 jaar) een antistofniveau van minder dan 0.01 IU/ml waargenomen. Bij 3,2% werd een antistofniveau van 0.01 tot 0.1 IU/ml gezien. Dit percentage varieerde binnen de leeftijdsgroepen van 0,4% (10-14 jarigen) tot 5,1% (20-24 jarigen).

Als deze data longitudinaal worden geïnterpreteerd betekent dit dat als *minimum schatting* van p 0.5% kan worden gebruikt voor de periode 0 t/m 14 jaar, en 1% voor de periode 15 tot 25 jaar na volledige vaccinatie. Als maximumschatting kan een p van 5% gebruikt worden voor de periode 0 t/m 14 jaar en 7% voor de periode 15 tot 25 jaar na volledige vaccinatie.

Voor perioden langer dan 25 jaar zijn geen observaties gedaan. Onder de aanname van een vergelijkbare afname als in de eerste jaren is de kans tot vele jaren na vaccinatie zeer klein. Het (hyperbolische) model zoals beschreven in Mel00 voorspelt een geometrisch gemiddelde titer die toeneemt tot 0.22 IU/ml op 90-jarige leeftijd. De gemiddelde kans op een antistofniveau onder 0.01 IU./ml is minder dan 0.1% en de gemiddelde kans op een antistofniveau onder 0.1 IU/ml minder dan 19% op de leeftijd van 90 jaar. De *minimum schatting* van p bedraagt daarom nog steeds 1% voor de periode van meer dan 25 jaar na vaccinatie, maar maximum schattingen lopen op van 11% tot 19% (Tabel 1).

*Tabel 1* Kans p op onvolledige bescherming bij ooit volledig gevaccineerden volgens data van het Pienter-project.

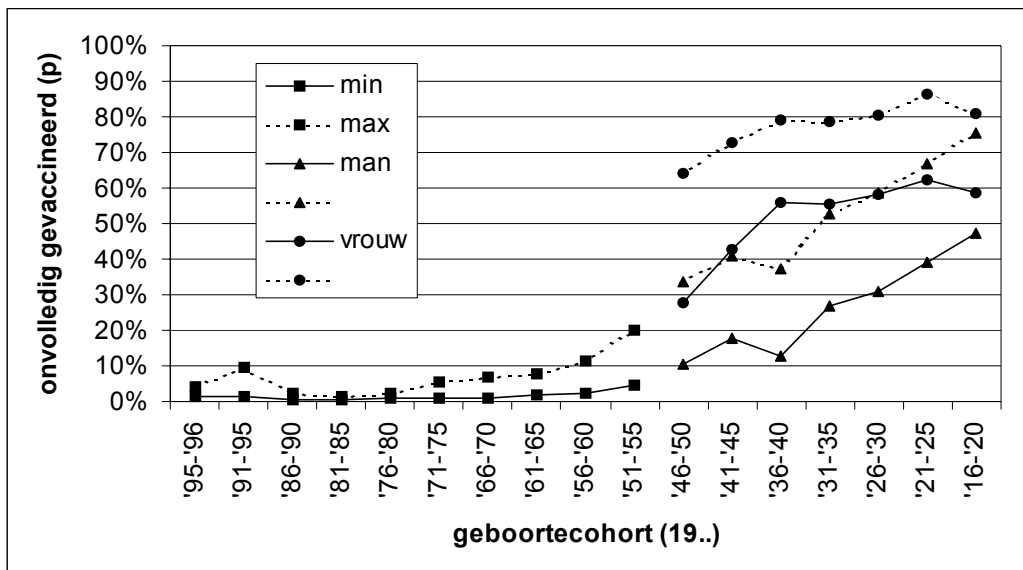
tijd sinds vaccinatie	min	max
0-14 jaar	0.5%	5%
15-25 jaar	1%	7%
25-35 jaar	1%	11%
35-45 jaar	1%	13%
45-55 jaar	1%	15%
55-65 jaar	1%	17%
65-75 jaar	1%	18%
75-85 jaar	1%	19%

---

### **Vermoedelijk gevaccineerd**

Bij vermoedelijk gevaccineerden gaat het om deelnemers aan het Pienter-project (1995-1996) uit de landelijke steekproef (algemene bevolking), ongeacht deelname aan het Rijksvaccinatieprogramma. Schatting van minimum en maximum van p zijn dan afhankelijk van leeftijd en geboortecohort, hoewel deze twee aspecten formeel niet te scheiden zijn in dit cross-sectionele onderzoek.

