
BMR-vaccinatie en autisme: geen aanwijzingen voor een verband

Signalement





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding signalement over BMR-vaccinatie en autisme

Ons kenmerk : U-1506/KG/cn/469-K3

Bijlagen : 1

Datum : 25 januari 2007

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u aan het advies *BMR-vaccinatie en autisme: geen aanwijzingen voor een verband* van de Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad. De commissie heeft zich bij dit advies terzijde laten staan door prof. dr. J.K. Buitelaar, hoogleraar psychiatrie bij het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen. Het document is getoetst door de Beraadsgroepen Geneeskunde en Infectie & Immuniteit van de Gezondheidsraad.

De aanleiding voor dit advies was de onrust die een aantal jaren terug ontstond als gevolg van een publicatie in het wetenschappelijke tijdschrift de *Lancet*. Daarin opperden de Engelse gastro-enteroloog Wakefield en medewerkers het bestaan van een verband tussen de BMR-vaccinatie en het ontstaan van autisme. Het wetenschappelijk onderzoek dat naar aanleiding van deze publicatie is verricht is door de commissie in kaart gebracht. Haar belangrijkste conclusie is dat zij geen aanwijzingen heeft gevonden dat de BMR-vaccinatie autisme veroorzaakt, bevordert of verergert. Ik ben het met de commissie eens.

In dit advies bespreekt de commissie autisme slechts voor zover zij dat nodig heeft bij de beoordeling van de door haar bestudeerde wetenschappelijke literatuur. Het onderwerp 'autisme' in bredere zin is door de Gezondheidsraad in het werkprogramma opgenomen.

Hoogachtend,

prof. dr. M. de Visser

vice-voorzitter

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 56 88

E-mail: k.groeneveld@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl

BMR-vaccinatie en autisme: geen aanwijzingen voor een verband

Signalement

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2007/04, Den Haag, 25 januari 2007

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk 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. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & 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.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. BMR-vaccinatie en autisme: geen aanwijzingen voor een verband - signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/04.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. MMR vaccination and autism: no indication for an association. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/04.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-632-7

Inhoud

Samenvatting 6

Executive summary 8

1 Inleiding 10

1.1 Aanleiding 10

1.2 Opzet van het advies 11

2 Autismespectrum stoornissen 12

2.1 Kenmerken 12

2.2 Definities 12

2.3 Prevalentie 13

2.4 Oorzaak 13

3 Onderzoek naar verband tussen vaccinatie en autisme 14

3.1 Eerste publicatie 14

3.2 Verder onderzoek 15

3.3 Ontwikkelingen rond de eerste publicatie 23

4	Conclusie	24
4.1	Oordeel over een mogelijk verband	24
4.2	Oordeel over het belang van vaccinatie	26

	Literatuur	28
--	------------	----

	Bijlage	33
A	De commissie	34

Samenvatting

In Nederland worden alle kinderen vanaf de leeftijd van 14 maanden gevaccineerd tegen bof, mazelen en rodehond (de zogenoemde BMR-vaccinatie). Jaarlijks worden zo grote aantallen gevallen van deze ziektes bij kinderen voorkomen. De acceptatie van deze inenting is groot.

Toch is er de afgelopen jaren onrust ontstaan over mogelijke bijwerkingen. Die begon met een publicatie in het wetenschappelijke tijdschrift de *Lancet* in 1998, van de Engelse gastro-enteroloog Wakefield en anderen. In deze publicatie beschrijven zij twaalf kinderen met gedragsproblemen, waarbij in acht gevallen uiteindelijk de diagnose ‘autisme’ werd gesteld. De ouders of de huisarts van een aantal van deze kinderen koppelen de start van de gedragsproblemen aan de BMR-vaccinatie. Na publicatie van het artikel in de *Lancet* is het wetenschappelijk onderzoek naar een verband tussen de BMR-vaccinatie en het ontstaan van autisme sterk toegenomen.

Wat is de stand van kennis over een mogelijk verband tussen de BMR-vaccinatie en autisme? En hoe waarschijnlijk is het dat zo’n verband bestaat, gezien de beschikbare wetenschappelijke kennis? Die vragen worden hier beantwoord.

In dit signalerend advies zet de Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad de resultaten van dit vervolgonderzoek op een rij. Zij doet dat door de publikaties (verricht bij soms zeer grote groepen kinderen uit Denemarken, Finland, Japan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten) te toetsen.

De bevindingen van de commissie zijn dat autisme niet vaker voorkomt bij individuen die de BMR-vaccinatie hebben ontvangen, dat de toename in de BMR-vaccinatiegraad niet is te koppelen aan een toename van autisme, dat de ontwikkeling van autisme niet in de tijd is gerelateerd aan het toedienen van de BMR-vaccinatie, en dat de BMR-vaccinatie niet is geassocieerd met een nieuwe vorm van autisme. De commissie heeft geen aanwijzingen kunnen vinden dat de BMR-vaccinatie autisme veroorzaakt, bevordert of verergert. De hypothesen ten aanzien van het biologisch mechanisme wat aan het vermeende verband tussen BMR-vaccinatie en autisme ten grondslag zou liggen zijn volgens de commissie slechts theoretisch.

Tot slot benadrukt de commissie het belang van de BMR-vaccinatie. Een daling van de vaccinatiegraad in Nederland, bijvoorbeeld als gevolg van de onrust over vermeende bijwerkingen, zou een toename in bof, mazelen of rodehond tot gevolg kunnen hebben, met daaraan gekoppeld ziekte en sterfte die met vaccinatie te voorkomen is.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. MMR vaccination and autism: no indication for an association. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/04.

In the Netherlands, all children above the age of 14 months are vaccinated against mumps, measles and rubella (or German measles). This is the so-called MMR vaccination. This approach prevents numerous cases of these diseases in children every year. There is widespread acceptance of this inoculation.

Nevertheless, over the past few years, there has been some disquiet about possible adverse effects. It all started in 1998, with the publication of an article by the British gastroenterologist Andrew Wakefield and co-workers, in the medical journal *The Lancet*. In this article, they described the cases of twelve children with behavioural problems, eight of whom were ultimately diagnosed as suffering from 'autism'. Some of these children's parents or GPs link the onset of their behavioural problems to the MMR vaccination. Following the publication of the article in *The Lancet*, there was a sharp increase in scientific research into a link between the MMR vaccination and the development of autism.

What is the current level of scientific knowledge regarding a possible link between the MMR vaccination and autism? How likely is it that any such link exists, given the available scientific knowledge? These questions are addressed here.

In this 'alerting' advisory report, the Health Council of the Netherlands' Committee on adverse reactions following vaccinations under the National Vaccination Programme lists the results of these follow-up studies. It does so by testing the publications in question (which involved in some cases very large groups of

children from Denmark, Finland, Japan, the United Kingdom, and the United States).

The Committee's findings are that autism does not occur more frequently among individuals who have had an MMR vaccination, and that the increase in the MMR vaccination level cannot be linked to an increase in autism. It also found that there is no temporal link between the development of autism and administration of the MMR vaccination, nor is the MMR vaccination associated with a novel form of autism. The Committee has found no evidence that the MMR vaccination either causes, promotes or aggravates autism. In the Committee's view, the hypotheses concerning the biological mechanism underpinning the alleged link between MMR vaccination and autism are purely theoretical in nature.

