

Eribuline: nieuw oncolyticum voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker

M.M.L. van Keep^a, A.D.R. Huitema^{ab*}, J.H.M. Schellens^{bc} en J.H. Beijnen^{abc}

^a Apotheek, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

^b Afdeling Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis / het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^c Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: a.huitema@nki.nl.

KERNPUNTEN

- Tot nu toe waren de behandelmogelijkheden voor vrouwen met taxaan- en antracyclineresistente gemetastaseerde borstkanker zeer beperkt.
- Eribuline is een nieuw oncolyticum dat celdeling remt door de polymerisatie van tubuline te blokkeren.
- Behandeling met eribuline bij deze patiëntengroep gaf een significante verbetering van totale overleving ten opzichte van behandeling naar keuze van de arts.
- Eribuline is nu ook in onderzoek voor diverse andere indicaties.

Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij meer dan 13.000 vrouwen borstkanker vastgesteld. Op 1 januari 2010 waren er in ons land in totaal bijna 100.000 vrouwen met borstkanker [1]; dat maakt borstkanker in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen [2]. In 2011 zijn ruim 3000 mensen overleden aan borstkanker; daarmee is deze ziekte, na longkanker, de tweede doodsoorzaak door kanker in Nederland [3]. Hoewel door screening en betere detectie- en behandelmethoden het aantal borstkankergerelateerde doden de laatste 25 jaar is gedaald, blijft gemetastaseerde borstkanker een bron van grote zorg. Uiteindelijk ontwikkelt ongeveer een derde van alle vrouwen met borstkanker een gemetastaseerde vorm van de ziekte [4].

Systemische chemotherapie is een belangrijke behandelmethode bij gemetastaseerde borstkanker, vooral bij hormoonongevoelige, hormoonreceptor-negatieve of snel progressieve ziekte [4]. De taxanen en antracyclines worden over het algemeen beschouwd als de effectiefste middelen bij borstkanker, maar ze zijn helaas niet altijd voor alle patiënten toereikend [4]. Tot voor kort was capecitabine het enige oncolyticum dat geregistreerd is als monotherapie bij gemetastaseerde borstkanker die resistent is gebleken tegen taxanen en antracyclinederivaten.

Er zijn dus dringend nieuwe middelen nodig voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker, die zowel effectief als goed te

ABSTRACT

Eribulin: new oncolytic agent for the treatment of metastatic breast cancer

In 2011 breast cancer was the second leading cause of death from cancer in The Netherlands. Even with the better screening and treatment methods, metastatic breast cancer is still considered an incurable disease. Until recently, there were little treatment options for metastatic breast cancer that is resistant to anthracyclines and taxanes. Eribulin is a newly registered chemotherapeutic agent that inhibits cell growth by binding to tubulin. This review aims to inform pharmacists about this novel drug against metastatic breast cancer. In a randomized phase III clinical trial it has been shown that eribulin, compared to treatment of physician's choice, improved the overall survival in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. The most common adverse events were neutropenia, fatigue, alopecia, neuropathy and nausea.

van Keep MML, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Eribuline: nieuw oncolyticum voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1321.

verdragen zijn. Een dergelijk nieuw middel is eribuline (Halaven, figuur 1), dat sinds kort geregistreerd is voor "tweedelijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom bij patiënten die eerder zijn behandeld met een antracyclinederivaat en een taxaan, tenzij de patiënt niet in aanmerking kwam voor deze behandeling" [5].