Met uitzondering van jonge leeftijd (RVP nog niet geheel afgerond) is het voor personen geboren na 1955 zeer waarschijnlijk dat ze beschermd zijn (zie figuur 1). Op grond van bovengenoemde criteria (antistofniveau van minder dan 0.01 IU/ml of minder dan 0.1 IU/ml) is de minimum waarde voor p 2,5% en de maximum waarde van p 12%. Deze schattingen zijn redelijk in overeenstemming met de voorspellingen uit het model voor ooit volledig gevaccineerden (tabel 1). Voor cohorten geboren voor 1950 neemt de waarde van p toe en is deze sterk afhankelijk van het geslacht, dat wil zeggen voor mannen gunstiger dan voor vrouwen. Voor vrouwen loopt de minimum waarde van p op tot circa 65% en de maximum waarde tot circa 90%. Voor mannen lopen deze waarden op tot circa 50% en 80% (zie figuur 1).



Figuur 1 Kans p op onvolledige bescherming bij vermoedelijk gevaccineerden volgens data van het Pienter-project naar geboortecohort (1916 t/m 1996).

## Gerapporteerde deelname aan het RVP en vaccinatie tegen tetanus

Tijdens de beraadslagingen kwam de vraag op welk anamnestic gegeven een betrouwbare inschatting mogelijk maakt van de kans dat een individu beschermd is tegen tetanus.

Uit bovenbeschreven resultaten uit het Pienter-project blijkt dat de verwachte bescherming tegen tetanus sterk afhankelijk is van leeftijds/geboortecohort en voor personen die geboren zijn voor 1950 ook van het geslacht (figuur 1).

In het Pienter-project is ook navraag gedaan naar deelname aan het RVP ('Heeft u als kind deelgenomen aan het toen gangbare vaccinatieprogramma?') voor personen geboren na 1955 en is gevraagd of personen in militaire dienst zijn geweest en wanneer personen voor het laatst zijn gevaccineerd tegen tetanus in verband met een verwonding.

### 'Wel deelgenomen'

Personen die rapporteren deelgenomen te hebben aan het vaccinatieprogramma zijn vrijwel altijd beschermd (antistofniveau >0.01 IU/ml). Het percentage personen onder hen dat niet beschermd is loopt op met de leeftijd: <1,5% voor personen jonger dan 40 jaar, <3,5% voor personen van 40-44 jaar, en <20% voor 45-54 jarigen.

### 'Niet deelgenomen'

Van personen die rapporteren niet deelgenomen te hebben aan het vaccinatieprogramma of dit niet te weten is over het algemeen een hoger percentage onbeschermd. Voor personen jonger dan 30 jaar bedraagt dit percentage (vooral voor jonge leeftijd lager) minder dan 12%, maar dit loopt op met de leeftijd tot zo'n 33%.

### 'Militaire dienst'

Voor personen die in militaire dienst zijn geweest is het percentage dat is beschermd hoger dan voor personen die niet in militaire dienst zijn geweest. Wederom neemt echter het percentage beschermden af met toenemende leeftijd, ook bij gerapporteerde deelname aan militaire dienst (van <5% bij < 59 jarigen , < 15% bij < 69 jarigen tot 65% bij 75-79 jarigen).

### Conclusie

De vragen naar deelname aan het RVP en militaire dienst zijn niet geheel betrouwbaar voor de vaccinatiestatus. Wel is er een duidelijke correlatie met een bevestigend/niet bevestigend antwoord op (een van) deze vragen en de bescherming tegen tetanus.