Finally, the Committee would like to emphasise the importance of the MMR vaccination. A decline in the vaccination level in the Netherlands, as a result of the disquiet about alleged adverse effects for example, could lead to an increase in mumps, measles, or rubella. The associated disease and mortality could be prevented by administering the vaccination.

Inleiding

1.1 Aanleiding

In Nederland worden alle kinderen vanaf de leeftijd van 14 maanden gevaccineerd tegen bof, mazelen en rodehond. Dit is de zogenoemde BMR-vaccinatie, die sinds 1987 deel uitmaakt van het Rijksvaccinatieprogramma.¹ Jaarlijks worden zo grote aantallen gevallen van deze ziektes bij kinderen voorkomen. De acceptatie van deze inenting is groot.

Toch is in de afgelopen jaren onrust ontstaan over mogelijke bijwerkingen. Die begon met een publicatie in het wetenschappelijke tijdschrift de *Lancet* in 1998.² Hierin beschrijft de Engelse gastro-enteroloog Wakefield twaalf kinderen met gedragsproblemen, waarbij in een aantal gevallen uiteindelijk de diagnose ‘autisme’ is gesteld. De ouders of de huisarts van een aantal van deze kinderen koppelen de start van de gedragsproblemen aan de BMR-vaccinatie. Na publicatie van het artikel in de *Lancet* is het wetenschappelijk onderzoek naar een verband tussen de BMR-vaccinatie en het ontstaan van autisme sterk toegenomen.

Voor de Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma, een vaste commissie van de Gezondheidsraad, is dit alles aanleiding om zich over dit onderwerp te buigen. Tot voor kort toetste deze commissie de door het RIVM uitgevoerde registratie en beoordeling van meldingen van (vermoede) bijwerkingen van vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma. De commissie heeft hierover de afgelopen jaren een aantal adviezen uitgebracht.^{3,4}

Een andere taak van de commissie is het in kaart brengen van de stand van wetenschap over (vermoede) bijwerkingen van vaccinaties. Dit signalerende advies over vaccinatie en autisme is hiervan het eerste resultaat. De samenstelling van de commissie staat vermeld in Bijlage A.

1.2 Opzet van het advies

In dit advies worden in drie achtereenvolgende hoofdstukken de volgende vragen beantwoord:

- 1 Naar welke ziektebeelden wordt verwezen met de term ‘autisme’?
- 2 Wat is de stand van kennis over een mogelijk verband tussen de BMR-vaccinatie en het ontstaan van autisme?
- 3 Hoe beoordeelt de commissie de waarschijnlijkheid van een verband tussen BMR-vaccinatie en het ontstaan van autisme?

Autismespectrum stoornissen

2.1 Kenmerken

Kinderen met autismespectrum stoornissen (ook wel pervasieve ontwikkelingsstoornissen genoemd) kenmerken zich door kwalitatieve beperkingen in de sociale interactie, door kwalitatieve beperkingen in de communicatie, en door stereotiepe patronen van gedrag, belangstelling en activiteiten.⁵ Op grond van deze kenmerken en andere criteria onderscheidt men onder meer de autistische stoornis, de stoornis van Asperger en de pervasieve ontwikkelingsstoornis-niet anders gedefinieerd (*pervasive developmental disorder-not otherwise specified* of kortweg PDD-NOS). De laatste variant wordt ook wel atypisch autisme genoemd.

Bij het toekennen van een specifieke diagnose aan een kind met autismespectrum stoornis wordt gebruik gemaakt van criteria die zijn vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) of door de *American Psychiatric Association (APA)*.^{6,7}

2.2 Definities

In de wetenschappelijke literatuur over onderzoek naar een verband tussen vaccinatie en autisme worden voor de ziektebeelden verschillende definities gebruikt, die niet altijd overeenkomen met die van de WHO of de APA. Vrijwel alle

auteurs gebruiken de diagnose ‘autistische stoornis’ en het begrip ‘stoornis van het autistisch spectrum’ als verzamelnaam voor de autistische afwijkingen.

De commissie neemt bij de beschrijving van de verschillende onderzoeken naar een mogelijk verband tussen de BMR-vaccinatie en autisme de termen over die de auteurs in kwestie hebben gebruikt. Als overkoepelende term gebruikt zij gezien de grotere algemene bekendheid de term ‘autisme’, en niet de termen ‘autismespectrum stoornissen’ of ‘pervasieve ontwikkelingsstoornissen’.

2.3 Prevalentie

Het is moeilijk de prevalentie van autisme vast te stellen. Uit oudere onderzoeken komt een lagere prevalentie naar voren dan uit meer recente. Het is echter niet duidelijk of deze toename van het aantal gerapporteerde kinderen met autisme ook duidt op een werkelijke stijging van de prevalentie.^{5,8,9} Zo zijn in de loop van de tijd de definities van autisme en de ziektebeelden die daaronder vallen aangepast of – vooral bij de minder ernstige ziektebeelden – verbreed, wat tot een groter aantal patiënten heeft geleid.^{8,9} Ook zijn er aanwijzingen dat verbeterde diagnosemethoden hebben gezorgd voor een toename van het aantal gerapporteerde patiënten.⁹

Ook binnen de meer recente publicaties loopt de gerapporteerde prevalentie van de afzonderlijke ziektebeelden sterk uiteen.¹⁰⁻¹³ Verschillende auteurs stellen dat een incidentie van drie tot zes kinderen per duizend het meest waarschijnlijk is.^{14,15}

2.4 Oorzaak

Autisme is de overkoepelende term van een reeks ziektebeelden waarvan de definitie berust op afwijkende gedragspatronen. Er is geen eenduidige oorzaak aan te geven. Waarschijnlijk spelen genetische factoren de belangrijkste rol bij het ontstaan van autisme, maar de invloed van omgevingsfactoren is niet uit te sluiten.^{5,16}

Onderzoek naar verband tussen vaccinatie en autisme

3.1 Eerste publicatie

In 1998 publiceren Wakefield en anderen in het Engelse tijdschrift de *Lancet* over twaalf kinderen met gedragsproblemen en chronische darmontsteking.² De ouders of huisarts van zes van de acht kinderen met ‘autisme’ als definitieve diagnose koppelden de start van de gedragsproblemen aan de BMR-vaccinatie. Dezelfde koppeling werd gelegd bij het kind met ‘autisme’ als waarschijnlijke diagnose en bij het kind met de – gepostuleerde – diagnose post-vaccinale encefalopathie. De gedragsproblemen traden op in een periode van één tot veertien dagen na de BMR-vaccinatie, met een gemiddelde tijd van 6,3 dagen, en werden voorafgegaan door darmontsteking. Als mechanisme voor hun bevinding opperden de auteurs dat de vaccinatie leidt tot darmontsteking waardoor een verhoogde doorlaatbaarheid voor eiwitten ontstaat. Deze eiwitten zouden weer inwerken op de hersenen, met de gedragsveranderingen tot gevolg. Eerdere publicaties van Wakefield duiden op de aanwezigheid van (delen van) mazelen-virus bij patiënten met chronische darmontstekingen.^{17,18}

In een begeleidend commentaar stellen Chen en DeStefano van de *Centers for Disease Control* uit de Verenigde Staten dat de (eerste) berichten over bijwerkingen van vaccinaties altijd zeer serieus genomen moeten worden, omdat vaccina-

ties meestal worden toegediend aan zeer grote aantallen gezonde jonge kinderen.¹⁹

Er is echter ook kritiek op het onderzoek van Wakefield. Algemeen van aard is het commentaar dat sinds de jaren zestig van de vorige eeuw honderden miljoenen mensen het mazelenvaccin toegediend hebben gekregen zonder gedragsproblemen en/of darmontsteking te ontwikkelen. Meer in het algemeen geldt ook dat de resultaten van dit (en soortgelijk) onderzoek kunnen worden beïnvloed doordat de leeftijd waarop de vaccinaties worden toegediend ook de leeftijd is waarop autisme zich gewoonlijk openbaart.