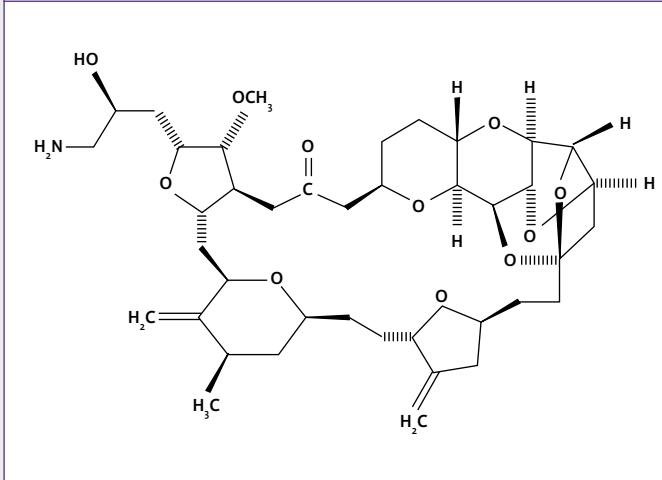
Dit artikel beschrijft het werkingsmechanisme, het preklinisch en klinisch onderzoek en de klinische farmacologie van dit nieuwe middel tegen kanker.

Werkingsmechanisme

Microtubuli vormen een onderdeel van het cytoskelet van de cel en zijn opgebouwd uit het eiwit tubuline. Behalve voor het ondersteunen van de structuur van de cel, zijn microtubuli belangrijk bij de celdeling. Microtubuli binden tijdens de celdeling aan de chromatiden en trekken deze uit elkaar, zodat twee celkernen kunnen ontstaan. Eribuline bindt aan de groeiende einden van de microtubuli en remt hun polymerisatie. Hierdoor worden inactieve tubulinestructuren gevormd. Dit leidt tot blokkade van de overgang van de G₂-fase naar de M-fase van de mitose en na langdurige blokkering uiteindelijk tot apoptose [4].

Taxanen (docetaxel en paclitaxel) interfereren ook met de werking van microtubuli. In tegenstelling tot deze taxanen, remt eribuline de depolarisatie (inkorting) van de microtubuli echter niet. Dit

FIGUUR 1
Structuurformule van eribuline



FIGUUR 2
De zeespons *Halichondria okadai*



verschil in werkingsmechanisme kan mogelijk verklaren waarom eribuline werkzaam kan zijn bij patiënten die eerder met taxanen zijn behandeld.

Preklinisch onderzoek

ER-076349 en eribuline zijn synthetische analoga van halichondrine B, met een vereenvoudigde structuur. Halichondrine B wordt gewonnen uit de zeespons *Halichondria okadai* (figuur 2) en is actief tegen verschillende typen kankercellen. Omdat de zeespons zeldzaam is en er slechts een heel kleine hoeveelheid halichondrine B uit gewonnen kan worden, is een methode ontwikkeld voor de totale chemische synthese ervan [6]. De synthese van halichondrine B is echter erg ingewikkeld en omvat zeer veel stappen. Daarom zijn analoga met een vereenvoudigde structuur ontwikkeld. Hieruit kwamen onder andere eribuline en ER-076349 voort [7].

Hoewel uit in-vitro-studies blijkt dat ER-076349 twee keer zo potent is als eribuline, blijkt eribuline in in-vivo-modellen een sterkere antitumorwerking te bezitten [8-10]. Deze sterkere werking wordt veroorzaakt doordat eribuline, in tegenstelling tot ER-076349, de mitose irreversibel blokkeert. Daarom is eribuline verder ontwikkeld [10].

Eribuline wordt geleverd in flacons met 2 mL oplossing voor injectie met eribulinemesilaat, equivalent aan 0,44 mg/mL eribuline. Eribulinemesilaat is opgelost in ethanol en water voor injecties [5].

Klinisch onderzoek

Fase I

Er zijn drie fase-I-studies uitgevoerd waarin de veiligheid, de farmacokinetische eigenschappen en de maximaal tolereerbare dosis van eribuline zijn onderzocht bij patiënten met verschillende soorten tumoren [11-13]. Hierbij werden verschillende schema's en toedieningswijzen bestudeerd.

De bijwerkingen waren over het algemeen mild en eribuline werd

goed verdragen. Als dosislimiterende toxiciteit werden febriele neutropenie, neutropenie en moeheid genoemd.

Tabel 1 geeft de resultaten van de fase-I-studies weer. Uiteindelijk is voor verdere klinische ontwikkeling een schema gekozen waarin op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 28 dagen 1,23 mg/m² eribuline (overeenkomend met 1,4 mg/m² eribulinemesilaat) wordt gegeven.