Een betere benadering lijkt om uit te gaan van geboortecohort en geslacht, en alleen indien zeker *niet* deelgenomen is aan het RVP uit te gaan van  $p=100\%$ .

---

## Kosten-effectiviteitsberekeningen

### Kans op tetanus

De kans op tetanus wordt berekend als  $p \cdot q$ , dat wil zeggen de kans op onvolledig gevaccineerd zijn maal de kans op tetanus bij een verwonding indien onbeschermd. Op basis van bovenbeschreven minimum en maximum schattingen kan een bereik voor  $p \cdot q$  eenvoudig berekend worden. De kans op tetanus wordt geschat op maximaal 2.0 per miljoen, namelijk voor een zeker onvolledig gevaccineerd persoon ( $p=100\%$ ). De kans is minimaal 2.3 per miljard, namelijk voor een zeker volledig gevaccineerde persoon ( $p=0.5\%$ , 0-14 jaar geleden) met de laagste schatting voor tetanus na verwonding ( $q=0.00000046$ ).

### Passieve immunisatie

Passieve immunisatie met tetanus-immunoglobuline (TIG) is een veelgebruikte prophylactische maatregel bij verdenking op mogelijk tetanusrisico. We nemen aan dat TIG de kans op tetanus tot 0% reduceert (100% effectiviteit).

## Balans tussen consequenties van tetanus en TIG-toediening

Tetanus is een ernstige ziekte, met een sterfterisico van circa 10%. Passieve immunisatie met tetanus-immunoglobuline (TIG) kan voor sommige personen levensreddend zijn. Echter, voor veel personen zal TIG een onnodige injectie betekenen, met ongemak zoals pijn en stijfheid op de plek van toediening. Ook zijn er kosten gemoeid met een TIG-injectie (immunoglobulinen, materiaalverbruik, tijdskosten, geschat op 20 EURO per toediening). Hoewel de medische risico's verwaarloosbaar zijn, zal er daarom toch een redelijke bovengrens gesteld moeten worden aan het aantal TIG-injecties per voorkomen tetanusgeval of sterfte aan tetanus. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven op basis van de eerder besproken minimum en maximum schattingen. Als centrale uitkomstmaat gebruiken we het aantal TIG-toedieningen per voorkomen tetanus gevallen ('Number needed to treat', NNT). Daarnaast berekenden we het aantal TIG-toedieningen per voorkomen sterfgeval door tetanus en de kosten per voorkomen sterfgeval door tetanus. Bij de kostenberekening werden kosten ten gevolge van tetanusinfectie buiten beschouwing gelaten, aangezien deze hierbij te verwaarlozen waren.

### NNT bij volledig gevaccineerden

Het blijkt dat voor personen waarbij de vaccinatie minder dan 15 jaar geleden is, het aantal TIG-injecties per voorkomen tetanusinfectie tussen de 11 ( $1,1E+7$ ) en 430 miljoen ( $4,3E+8$ ) ligt ( $E+8$  is  $10$  tot de macht  $8$ ). Dit hoge aantal hangt direct samen met de extreem lage kans op tetanus ( $p^*q$ : 2,3 à 95 casussen per miljard personen). Bij een periode na vaccinatie tussen 15 en 25 jaar is de schatting 7,5 miljoen à 220 miljoen TIG-toedieningen per voorkomen tetanusinfectie, aflopend tot circa 3 miljoen à 220 miljoen bij een periode van meer dan 55 jaar sinds vaccinatie. Het aantal TIG-injecties per voorkomen overlijden na tetanusinfectie is steeds 10 keer hoger door de aanname van 10% mortaliteit. De kosten per gewonnen leven zijn minimaal 550 miljoen EURO ( $5,5E+08$ ) voor een persoon voor wie de vaccinatie 75 à 85 jaar geleden is.