Daarnaast is er specifieke kritiek op het onderzoek van Wakefield.¹⁹ Chen en DeStefano stellen dat zijn patiëntengroep niet homogeen is in de aard van de darmontsteking en de gedragsproblemen. Ook menen zij dat er sprake is van selectie. Verder zeggen zij dat niet is uit te sluiten dat bij een ziektebeeld als autisme, waarvan het moment van openbaren moeilijk exact is vast te stellen, ouders en huisarts geneigd zijn de eerste verschijnselen te koppelen aan een ongewone gebeurtenis, zoals een vaccinatie. Chen en DeStefano vinden hiervoor aanwijzingen in het feit dat volgens hen bij in ieder geval een deel van de gerapporteerde gevallen de gedragsproblemen al vooraf gingen aan de darmontsteking.

Tot slot zetten Chen en DeStefano vraagtekens bij het door Wakefield voorgestelde werkingsmechanisme. In verschillende andere onderzoeken naar het vóórkomen van (delen van het) mazelenvirus bij patiënten met chronische darmontsteking, waarbij gevoeliger technieken zijn gebruikt dan door Wakefield, komen namelijk geen aanwijzingen naar voren dat het virus een rol speelt.²⁰⁻²² Zeer recent zijn deze gegevens bevestigd in onderzoek naar de persistentie van het mazelenvirus in witte bloedcellen van kinderen met autisme.^{23,24} Ook uit epidemiologisch onderzoek naar een mogelijk verband tussen mazelen, of vaccinatie daartegen, en het ontstaan van chronische darmontsteking komt geen verband naar voren.^{25,26}

3.2 Verder onderzoek

De publicatie van Wakefield heeft het onderzoek naar een verband tussen (BMR-) vaccinatie en het ontstaan van autisme op gang gebracht. De commissie beschrijft hier de resultaten van dit vervolgonderzoek aan de hand van vier hypothesen, zoals ook is gedaan door Wilson en anderen.²⁷ De hypothesen zijn:

- 1 Autisme komt vaker voor bij individuen die de BMR-vaccinatie hebben ontvangen
 - 2 De toename in de BMR-vaccinatiegraad leidt tot een toename van autisme
-

- 3 De ontwikkeling van autisme is in de tijd gerelateerd aan het toedienen van de BMR-vaccinatie
- 4 De BMR-vaccinatie is geassocieerd met een nieuwe vorm van autisme.

Hypothese 1: autisme komt vaker voor bij individuen die de BMR-vaccinatie hebben ontvangen

Van de vier hypothesen is dit de meest voor de hand liggende. Toetsen is echter lastig, omdat grote onderzoeksgroepen nodig zijn. Doordat de vaccinatiegraad in de westerse maatschappij meestal hoog is, is het moeilijk voldoende ongevaccineerde kinderen te vinden om een vergelijking met gevaccineerde kinderen mogelijk te maken.

Er is de commissie slechts één onderzoek van voldoende omvang bekend. Madsen en medewerkers onderzochten alle kinderen geboren in Denemarken tussen 1991 en 1998.²⁸ Van de 537 303 kinderen had 82 procent (440 655 kinderen) de BMR-vaccinatie ontvangen. Bij 316 kinderen werd de diagnose ‘autistische stoornis’ gesteld en bij 422 de diagnose ‘andere stoornissen in het autistisch spectrum’. De gevaccineerde kinderen hebben, ten opzichte van de niet-gevaccineerde kinderen, een vergelijkbaar relatief risico op autistische stoornis: 0,92 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,68-1,24). Het relatieve risico op andere stoornissen in het autistisch spectrum is 0,83 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,65-1,07). De auteurs concluderen dat de resultaten tegen een verband tussen vaccinatie en autisme pleiten.

Aanwijzingen voor de aannemelijkheid van de hypothese dat autisme vaker voorkomt bij individuen die een BMR-vaccinatie hebben ontvangen zouden ook gevonden kunnen worden in de passieve registratiesystemen van bijwerkingen. Daarin worden meldingen over (vermeende) bijwerkingen van vaccinaties verzameld en beoordeeld. Door het ontbreken van controlegroepen wordt de waarde van de gegevens uit dergelijke systemen echter lager ingeschat dan die uit onderzoek zoals dat van Madsen en medewerkers.²⁸ Wel kunnen de gegevens van registratiesystemen een aanwijzing geven voor het bestaan van een bijwerking.

Een dergelijk systeem in de Verenigde Staten is het *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS).²⁹ Een commissie van het Amerikaanse *Institute of Medicine* heeft een aantal rapportages uit VAERS over het optreden van autisme na vaccinatie beoordeeld.³⁰ Die commissie is van oordeel dat de rapportages niet te gebruiken zijn om een uitspraak te doen over een oorzakelijk verband tussen BMR-vaccinatie en autisme. Systemen als VAERS kennen namelijk een aantal

beperkingen, zoals onderrapportage en een gebrek aan details in de meldingen.^{29,31}

In het Verenigd Koninkrijk heeft een werkgroep van de *Medicines Control Agency* 111 meldingen over autisme als vermeende bijwerking van BMR-vaccinatie beoordeeld.³² De werkgroep concludeert dat de beschikbare informatie niet wijst op een oorzakelijk verband tussen BMR-vaccinatie en autisme, maar dat de beperkingen van de casusrapportages een meer definitief oordeel onmogelijk maakt.

In Finland zijn gedurende de eerste 14 jaar na de introductie van de BMR-vaccinatie (met in totaal 1,8 miljoen gevaccineerde kinderen) de meldingen van (vermoede) bijwerkingen verzameld en is bij de kinderen met klachten bloed afgenomen voor nader onderzoek.³³ In totaal zijn 173 meldingen van (vermoede) ernstige bijwerkingen verzameld. Hierbij zijn geen kinderen met autisme.