Fase II

Er zijn drie fase-II-studies verricht die de effectiviteit en verdraagbaarheid van eribuline onderzochten bij voorbehandelde patiënten met gemetastaseerde borstkanker [14-16]. In twee studies waren alle patiënten eerder behandeld met een antracyclinederivaat en een taxaan [14, 16]. In de derde studie waren alle patiënten, behalve met een antracyclinederivaat en een taxaan, ook behandeld met capecitabine [15]. Vahdat e.a. [14] gaven de patiënten eerst een dosis eribuline op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 28 dagen. Toen bleek dat op dag 15 de therapie vanwege bijwerkingen vaak moest

TABEL 1
Farmacokinetische uitkomsten van de fase-I-onderzoeken

Referentie	Synold 2005 [11]	Tan 2009 [12]	Goel 2009 [13]
MTD (mg/m ²)	1,23	1,76	0,88
C _{max} * (µg/mL)	niet vermeld	0,369	0,144
AUC* (µg·mL ⁻¹ ·h)	niet vermeld	1,842	0,653
Klaring* (L·h ⁻¹ ·m ⁻²)	niet vermeld	1,16	1,92
Eliminatiehalf-waardetijd	36-48 uur	2 dagen	40 uur

AUC: area under curve; MTD: maximaal tolereerbare dosis.
* C_{max}, AUC en klaring zijn gegeven voor de dosis die in de betreffende studie als MTD naar voren kwam.

TABEL 2

Resultaten van klinische studies fase II en III

	Fase II			Fase III	
	Vahdat 2009 [14]	Cortes 2010 [15]	Aogi 2012 [16]	Cortes 2011 [17] Twelves 2010 [18] eribuline	TPC
Primair eindpunt					
Totale overleving (maanden, mediaan)	9,0	10,4	11,1	13,1 [17] 13,2 [18]	10,6 [17] 10,5 [18]
Totale overleving na zes maanden (%)	67,8	72,3			
Totale overleving na een jaar (%)	45,7		44,5	53,9 [17] 54,5 [18]	43,7 [17] 42,8 [18]
Totale overleving na twee jaar (%)				21,9 [18]	19,2 [18]
Secundaire eindpunten					
Progressievrije overleving (maanden, mediaan)	2,6	2,6	3,7	3,7 [17]	2,2 [17]
Progressievrije overleving na 6 maanden	25,9	15,6			
Objectieve respons (%) (CR + PR) *	11,5	9,3	21,3	12 [17]	5 [17]
Responsduur (maanden, mediaan)	5,6	4,1	3,9	4,2 [17]	6,7 [17]
Clinical benefit (%) (CR + PR + SD \geq 6 maanden)	17,2	17,1	27,5	23 [17]	17 [17]
Stabiele ziekte (%)	42,5	46,5	37,5		

CR: complete respons; PR: partiële respons; SD: stabiele ziekte; TPC: *treatment of physician's choice*.
* Geen CR, behalve bij eribuline in de fase-III-studie van Cortes e.a. (1% CR) [17].

worden uitgesteld, is de rest van de patiënten behandeld met een dosis op dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen. Dit laatste schema is ook in de andere twee studies gebruikt [15, 16]. Bij alle drie studies werd eribuline toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 2 tot 5 minuten.

Toxische verschijnselen van graad 3 of 4 die in alle studies frequent voorkwamen, waren neutropenie, leukopenie, moeheid, perifere neuropathie en febrile neutropenie [14-16].

Tabel 2 geeft de resultaten van de drie fase-II-studies weer. De drie studies geven een gemiddelde respons (complete plus partiële respons) van 11,9%.