Op basis van deze berekeningen lijkt het niet redelijk om TIG te indiceren bij personen die ooit volledig gevaccineerd worden. Merk op dat dit conform het vigerende beleid in de USA is.

### NNT bij vermoedelijk volledig gevaccineerden

Voor de geboortecohorten vanaf 1950 is de kans  $p$  op ongevaccineerd zijn kleiner dan 20%. De kans op tetanus is daarom erg laag ( $p^*q$ : circa 1 per 3 miljoen à 1 per 500 miljoen). Het aantal TIG-injecties per voorkomen tetanusinfectie ligt tussen de circa 3 miljoen en 500 miljoen ( $2,7E+6$  à  $5,4E+8$ ).

Voor mannen geboren tussen 1936 en 1950 ligt de NNT tussen circa 1 miljoen en 20 miljoen. Voor mannen uit eerdere cohorten, en vrouwen geboren vóór 1950 liggen de aantallen te geven TIG-injecties tussen circa 650.000 en 20 miljoen per voorkomen tetanusinfectie.

Het aantal TIG-injecties per voorkomen overlijden na tetanusinfectie is steeds 10 keer hoger door de aanname van 10% mortaliteit. De kosten per gewonnen leven bedragen minimaal 100 miljoen EURO (1E+08) voor een persoon geboren voor 1925 en minimaal 300 miljoen EURO (3E+08) voor mannen geboren tussen 1936 en 1950.

Op basis van deze berekeningen lijkt het niet redelijk om TIG te indiceren voor personen geboren na 1950. Wel zou overwogen kunnen worden TIG te indiceren voor mannen geboren vóór 1936, en vrouwen geboren vóór 1950. Om pragmatische redenen zou ook gekozen kunnen worden voor alle personen geboren voor 1950, ongeacht geslacht.

### Overige overwegingen

De aantallen te geven TIG-injecties per voorkomen geval van tetanus zijn volgens bovenstaande berekeningen astronomisch. Er worden volgens de nu beschikbare gegevens veel injecties gegevens voor een zeer laag risico.

Een verdere motivatie voor de voorgestelde beperking van het aantal TIG-injecties kan volgen uit schattingen voor de kosten per gewonnen levensjaar, waarbij levensverwachting gebaseerd wordt op CBS-gegevens. In een dergelijke berekening liggen de kosten per gewonnen levensjaar in de orde van 10 à 100 miljoen Euro per gewonnen levensjaar voor vermoedelijk gevaccineerden geboren voor 1950. Deze kosteneffectiviteitsschattingen liggen aanzienlijk boven schattigen die voor andere medische interventies redelijk worden geacht. Met deze berekeningen wordt een terughoudend beleid met betrekking tot TIG ondersteund.

Tenslotte blijkt uit de risicoschattingen dat er weinig verschil is tussen de groep *volledig gevaccineerden* en *vermoedelijk volledig gevaccineerden* geboren na 1950. Door het succes van het RVP geldt voor beide groepen dat de kans p op onvolledig gevaccineerd zijn <20% bedraagt, en dat de kosteneffectiviteit van TIG-toediening zeer ongunstig is. Om één geval van tetanus te voorkomen worden miljoenen personen onnodig belast met een TIG-injectie en worden miljoenen Euros gespendeerd.

Tabel 2 Schattingen van de 'Number needed to treat' (NNT) per voorkomen tetanus en per voorkomen overlijden door tetanus, en van de kosten per gewonnen leven. Volledig gevaccineerden en vermoedelijk volledig gevaccineerden worden onderscheiden, met subgroepen zoals in de tekst besproken.