In ons land worden meldingen van (vermoede) bijwerkingen van vaccinaties die zijn uitgevoerd in het kader van het RVP, geregistreerd en beoordeeld door het RIVM. Het RIVM brengt van deze meldingen jaarlijks verslag uit. In de rapporten van het RIVM over de jaren 1996 tot en met 2004 zijn in totaal vijftien meldingen van kinderen met een stoornis binnen het autistisch spectrum opgenomen.³⁴⁻⁴¹ Bij geen van deze meldingen oordeelde het RIVM dat de stoornis was veroorzaakt of verergerd door de (BMR-)vaccinatie; bij een aantal kinderen bleek dat de eerste verschijnselen zich al voor de vaccinatie hadden geopenbaard. De commissie heeft in het kader van haar taak bij de herbeoordeling van meldingen over bijwerkingen een deel van deze meldingen gezien. De commissie kwam tot hetzelfde oordeel als het RIVM.⁴

Hypothese 2: de toename in de BMR-vaccinatiegraad leidt tot een toename van autisme

De meeste van de onderzoeken naar de tweede hypothese betreffen zogeheten *time series*, waarbij het percentage gevaccineerde kinderen en de incidentie van autisme in de loop van de tijd naast elkaar worden gelegd. In een deel van de hier beschreven onderzoeken was het bovendien mogelijk de gegevens over vaccinatie en autisme op individueel niveau aan elkaar te koppelen.

Dales en medewerkers hebben onderzoek gedaan bij groepen jonge schoolkinderen in de Verenigde Staten.⁴² De onderzoekers bepaalden per geboortjaar het percentage kinderen dat de BMR-vaccinatie kreeg toegediend en het percentage kinderen dat voor een autistische stoornis werd behandeld. In de jaren 1980 tot 1994 steeg het percentage gevaccineerde kinderen van 72 procent naar 82 pro-

cent (een relatieve toename van 14 procent), terwijl het aantal kinderen met een autistische stoornis omhoog ging van 44 per 100 000 levend geboren tot 208 per 100 000 levend geboren (een relatieve toename van 373 procent). Hoewel het in dit geval niet mogelijk was de individuele gegevens over vaccinatie en autisme te koppelen, concluderen de auteurs desalniettemin dat het grote verschil in de relatieve toename van BMR-vaccinatie enerzijds en die van autisme anderzijds het bestaan van een verband niet ondersteunt.

Kaye en medewerkers publiceerden over een vergelijkbaar onderzoek, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk.⁴³ De onderzoekers gebruikten gegevens uit de *UK General Practice Research Database* en vergeleken het percentage kinderen dat de BMR-vaccinatie kreeg toegediend met de incidentie van een autistische stoornis (in dit onderzoek gedefinieerd als het moment waarop de diagnose ‘autistische stoornis’ voor het eerst wordt gesteld). Die incidentie steeg tussen 1988 en 1999 voor de hele onderzoeksgroep van 0,3 per 10 000 persoonsjaren tot 2,1 per 10 000 persoonsjaren. Voor jongens van twee tot vijf jaar oud (de groep waarbij in eerder onderzoek de toename in autistische stoornis het grootst bleek) steeg de incidentie van 8 per 10 000 voor het geboortecohort uit 1988 tot 29 per 10 000 voor het geboortecohort uit 1993. Gedurende de hele onderzoeksperiode was het percentage kinderen dat de BMR-vaccinatie toegediend kreeg groter dan 95 procent. Als de BMR-vaccinatie verantwoordelijk zou zijn voor de toename in autistische stoornis, dan zou deze toename in de loop van de jaren na de introductie van de BMR-vaccinatie af moeten vlakken. Dat dit niet gebeurde duidt er volgens de auteurs op dat er geen verband bestaat tussen de BMR-vaccinatie en autisme.

Ook Smeeth en medewerkers maakten gebruik van gegevens uit de *UK General Practice Research Database*.⁴⁴ De onderzoekers voerden een *matched case control* onderzoek uit, waarbij aan 1294 patiënten met autisme 4469 controles werden gekoppeld, gematched op basis van leeftijd, sekse en huisartspraktijk. In dit onderzoek is de *odds ratio* (een statistische maat met een betekenis die overeenkomt met het relatieve risico) voor een verband tussen BMR-vaccinatie en autisme 0,86 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,68-1,09). De auteurs concluderen dat de BMR-vaccinatie niet is geassocieerd met een toegenomen kans op autisme.

Taylor en medewerkers publiceerden over onderzoek naar de BMR-vaccinatie bij 498 kinderen met autisme die in de periode van 1979 tot 1992 geboren zijn in een bepaalde regio in het Verenigd Koninkrijk (acht *health districts* in noordoost Londen).⁴⁵ Bij dit onderzoek was het mogelijk de individuele gegevens over diagnose en vaccinatie te koppelen. De onderzoekers voerden meerdere analyses

uit, waarvan hier de eerste wordt besproken (een tweede volgt onder hypothese 3). Uit die analyse blijkt dat de incidentie van autistische stoornis en atypisch autisme in de periode van 1979 tot 1992 een constante toename vertoont. De introductie van BMR-vaccinatie in 1988 zorgt niet voor een plotselinge versneling in die toename.

Chen en medewerkers voerden een breed opgezet onderzoek uit naar het verband tussen autisme en blootstelling aan mazelen of (verschillende vormen van) vaccinatie tegen mazelen.⁴⁶ Ook in dit onderzoek blijkt de introductie van het monovalente mazelenvaccin niet samen te gaan met een stapsgewijze toename in de incidentie van autisme. De introductie van het BMR-vaccin of een verandering in de mazelencomponent daarvan leidt in dat opzicht evenmin tot een verandering.

Het meest recente onderzoek in de reeks studies naar het verband tussen de BMR-vaccinatie en autisme in groepen kinderen is dat van Honda en medewerkers.⁴⁷ Het bijzondere aan dit onderzoek is dat het werd uitgevoerd bij een populatie kinderen waarin de vaccinatiegraad sterk daalde, doordat de BMR-vaccinatie wegens (vermeende) bijwerkingen werd stopgezet. In de stad Yokohama in Japan werd gestopt met de BMR-vaccinatie, waarna de vaccinatiegraad daalde van ongeveer zeventig procent in het geboortecohort 1988 tot minder dan twee procent in het cohort 1992. Tegelijkertijd steeg de incidentie van stoornissen van het autistisch spectrum van 47,6 per 10 000 tot 85,9 per 10 000. In de jaren 1993 tot 1996 steeg die incidentie nog verder.

Hypothese 3: de ontwikkeling van autisme is in de tijd gerelateerd aan het toedienen van de BMR-vaccinatie

Uit de bij hypothese 2 beschreven publicaties komt naar voren dat in de onderzochte groepen de toename in autisme niet te koppelen is aan de introductie van de BMR-vaccinatie. Toch is dat nog geen afdoende bewijs voor het ontbreken van een verband. Zelfs als er geen toename was zou er nog steeds een verband tussen BMR-vaccinatie en autisme kunnen bestaan, namelijk wanneer de BMR-vaccinatie de ontwikkeling van autisme zou versnellen in individuen die daarvoor aanleg hebben. Het onderzoek naar deze mogelijke invloed richt zich op twee vragen. De eerste vraag is: 'Is bij gevaccineerde kinderen met autisme de leeftijd ten tijde van de diagnose of eerst geuite zorg door ouders anders dan bij ongevaccineerde kinderen met autisme?'. De tweede vraag is: 'Heeft de BMR-vaccinatie een clustering tot gevolg van de momenten waarop de diagnose 'autisme' wordt gesteld, of een clustering in het optreden van gebeurtenissen die met het stellen van de diagnose verband kunnen houden?'.