Fase III

De gerandomiseerde fase-III-studie van Cortes e.a. (EMBRACE) [17] werd uitgevoerd bij 762 vrouwen met lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker die al behandeld waren met ten minste een antracyclinderivaat en een taxaan. Alle deelnemende patiënten hadden twee tot vijf eerdere chemotherapieregimes gehad. De patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met 1,23 mg/m² eribuline als intraveneuze infusie gedurende 2 tot 5 minuten op dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen, of behandeling naar keuze van de arts (*treatment of physician's choice*, TPC). Het primaire eindpunt was totale overleving; secundaire eindpunten waren progressievrije overleving, objectieve responspercentages en responsduur.

De patiënten in de TPC-groep werden voor het grootste deel behandeld met chemotherapie (vooral vinorelbine, gemcitabine

of capecitabine) en een klein deel werd behandeld met hormoontherapie.

In tabel 2 zijn de resultaten van de EMBRACE-studie weergegeven. Op het moment van de analyse was de mediane totale overleving 13,1 maanden in de eribulinegroep en 10,6 maanden in de TPC-groep. Gebruik van eribuline resulteerde in een significant betere totale overleving dan TPC. Het percentage patiënten met een objectieve respons in de groep die behandeld werd met eribuline was ook significant hoger dan in de TPC-groep [17]. Andere resultaten van de EMBRACE-studie komen ongeveer overeen met die uit de fase-II-studies.

De bijwerkingen van eribuline waren in de EMBRACE-studie, net als in de fase-I- en fase-II-studies, vooral neutropenie, moeheid, kaalheid, neuropathie en misselijkheid [17].

In december 2010, op het San Antonio Breast Cancer Symposium, werden de resultaten gepresenteerd van een update van de analyse van de overleving in het EMBRACE-onderzoek [18]. In deze analyse is de mediane totale overleving in de eribulinegroep 13,2 maanden en in de TPC-groep 10,5 maanden. Dit komt overeen met de uitkomst van de eerste analyse [17]. In tabel 2 staan verdere resultaten die uit de update naar voren kwamen.

Andere indicaties

Inmiddels zijn er ook studies verricht naar eventuele andere toepassingen van eribuline. Bij gemetastaseerde hoofd- en halskanker gaf eribuline geen klinisch significante respons [19] en ook bij gemetastaseerde alveesklierkanker was er onvoldoende res-

pons te zien [20]. Bij niet-kleincellige longkanker in stadium IIIb of IV, die eerder is behandeld met een platinaderivaat en een taxaan, was wel een effect te zien van eribuline. Dit effect moet nog verder worden onderzocht [21]. In fase-II-onderzoek bij wekedelensarcoom bleek eribuline actief (op basis van progressievrije overleving na 12 weken) [22].

Ook wordt nu onderzocht of eribuline als eerstelijns therapie kan worden gebruikt bij gemetastaseerde borstkanker. De eerste resultaten van deze studie (*open label*, gerandomiseerd versus capecitabine) tonen een niet-significante trend tot betere overleving na eribuline [23].

Klinische farmacologie

Eribuline wordt gegeven in een dosis van 1,23 mg/m² (overeenkomend met 1,4 mg/m² eribulinemesilaat) op dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen en wordt gedurende 2 tot 5 minuten intraveneus toegediend. Bij milde leverfunctiestoornissen dient de dosering verlaagd te worden naar 0,97 mg/m² en bij matige leverfunctiestoornissen naar 0,62 mg/m². Bij ernstige leverfunctiestoornissen is eribuline niet onderzocht [5]. Bij nierfunctiestoornissen is alleen dosisaanpassing nodig wanneer de creatinineklaring lager is dan 40 mL/min. Wat de dosisaanpassing moet zijn, is niet bekend [5]. Omdat patiënten misselijk kunnen worden van eribuline, moet overwogen worden anti-emetische profylaxe te geven, inclusief corticosteroïden [5].