Groep	Cohort	Tijd sinds vaccinatie	p		q		p q		NNT/tetanus		NNT/overlijden		Kosten/gewonnen leven	
			min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
Volledig gevaccineerden	0-14 jaar	0,5%	5%	4,6E-07	1,9E-06	2,3E-09	9,5E-08	4,3E+08	1,1E+07	4,3E+09	1,1E+08	2,1E+09	8,7E+10	
	15-25 jaar	1,0%	7%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	1,3E-07	2,2E+08	7,5E+06	2,2E+09	7,5E+07	1,5E+09	4,3E+10	
	25-35 jaar	1,0%	11%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	2,1E-07	2,2E+08	4,8E+06	2,2E+09	4,8E+07	9,6E+08	4,3E+10	
	35-45 jaar	1,0%	13%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	2,5E-07	2,2E+08	4,0E+06	2,2E+09	4,0E+07	8,1E+08	4,3E+10	
	45-55 jaar	1,0%	15%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	2,9E-07	2,2E+08	3,5E+06	2,2E+09	3,5E+07	7,0E+08	4,3E+10	
	55-65 jaar	1,0%	17%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	3,2E-07	2,2E+08	3,1E+06	2,2E+09	3,1E+07	6,2E+08	4,3E+10	
	65-75 jaar	1,0%	18%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	3,4E-07	2,2E+08	2,9E+06	2,2E+09	2,9E+07	5,8E+08	4,3E+10	
	75-85 jaar	1,0%	19%	4,6E-07	1,9E-06	4,6E-09	3,6E-07	2,2E+08	2,8E+06	2,2E+09	2,8E+07	5,5E+08	4,3E+10	
Vermoedelijk volledig gevaccineerden	1995-96	0 jaar	1,3%	4,0%	4,6E-07	1,9E-06	6,0E-09	7,5E-08	1,7E+08	1,3E+07	1,7E+09	1,3E+08	2,7E+09	3,3E+10
	1991-95	1-4 jaar	1,2%	9,4%	4,6E-07	1,9E-06	5,5E-09	1,8E-07	1,8E+08	5,6E+06	1,8E+09	5,6E+07	1,1E+09	3,6E+10
	1986-90	5-9 jaar	0,5%	2,2%	4,6E-07	1,9E-06	2,3E-09	4,2E-08	4,3E+08	2,4E+07	4,3E+09	2,4E+08	4,8E+09	8,7E+10
	1981-85	10-14 jaar	0,4%	1,2%	4,6E-07	1,9E-06	1,8E-09	2,3E-08	5,4E+08	4,4E+07	5,4E+09	4,4E+08	8,8E+09	1,1E+11
	1976-80	15-19 jaar	0,7%	2,2%	4,6E-07	1,9E-06	3,2E-09	4,2E-08	3,1E+08	2,4E+07	3,1E+09	2,4E+08	4,8E+09	6,2E+10
	1971-75	20-24 jaar	0,8%	5,4%	4,6E-07	1,9E-06	3,7E-09	1,0E-07	2,7E+08	9,7E+06	2,7E+09	9,7E+07	1,9E+09	5,4E+10
	1966-70	25-29 jaar	0,9%	6,9%	4,6E-07	1,9E-06	4,1E-09	1,3E-07	2,4E+08	7,6E+06	2,4E+09	7,6E+07	1,5E+09	4,8E+10
	1961-65	30-34 jaar	1,8%	7,9%	4,6E-07	1,9E-06	8,3E-09	1,5E-07	1,2E+08	6,7E+06	1,2E+09	6,7E+07	1,3E+09	2,4E+10
	1956-60	35-39 jaar	2,4%	11,5%	4,6E-07	1,9E-06	1,1E-08	2,2E-07	9,1E+07	4,6E+06	9,1E+08	4,6E+07	9,2E+08	1,8E+10
	1951-55	40-44 jaar	4,5%	19,8%	4,6E-07	1,9E-06	2,1E-08	3,8E-07	4,8E+07	2,7E+06	4,8E+08	2,7E+07	5,3E+08	9,7E+09
man	1946-50	45-49 jaar	10,4%	33,7%	4,6E-07	1,9E-06	4,8E-08	6,4E-07	2,1E+07	1,6E+06	2,1E+08	1,6E+07	3,1E+08	4,2E+09
vrouw	1946-50	45-49 jaar	27,6%	64,1%	4,6E-07	1,9E-06	8,2E-08	7,8E-07	1,2E+07	1,3E+06	1,2E+08	1,3E+07	2,6E+08	2,4E+09
man	1941-45	50-54 jaar	17,8%	41,0%	4,6E-07	1,9E-06	5,8E-08	7,1E-07	1,7E+07	1,4E+06	1,7E+08	1,4E+07	2,8E+08	3,5E+09
vrouw	1941-45	50-54 jaar	42,6%	72,9%	4,6E-07	1,9E-06	1,2E-07	1,0E-06	8,1E+06	9,9E+05	8,1E+07	9,9E+06	2,0E+08	1,6E+09
man	1936-40	55-59 jaar	12,6%	37,2%	4,6E-07	1,9E-06	5,8E-08	7,1E-07	1,7E+07	1,4E+06	1,7E+08	1,4E+07	2,8E+08	3,5E+09
vrouw	1936-40	55-59 jaar	56,0%	79,2%	4,6E-07	1,9E-06	2,6E-07	1,5E-06	3,9E+06	6,6E+05	3,9E+07	6,6E+06	1,3E+08	7,8E+08
man	1931-35	60-64 jaar	26,8%	52,9%	4,6E-07	1,9E-06	1,2E-07	1,0E-06	8,1E+06	9,9E+05	8,1E+07	9,9E+06	2,0E+08	1,6E+09
vrouw	1931-35	60-64 jaar	55,5%	78,6%	4,6E-07	1,9E-06	2,6E-07	1,5E-06	3,9E+06	6,7E+05	3,9E+07	6,7E+06	1,3E+08	7,8E+08
man	1926-30	65-69 jaar	31,0%	58,8%	4,6E-07	1,9E-06	1,4E-07	1,1E-06	7,0E+06	9,0E+05	7,0E+07	9,0E+06	1,8E+08	1,4E+09
vrouw	1926-30	65-69 jaar	58,2%	80,5%	4,6E-07	1,9E-06	2,7E-07	1,5E-06	3,7E+06	6,5E+05	3,7E+07	6,5E+06	1,3E+08	7,5E+08