Onderzoek naar leeftijd ten tijde van diagnose of eerst geuite zorg
Fombonne en Chakrabarti vergeleken bij verschillende groepen kinderen met autisme de leeftijd waarop de ouders zich voor het eerst zorgen maakten over verschijnselen die hierop zouden kunnen duiden.⁴⁸ Die leeftijd blijkt in twee groepen gevaccineerde kinderen niet anders te zijn dan in een groep kinderen die opgroeide vóórdat de BMR-vaccinatie standaard werd toegediend.

Onderzoek naar clustering na vaccinatie

In een onderzoek naar neurologische afwijkingen na de BMR-vaccinatie koppelde Makela en medewerkers bij een grote groep Finse kinderen (535 441 kinderen, gevaccineerd in de periode 1982-1986) gegevens over ziekenhuisopnames aan vaccinatie-gegevens.⁴⁹ Bij 352 kinderen werd de diagnose autisme gesteld. Er blijkt in dit onderzoek geen clustering van opnames voor autisme na BMR-vaccinatie.

Onderzoek naar beide vragen

In het eerder besproken onderzoek bij alle kinderen die geboren werden in Denemarken tussen 1991 en 1998, is zowel gekeken naar leeftijd of eerst geuite zorg als naar clustering.²⁸ De leeftijdsverdeling van gevaccineerde kinderen ten tijde van het stellen van de diagnose is niet anders dan die van de niet-gevaccineerde kinderen.²⁸ Ten opzichte van de niet-gevaccineerde kinderen treedt er bij de gevaccineerde kinderen geen clustering in tijd op bij het stellen van de diagnose.

Ook in het onderzoek van Taylor en medewerkers in de acht *health districts* in noordoost Londen dat al werd besproken onder hypothese 2, is ingegaan op beide punten.⁴⁵ Om het tijdstip van de eerste bezorgdheid te onderzoeken, werden de kinderen met een autistische stoornis of atypisch autisme onderverdeeld in drie groepen: kinderen gevaccineerd vóór de leeftijd van 18 maanden (in totaal 233 kinderen), kinderen gevaccineerd na de leeftijd van 18 maanden (in totaal 59) en niet-gevaccineerde kinderen (in totaal 64). Uit de resultaten blijkt dat het (vroeg of laat) toegediend krijgen van de BMR-vaccinatie niet van invloed is op de leeftijd waarop de diagnose autistische stoornis of atypisch autisme wordt gesteld.⁴⁵ Om eventuele clustering op het spoor te komen analyseerden de onderzoekers via de zogeheten *case series* benadering wanneer het autisme zich openbaarde, namelijk gemeten als het moment van de diagnose, als het moment van de eerst geuite zorg door de ouders, of als het moment van de start van regressie in gedrag in verschillende periodes na de BMR-vaccinatie. Die regressie is vol-

gens Wakefield (die als eerste een verband suggereerde) onderdeel van een speciale vorm van autisme die geassocieerd zou zijn met de BMR-vaccinatie (zie hypothese 4). Van de twaalf onderzochte periodes in het onderzoek van Taylor en medewerkers blijkt er echter alleen in de periode tot zes maanden na vaccinatie een clustering te zijn, namelijk voor de eerst geuite zorg door de ouders. Volgens de auteurs is deze clustering te wijten aan een combinatie van een – op zichzelf staande – piek in de eerst geuite zorg over autisme op de leeftijd van 18 maanden en een piek in het moment van toedienen van de BMR-vaccinatie op de leeftijd van 13 maanden. De auteurs concluderen dat de analyses het bestaan van een verband tussen BMR-vaccinatie en autisme niet steunen.

Het onderzoek van Taylor en medewerkers kreeg op verschillende punten kritiek. Zo zou het gebruik van de zogeheten *case series*-benadering bij het onderzoek naar clustering niet juist zijn, omdat deze benadering meer geschikt is om acute verschijnselen te onderzoeken dan een zich geleidelijk openbarende stoornis als autisme.⁵⁰⁻⁵² In hun reacties weerleggen de onderzoekers deze kritiek.^{53,54} In een volgende publicatie laten ze zien dat ook met een andere wijze van analyseren de resultaten het bestaan van een verband tussen BMR-vaccinatie en autisme niet steunen.⁵⁵

Een tweede punt van kritiek betreft de veronderstelling dat de clustering van de eerst geuite zorg door de ouders in de periode tot zes maanden na de vaccinatie een artefact zou zijn.⁵¹ De discussie die hierover ontstond leidde weer tot verder onderzoek en een publicatie van DeWilde en medewerkers.⁵⁶ De hypothese bij dit onderzoek was dat als de BMR-vaccinatie na korte tijd zou leiden tot gedragsproblemen en uiteindelijk tot autisme – zoals gesteld door Wakefield en medewerkers² – dit tot uiting zou moeten komen in een toenemend aantal bezoeken aan de huisarts in de periode na vaccinatie. Om deze hypothese te onderzoeken werd gebruik gemaakt van het *Doctor's Independent Network*, een database die gegevens bevat van huisartspraktijken die een bepaald softwareprogramma gebruiken. Het bezoek aan de huisarts van 71 patiënten met (uiteindelijk) autisme werd vergeleken met dat van 284 controles, geselecteerd op leeftijd, sekse, maand van vaccinatie en op huisarts. Het huisartsbezoek van de patiënten met autisme was in de periodes van 60 of 180 dagen vóór of na vaccinatie niet anders dan dat van de controles. Ter controle bekeken de onderzoekers bovendien het huisartsbezoek van de patiënten met (uiteindelijk) autisme gedurende de laatste 60 en 180 dagen vóór de diagnose, en vergeleken dat met het bezoek van de controles gedurende een vergelijkbare periode. In die periode bleken de patiënten die autisme zouden ontwikkelen wel vaker de huisarts te bezoeken. Autismes leidde dus wel tot vermeerderd bezoek aan de huisarts, de BMR-vacci-

natie niet. De auteurs concluderen dat de invloed van de BMR-vaccinatie op het gedrag onwaarschijnlijk is en dat de conclusie van Taylor en medewerkers over de clustering van de eerst geuite zorg juist is.⁵⁶

Hypothese 4: de BMR-vaccinatie is geassocieerd met een nieuwe vorm van autisme

In 2000 startte het *Immunization Safety Review Committee* van het Amerikaanse *Institute of Medicine* een onderzoek naar het bestaan van een verband tussen vaccinatie en autisme. Dit onderzoek is in 2001 afgesloten met een omvangrijk rapport.³⁰ Onderdeel van de werkzaamheden van de commissie vormde een serie interviews met deskundigen, onder wie ook Wakefield.

Volgens Wakefield liet het op dat moment bekende epidemiologisch onderzoek geen verband zien tussen vaccinatie en autisme, omdat de onderzoekers niet naar de aan de BMR-vaccinatie gekoppelde vorm van autisme kijken, maar een verkeerde (standaard) definitie van het begrip ‘autisme’ hanteren. De speciale vorm van autisme, volgens hem gekoppeld aan de BMR-vaccinatie, zou bestaan uit een combinatie van gedragsproblemen en darmontsteking, waarbij ook regressie in de ontwikkeling optreedt.