Eribuline heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Het heeft een groot distributievolume en wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten. Er zijn geen belangrijke humane metabolieten van eribuline bekend. Eribuline heeft een geringe klaring maar er is bij wekelijkse toediening geen significante accumulatie in het lichaam. De farmacokinetische eigenschappen zijn bij een dosis van 0,25 tot 4,0 mg/m² niet afhankelijk van dosis of tijd [5]. Hoewel niet precies bekend is via welk transporteiwit eribuline wordt geëlimineerd, is wel bekend dat eliminatie grotendeels via de gal geschiedt. Omdat remming van dit transport kan leiden tot sterke verhoging van de plasmaconcentratie, wordt afgeraden gelijktijdig met eribuline geneesmiddelen te gebruiken die levertransporteiwitten remmen, zoals ciclosporine, verapamil, claritromycine en ritonavir. De fabrikant raadt ook gelijktijdig gebruik met enzyminductoren af. Met CYP3A4-remmers worden geen interacties verwacht [5].

Eribuline moet niet gebruikt worden bij een lang-QT-interval-syndroom of als, voordat de behandeling begint, het neutrofielen- of trombocytenaantal onvoldoende is. Als zich op dag 1 of 8 niet-hematologische toxiciteit graad 3 of 4 voordoet, of als het neutrofielen- of trombocytenaantal te laag is, moet de behandeling worden uitgesteld. Bij langdurig slechte bloedwaarden of ernstige bijwerkingen moet de dosis blijvend worden verlaagd [5]. Omdat eribuline bij ratten schadelijk is voor de foetus, mag eribuline bij mensen niet tijdens de zwangerschap worden gegeven. Ook moeten vrouwen voorkomen dat ze zwanger raken zolang zijzelf of hun mannelijke partners eribuline gebruiken. Over uitscheiding van eribuline in de moedermelk is niets bekend. Maar omdat risico voor de pasgeborene niet kan worden uitgesloten, mag eribuline niet worden gebruikt in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven [5].

Omdat bij ratten en honden testiculaire toxiciteit is waargenomen na het gebruik van eribuline, dienen mannelijke patiënten rekening te houden met mogelijke irreversibele infertiliteit na de behandeling met eribuline.

Bijwerkingen die zeer vaak (>10%) voorkomen zijn neutropenie, leukopenie, anemie, verminderde eetlust, perifere neuropathie, hoofdpijn, misselijkheid, constipatie, diarree, braken, alopecia, artralgie en myalgie, vermoeidheid/asthenie en pyrexie [5].

Besluit

Concluderend is eribuline een belangrijk nieuw chemotherapeuticum dat in de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker een betere overleving geeft dan de bestaande therapieën. In de toekomst kan het middel mogelijk ook voor andere indicaties worden voorgeschreven.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- Borstkanker: incidentie, prevalentie en sterfte naar leeftijd en geslacht. In: Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/kanker/borstkanker/cijfers-longkanker-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-2010-kopie-kopie/. Geraadpleegd 2012 sep 27.
- Borstkanker: Hoeveel zorg gebruiken patiënten en wat zijn de kosten? In: Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/kanker/borstkanker/omvang/. Geraadpleegd 2012 sep 27.
- Doodsoorzaken; korte lijst (belangrijke doodsoorzaken), leeftijd, geslacht. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek. http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=7052_95&LA=NL. Geraadpleegd 2012 sep 27.
- Perry CM. Eribulin. *Drugs*. 2011 jul 9;71(10):1321-31.
- Samenvatting van de productkenmerken Halaven. Hatfield: Eisai Europe. www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf. Geraadpleegd 2013 feb 7.
- Aicher TD, Buszek KR, Fang FG, et al. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. *J Am Chem Soc*. 1992;114(8):3162-4.
- Ledford H. Complex synthesis yields breast-cancer therapy. *Nature*. 2010 dec 2;468(7324):608-9.
- Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res*. 2001 feb 1;61(3):1013-21.
- Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, et al. In vivo anticancer activity of synthetic halichondrin B macrocyclic ketone analogs ER-076349 and ER-086526 correlates with ability to induce irreversible mitotic blocks [abstract 1976]. In: Annual meeting of the American Association for Cancer Research, New Orleans, 2001 mrt 24-28.
- Towle MJ, Salvato KA, Wels BF, et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. *Cancer Res*. 2011 jan 15;71(2):496-505.
- Synold TW, Morgan RJ, Newman EM, et al. A phase I pharmacokinetic and target validation study of the novel anti-tubulin agent E7389: a California Cancer Consortium trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2005 jun 1;23(16S):3036.
- Tan AR, Rubin EH, Walton DC, et al. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009 jun 15;15(12):4213-9.
- Goel S, Mita AC, Mita M, et al. A phase I study of eribulin mesylate (E7389), a mechanistically novel inhibitor of microtubule dynamics, in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009 jun 15;15(12):4207-12.