man	1921-25	70-74 jaar	39,0%	66,7%	4,6E-07	1,9E-06	1,8E-07	1,3E-06	5,6E+06	7,9E+05	5,6E+07	7,9E+06	1,6E+08	1,1E+09
vrouw	1921-25	70-74 jaar	62,4%	86,2%	4,6E-07	1,9E-06	2,9E-07	1,6E-06	3,5E+06	6,1E+05	3,5E+07	6,1E+06	1,2E+08	7,0E+08
man	1916-20	75-79 jaar	47,5%	75,5%	4,6E-07	1,9E-06	2,2E-07	1,4E-06	4,6E+06	7,0E+05	4,6E+07	7,0E+06	1,4E+08	9,2E+08
vrouw	1916-20	75-79 jaar	58,5%	80,9%	4,6E-07	1,9E-06	2,7E-07	1,5E-06	3,7E+06	6,5E+05	3,7E+07	6,5E+06	1,3E+08	7,4E+08

## legenda:

p: de kans dat betrokkene onvolledig gevaccineerd is tegen tetanus

q: de kans dat na een verwonding tetanus ontstaat bij iemand die niet beschermd is tegen de infectie

pxq: de kans dat bij betrokkene na een verwonding tetanus ontstaat

NNT: number needed to treat: het aantal benodigde TIG-toedieningen

NNT/tetanus: aantal TIG-toedieningen nodig om één geval van tetanus te voorkomen

NNT/overlijden: aantal TIG-toedieningen nodig om één geval van overlijden door tetanus te voorkomen

Kosten gewonnen leven: de kosten (in Euro's) die gemaakt worden per gewonnen mensenleven

Ex: 10 tot de macht x (dus: 4,6E-07 betekent  $4,6 \times 10^{-7}$  en 1,3E+08 betekent  $1,3 \times 10^8$ )