De getuigenis van Wakefield leidde opnieuw tot onderzoek, nu naar het optreden van darmontsteking en autisme, al dan niet met regressie in de ontwikkeling, en het mogelijke verband met de BMR-vaccinatie. Er was hierover overigens in 1998 al een tweede publicatie verschenen⁵⁷ na de oorspronkelijke van Wakefield en medewerkers uit 1996. Uit het eerder genoemde Finse surveillancesysteem selecteerden Peltola en medewerkers namelijk 31 kinderen met een darmontsteking na de BMR-vaccinatie.⁵⁷ Geen van deze kinderen ontwikkelde autisme. Uit een tweede analyse op basis van gegevens uit hetzelfde systeem bleek dat geen van de 352 kinderen bij wie de diagnose autisme was gesteld wegens darmontsteking het ziekenhuis had bezocht.⁴⁹

Ook Fombonne en Chakrabarti tonen aan dat het percentage autistische kinderen met regressie in de ontwikkeling niet is veranderd door introductie van de BMR-vaccinatie.⁴⁸ Zij vinden bij de kinderen met autisme namelijk geen verband tussen regressie in de ontwikkeling en het optreden van darmontsteking.

Voor de periode van 1979 tot 1998 concluderen Taylor en medewerkers dat het percentage van de kinderen met een autistisch syndroom in combinatie met darmontsteking of in combinatie met regressie in de ontwikkeling niet is veranderd, ondanks de introductie van BMR-vaccinatie in 1988.⁵⁸ Dit betekent dat het optreden van darmontsteking of regressie in de ontwikkeling bij kinderen met autistisch syndroom geen verband houdt met de BMR-vaccinatie.

Black en medewerkers stelden uit de *UK General Practice Research Database* een onderzoeksgroep samen van gevaccineerde kinderen met autistisch syndroom en controles en onderzochten het optreden van darmontsteking in de periode voorafgaand aan de diagnose autistisch syndroom. Voor de controle-groep werd een vergelijkbare periode onderzocht. De odds ratio voor darmontsteking bij kinderen met autisme was, in vergelijking met de controles 1,0 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,5-2,2).⁵⁹ De auteurs concluderen dat kinderen bij wie later die diagnose ‘autistisch syndroom’ wordt gesteld niet meer dan andere kinderen darmontsteking vertonen.

3.3 Ontwikkelingen rond de eerste publicatie

In maart 2004 verschenen er in de *Lancet* verschillende berichten die betrekking hadden op de publicatie van Wakefield en zijn elf medewerkers.⁶⁰⁻⁶³

Tien van de twaalf auteurs publiceerden een *retraction of an interpretation*, waarin zij stellen dat in die oorspronkelijke publicatie weliswaar geen causaal verband tussen de BMR-vaccinatie en autisme was vastgesteld, maar dat de mogelijkheid van een dergelijk verband wel was geopperd. In het licht van de vele latere ontwikkelingen trekken de auteurs deze interpretatie van de gegevens nu gezamenlijk in.⁶⁰

Conclusie

4.1 Oordeel over een mogelijk verband

De eerste publicatie van Wakefield en anderen over 12 kinderen met gedragsproblemen en darmontsteking waarin een verband met de BMR-vaccinatie werd gesuggereerd², was de aanleiding voor veel nader onderzoek. De afgelopen jaren verschenen verschillende publicaties, uiteenlopend van casusrapportages tot publicaties over gecontroleerd observationeel onderzoek, verricht bij (soms zeer grote groepen) kinderen uit Denemarken, Finland, Japan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. De publicaties zijn samengevat in de tabel. Een verband tussen de BMR-vaccinatie en autisme is in geen van deze onderzoeken gevonden. Een bijzondere plaats wordt ingenomen door het onderzoek van Honda en medewerkers: ook bij een sterk dalende vaccinatiegraad nam de incidentie van autisme toe.⁴⁷

De commissie heeft geen aanwijzingen kunnen vinden dat de BMR-vaccinatie autisme veroorzaakt, bevordert of verergert. Eerder concludeerden de WHO en het *Institute of Medicine* uit de Verenigde Staten al dat er geen aanwijzingen zijn voor een verband tussen de BMR-vaccinatie en autisme.^{30,64,65}

De hypothesen over van het biologisch mechanisme dat aan het vermeende verband tussen BMR-vaccinatie en autisme ten grondslag ligt, zijn volgens het *Institute of Medicine* slechts theoretisch.⁶⁵ De commissie is het hiermee eens.

Tabel 1 Onderzoek naar verband tussen BMR-vaccinatie en autisme, gerangschikt naar hypothese.

publicatie	type onderzoek	onderzoeksgroep	resultaat
<i>Hypothese 1: autisme komt vaker voor in individuen die de BMR-vaccinatie hebben ontvangen</i>			
Madsen ²⁸	retrospectief cohort onderzoek	316 patiënten met autistische stoornis en 422 patiënten met stoornissen van het autistisch spectrum, uit groep van 537 303 kinderen uit Denemarken	relatief risico op autistische stoornis 0,92 (0,68-1,24), relatief risico op stoornissen van het autistisch spectrum 0,83 (0,65-1,07)
<i>Hypothese 2: de toename in de BMR-vaccinatiegraad leidt tot een toename in autisme</i>			
Smeeth ⁴⁴	matched case control	1294 patiënten met autisme en 4469 controles (UK General Practice Research Database)	odds ratio BMR-vaccinatie en autisme 0,86 (0,68 – 1,09).
Dales ⁴²	observationeel; time series	Cohorten schoolkinderen in de VS, geboren van 1980 tot 1994; 600-1900 kinderen per jaar	relatieve toename vaccinatiegraad 14%; relatieve toename autistische stoornis 373%
Kaye ⁴³	observationeel; time series	Incidentie van autisme bij kinderen tot 12 jaar oud, geboren van 1988 tot 1999 (UK General Practice Research Database)	toename incidentie autistische stoornis van 0,3 tot 2,1 per 10 000 persoonsjaren, vaccinatiegraad in hele periode ten minste 95%
Taylor ⁴⁵	observationeel; time series	498 patiënten met autistische stoornis of atypisch autisme geboren van 1979 tot 1992 in 8 Health districts in Londen	constante toename incidentie autistische stoornis en atypisch autisme, niet beïnvloed door introductie BMR-vaccin in 1988
Chen ⁴⁶	observationeel; time series	2407 patiënten met autistische stoornis in het Verenigd Koninkrijk, geboren van 1959 tot 1993	constante toename incidentie autistische stoornis, niet beïnvloed door introductie BMR-vaccin in 1988
Honda ⁴⁷	observationeel; time series	31 426 kinderen geboren van 1988 tot 1996 in Yokohama, Japan	toename incidentie autisme tijdens afname van BMR-vaccinatiegraad
<i>Hypothese 3: de ontwikkeling van autisme is in de tijd gerelateerd aan het toedienen van de BMR-vaccinatie</i>			
DeWilde ⁵⁶	case control	71 kinderen met autisme en 284 controles uit het Verenigd Koninkrijk	huisartsbezoek van kinderen met – uiteindelijk – autisme in periodes rond vaccinatie niet anders dan controles
Fombonne ⁴⁸	case control	3 groepen kinderen met autisme uit het Verenigd Koninkrijk; 2 BMR-gevaccineerd (n=96, n=68), 1 niet gevaccineerd (n=98)	leeftijd van drie groepen waarop ouders zich voor het eerst zorgen maken over autisme niet verschillend; geen verband tussen regressie in de ontwikkeling en optreden darmontsteking
Makela ⁴⁹	retrospectief case-series	352 patiënten met autisme, afkomstig uit groep van 535 544 gevaccineerde kinderen uit Finland	geen clustering in tijd van opnames voor autisme na vaccinatie
Madsen ²⁸	retrospectief cohort onderzoek	316 patiënten met autistische stoornis en 422 patiënten met stoornissen binnen het autistisch spectrum uit groep van 537 303 kinderen uit Denemarken	leeftijd van gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen bij stellen diagnose niet verschillend; geen clustering in stellen diagnose na vaccinatie