- 14 Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2009 jun 20;27(18):2954-61.
- 15 Cortes J, Vahdat L, Blum JL, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2010 sep 1;28(25):3922-8.
- 16 Aogi K, Iwata H, Masuda N, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2012 jun;23(6):1441-8.
- 17 Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 mrt 12;377(9769):914-23.
- 18 Twelves C, Loesch D, Blum J, et al. Updated survival analysis of a phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in subjects with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [abstract]. *Canc Res*. 2010 dec 15;70(24 Suppl):P6-14-18.
- 19 Arnold SM, Moon J, Williamson SK, et al. Phase II evaluation of eribulin mesylate (E7389, NSC 707389) in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group trial S0618. *Invest New Drugs*. 2011 apr;29(2):352-9.
- 20 Renouf DJ, Tang PA, Major P, et al. A phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs*. 2012 jun;30(3):1203-7.
- 21 Gitlitz BJ, Tsao-Wei DD, Groshen S, et al. A phase II study of halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with a taxane: a California cancer consortium trial. *J Thorac Oncol*. 2012 mrt;7(3):574-8.
- 22 Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol*. 2011 okt;12(11):1045-52.
- 23 Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes [abstract]. *Cancer Res* 2012 dec 15;72(24 Suppl):S6-6.

Kosteneffectiviteit van herpeszostervaccinatie bij ouderen

Rogier Klok

Een substantieel deel van de ouderen in Nederland heeft last van herpes zoster door reactivatie van het varicellazostervirus, waarmee bijna alle Nederlandse volwassenen in hun jeugd zijn geïnfecteerd. Een van de belangrijkste complicaties van herpes zoster is de postherpetische neuralgie.

De Boer en collega's bekijken de kosteneffectiviteit van het vaccineren van ouderen in Nederland tegen herpes zoster. Ze ontwikkelden een cohortmodel om de incrementele kosteneffectiviteitsratio van de vaccinatie te vergelijken met geen vaccinatie. In het model zijn gepubliceerde gegevens ingevoerd betreffende epidemiologie, vaccineffectiviteit, kwaliteit van leven, kosten van vaccinatie en kosten van behandeling. In deze studie is alleen gekeken naar een populatie van immuuncompetente ouderen.

In de *base-case analysis* (de analyse met de meest waarschijnlijke aannames) werd gevonden dat het vaccineren van een cohort van 100.000 zestigjarigen leidde tot het voorkómen van 4136 gevallen van herpes zoster en 305 gevallen van postherpetische neuralgie. De incrementele kosteneffectiviteitsratio voor deze groep, vanuit een maatschappelijk perspectief, was €35.555 per *quality-adjusted*

life year (QALY). De incrementele kosteneffectiviteitsratio was lager voor vrouwen en was het gunstigst bij de vaccinatie van een cohort van zeventigjarigen. Het model was vooral gevoelig voor variatie in de prijs van het vaccin en in de incidentie van herpes zoster. Daarnaast was het model gevoelig voor variatie in de vaccineffectiviteit, in de duur van bescherming door het vaccin en in de schatting van de impact van milde pijn op de kwaliteit van leven.

De Boer en collega's concluderen dat het vaccineren van ouderen mogelijk kosteneffectief is in Nederland. Dit hangt af van het afkappunt: in Nederland bestaat geen officieel afkappunt voor wat men bereid is te betalen voor één QALY.

de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine*. 2013 feb 18;31(9):1276-83.

Klok R. *Kosteneffectiviteit van herpeszostervaccinatie bij ouderen*. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:e1312.