Taylor ⁴⁵	observationeel; time series	498 patiënten met autistische stoornis of atypisch autisme geboren van 1979 tot 1992 in 8 <i>Health districts</i> in Londen, Verenigd Koninkrijk	leeftijd van gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen bij stellen diagnose niet verschillend; voor 1 van de 12 onderzochte periodes na vaccinatie clustering van eerst geuite zorg door ouders
<i>Hypothese 4: de BMR-vaccinatie is geassocieerd met een nieuwe vorm van autisme</i>			
Black ⁵⁹	case control onderzoek	96 patiënten met autisme en 449 controles uit de <i>UK General Practice Research Database</i> , Verenigd Koninkrijk	odds ratio voor darmontsteking bij kinderen met autisme tov controles 1,0 (0,5-2,2)
Taylor ⁵⁸	populatie onderzoek	473 patiënten met autistische stoornis of atypisch autisme, geboren van 1979 tot 1998 in 5 <i>Health districts</i> in Londen, Verenigd Koninkrijk	geen verandering in tijd in percentage autistische kinderen met darmontsteking of regressie in de ontwikkeling
Peltola ⁵⁷	retrospectief case-series	31 patiënten met darmontsteking, afkomstig uit groep van 535 544 gevaccineerde kinderen uit Finland	patiënten met darmontsteking ontwikkelden geen autisme
Makela ⁴⁹	retrospectief case-series	352 patiënten met autisme, afkomstig uit groep van 535 544 gevaccineerde kinderen uit Finland	patiënten met autisme hadden geen darmontsteking

4.2 Oordeel over het belang van vaccinatie

In Nederland ligt het landelijk percentage voor BMR-gevaccineerde kinderen al jaren boven de 95 procent.⁶⁶ Dit percentage vertoonde per gemeente overigens een aanzienlijke variatie, en er zijn de laatste jaren epidemieën opgetreden bij mensen die zich niet laten vaccineren.

In een eerder uitgebracht advies wees de commissie op een epidemie van mazelen onder niet-gevaccineerde mensen in Nederland in 1999 en 2000.^{3,67} Vierennegentig procent van de patiënten met mazelen was niet gevaccineerd, en van de 158 gevaccineerde zieken hadden 157 de tweede dosis vaccin (nog) niet ontvangen. De epidemie vergde drie dodelijke slachtoffers en 72 patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen.

In 2004 en 2005 was er in ons land een tweede uitbraak, nu van rodehond.⁶⁸ Rodehond verloopt op de kinderleeftijd meestal vrij onschuldig, maar een infectie tijdens de zwangerschap kan leiden tot abortus, congenitale afwijkingen of ernstige ziekte van de pasgeborene.¹ Het overgrote deel van de 387 patiënten was niet gevaccineerd. Er zijn 32 infecties tijdens de zwangerschap gemeld, met 15 congenitale rubella-infecties tot gevolg.⁶⁸

In het begeleidend commentaar bij de eerste publicatie van Wakefield waarschuwden Chen en DeStefano voor een daling in de vaccinatiegraad als mogelijk

gevolg van deze publicatie.¹⁹ Zo'n daling zou dan weer kunnen leiden tot een stijging in het optreden van de ziekte waartegen de vaccinatie is gericht. De commissie benadrukt het belang van deze waarschuwing, gezien het feit dat dit verschijnsel zich al een aantal keren heeft voortgedaan. Na een publicatie over bijwerkingen van de vaccinatie tegen kinkhoest in de jaren zeventig van de vorige eeuw daalde in het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld de vaccinatiegraad tegen kinkhoest, en steeg het aantal patiënten.⁶⁹ Ook elders daalde in die tijd de vaccinatiegraad tegen kinkhoest sterk. Het gevolg was dat in de landen met een sterk gedaalde vaccinatiegraad de incidentie van kinkhoest tot honderd keer hoger was dan in de landen waar zich dat niet voordeed.⁷⁰

In het Verenigd Koninkrijk doen zich de laatste jaren in toenemende mate uitbraken van mazelen voor, die eveneens verband houden met de lage vaccinatiegraad.⁷¹ In Japan zorgen onrust over de veiligheid van vaccinatie tegen mazelen en de als gevolg daarvan sterk gedaalde vaccinatiegraad de laatste jaren voor meer dan 100 000 gevallen van mazelen per jaar, met naar schatting tussen de vijftig en honderd doden.⁷² Een daling van de vaccinatiegraad in Nederland zou ook hier een toename in bof, mazelen of rodehond tot gevolg kunnen hebben, met daaraan gekoppeld ziekte en sterfte die mét vaccinatie te voorkomen is.

Literatuur

- 1 Rijksvaccinatieprogramma. 2006. Internet: <http://www.rivm.nl/preventie/vaccinatie/Rijksvaccinatieprogramma/Rijksvaccinatieprogramma.jsp>.
 - 2 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M e.a. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
 - 3 Gezondheidsraad. Bijwerkingen vaccinaties; Rijksvaccinatieprogramma 1997-2001. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: 2002/16.
 - 4 Gezondheidsraad. Bijwerkingen vaccinaties; Rijksvaccinatieprogramma 2002-2003. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/14.
 - 5 Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet* 2003; 362: 1133-41.
 - 6 Wereldgezondheidsorganisatie. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneve: Wereldgezondheidsorganisatie; 1994.
 - 7 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC, Verenigde Staten: American Psychiatric Association; 1994.
 - 8 Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 399-406.
 - 9 Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA* 2003; 289: 87-9.
 - 10 Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S e.a. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 694-702.
 - 11 Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001; 285: 3093-9.
-

- 12 Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a
United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 2001; 108: 1155-
61.
- 13 Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism
in a US metropolitan area. *JAMA* 2003; 289: 49-55.
- 14 Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an
update. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 365-82.
- 15 Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta
Paediatr* 2005; 94: 2-15.
- 16 Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The Genetics of Autism. *Pediatrics* 2004; 113: e472-86.
- 17 Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP e.a. Evidence of persistent
measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993; 39: 345-53.
- 18 Wakefield AJ, Sim R, Akbar AN, Pounder RE, Dhillon AP. In situ immune responses in Crohn's
disease: a comparison with acute and persistent measles virus infection. *J Med Virol* 1997; 51: 90-
100.
- 19 Chen RT, DeStefano F. Vaccine adverse events: causal or coincidental? *Lancet* 1998; 351: 611-2.
- 20 Iizuka M, Nakagomi O, Chiba M, Ueda S, Masamune O. Absence of measles virus in Crohn's
disease. *Lancet* 1995; 345: 199.
- 21 Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, Kanazawa K, Nakajima H, Saito H e.a. Absence of measles viral
genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut*
1996; 38: 211-5.
- 22 Afzal MA, Minor PD, Begley J, Bentley ML, Armitage E, Ghosh S e.a. Absence of measles-virus
genome in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1998; 351: 646-7.
- 23 Afzal MA, Ozoemena LC, O'Hare A, Kidger KA, Bentley ML, Minor PD. Absence of detectable
measles virus genome sequence in blood of autistic children who have had their MMR vaccination
during the routine childhood immunization schedule of UK. *J Med Virol* 2006; 78: 623-30.
- 24 D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ. No evidence of persisting measles virus in peripheral blood
mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2006; 118: 1664-75.
- 25 Feeney M, Ciegg A, Winwood P, Snook J. A case-control study of measles vaccination and
inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group. *Lancet* 1997; 350: 764-6.
- 26 Metcalf J. Is measles infection associated with Crohn's disease? *BMJ* 1998; 316: 166.
- 27 Wilson K, Mills E, Ross C, McGowan J, Jadad A. Association of autistic spectrum disorder and the
measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch
Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 628-34.
- 28 Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P e.a. A population-based
study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477-82.
- 29 Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event
reporting system (VAERS) as a surveillance system. *VAERS Working Group. Vaccine* 1999; 17:
2908-17.
-

- 30 Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review. Measles-Mumps-Rubella
vaccine and autism. Washington, D.C. Verenigde Staten: National Academy press; 2001.
- 31 Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 1997;
112: 10-20.
- 32 Working party on MMR Vaccine. Report of the working party on MMR Vaccine. Medicines Control
Agency; 1999.
- 33 Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-
mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;
19: 1127-34.
- 34 Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisation
under the national vaccination programme of the Netherlands. Number III - Reports in 1996 and
1997. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000: V/000001/003.
- 35 Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisation
under the national vaccination programme of the Netherlands. Number IV - Reports in 1998.
Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000: V/000001/004.
- 36 Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisation
under the national vaccination programme of the Netherlands. Number VI - Reports in 1999.
Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2001: 000001 005.
- 37 Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisation
under the national vaccination programme of the Netherlands. Number VII - Reports in 2000.
Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2002: 000001006/2002.
- 38 Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisation
under the national vaccination programme of the Netherlands. Number VIII - Reports in 2001.
Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2003: 000001007/2003.
- 39 Vermeer-de Bondt PE, Van der Maas NAT, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events
following immunisation under the national vaccination programme of the Netherlands. Number IX -
Reports in 2002. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2004: 000001009/2004.
- 40 Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, Maas van der NAT, Wesselo C, Phaff TAJ. Adverse events
following immunisation under the national vaccination programme of the Netherlands. Number X -
Reports in 2003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2005: 240071001/2004.
- 41 Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, Phaff TAJ, Wesselo C, Maas van der NAT. Adverse events
following immunisation under the national vaccination programme of the Netherlands. Number XI -
Reports in 2004. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2005: 240071002/2005.
- 42 Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in
California. *JAMA* 2001; 285: 1183-5.
- 43 Kaye JA, Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of
autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322: 460-3.
- 44 Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG e.a. MMR vaccination and
pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004; 364: 963-9.
-

- 45 Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J e.a. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026-9.
- 46 Chen W, Landau S, Sham P, Fombonne E. No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychol Med* 2004; 34: 543-53.
- 47 Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 572-9.
- 48 Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001; 108: E58.
- 49 Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002; 110: 957-63.
- 50 DeStefano F, Chen RT. Negative association between MMR and autism. *Lancet* 1999; 353: 1987-8.
- 51 Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet* 1999; 354: 949-50.
- 52 Roger JH. The MMR question. *Lancet* 2000; 356: 160-1.
- 53 Taylor B, Miller E, Farrington P. MMR vaccination and autism. Authors' reply. *Lancet* 2000; 354: 950.
- 54 Taylor B, Miller E, Farrington CP. Response to the MMR question. *Lancet* 2000; 356: 1273.
- 55 Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19: 3632-5.
- 56 DeWilde S, Carey IM, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Br J Gen Pract* 2001; 51: 226-7.
- 57 Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351: 1327-8.
- 58 Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324: 393-6.
- 59 Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2002; 325: 419-21.
- 60 Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP e.a. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004; 363: 750.
- 61 Horton R. A statement by the editors of *The Lancet*. *Lancet* 2004; 363: 820-1.
- 62 Murch SH. A statement by Dr Simon Murch. *Lancet* 2004; 363: 821-2.
- 63 Walker-Smith JA. A statement by Professor John walker-Smith. *Lancet* 2004; 363: 822-3.
- 64 Wereldgezondheidsorganisatie. Vaccines, immunization and biologicals.
Wereldgezondheidsorganisatie. <http://www.who.int/vaccines/en/measles.shtml>
- 65 Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: vaccines and autism. Washington, D.C. Verenigde Staten: National Academy Press; 2004.
-

- 66 Abbink F, Oomen PJ, Zwakhals SLN, de Melker HE, Ambler-Huiskes A. Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 2005. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2006: 210021005/2006.
- 67 Van den Hof S, van den Kerkhof JH, ten Ham PB, van Binnendijk RS, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenbergen JE. Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2529-33.
- 68 Van der Veen Y, Hahné S, Ruijs H, Timen A, van Binnendijk R, Van Loon T e.a. Rubella-epidemie 2004-2005: surveillance van congenitale gevolgen. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 19: 322-5.
- 69 Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child* 1974; 49: 46-9.
- 70 Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E e.a. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-61.
- 71 Jansen VA, Stollenwerk N, Jensen HJ, Ramsay ME, Edmunds WJ, Rhodes CJ. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science* 2003; 301: 804.
- 72 Noble KK, Miyasaka K. Measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2003; 348: 951-4.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. A.C.B. Peters, *voorzitter*
hoogleraar kinderneurologie; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
 - drs. A. Ambler, *adviseur tot 1 december 2005*
Inspectie voor de Gezondheidszorg
 - dr. S.G. van Duinen
neuropatholoog; Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.J.P. Lommen
kinderarts; Waalre
 - dr. R.H.B. Meyboom
arts; Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen, Den Bosch;
the Uppsala monitoring centre, Uppsala, Zweden
 - dr. H.C. Rümke
directeur klinisch onderzoek Vaxinostics; Vaccin Centrum van de Erasmus
Universiteit Rotterdam
 - dr. H.P. Verbrugge
jeugdarts; Santpoort
 - drs. P.E. Vermeer-de Bondt, *adviseur*
arts Maatschappij en Gezondheid; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en
Milieu, Bilthoven
 - dr. P.M.E. Wertheim-van Dillen
klinisch-viroloog; Nigtevecht
-

- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Geraadpleegde deskundige:

- prof. dr. J.K. Buitelaar
psychiater; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

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 adviseur-schap 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.