

RIVM rapport 210021004/2006

Het Rijksvaccinatieprogramma nu en in de toekomst

Ontwikkelingen in 2005

H.E. de Melker (red.)

Met medewerking van:

F. Abbink, H.G.A.M. van de Avoort,
W.A.M. Berbers, R.S. van Binnendijk, H.J. Boot,
K. Borgen, Y.T.H.P. van Duynhoven,
A.A.M. Gerritsen, S.L. de Greeff, S.J.M. Hahné,
T.G. Kimman, M.R. Klein, M.P.G. Koopmans,
K. Kremer, M.J.W. van de Laar,
N.A.T. van der Maas, M.J.J. Mangen, A. Meijer,
F.R. Mooi, S.D. Mylius, D.W. Notermans,
M.A.B. van der Sande, D. van Soolingen,
L.M. Schouls, E.A. Stolk, J. Wallinga,
G.A. de Wit

Contact:

H.E. de Melker

Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie

E-mail: h.de.melker@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van Ministerie van VWS, in het kader van project V210021, evaluatie en advisering RVP.

Rapport in het kort

Het Rijksvaccinatieprogramma nu en in de toekomst: ontwikkelingen in 2005

Het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland is effectief en veilig. De ziekten waartegen momenteel wordt gevaccineerd zijn grotendeels onder controle. In 2004/2005 heerste er echter een rubella-epidemie voornamelijk onder personen bij wie vaccinatie was geweigerd op grond van bevindelijk gereformeerde overtuiging. Daarnaast zijn er in 2004 en 2005 incidenten van bof (onder gevaccineerden) en van mazelen (onder niet gevaccineerden) geweest.

Per 1 januari 2005 is het difterie, tetanus, poliomyelitis, hele-cel kinkkoest en Haemophilus influenzae vaccin vervangen door een combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent en is een daling zichtbaar in het aantal meldingen van postvaccinale verschijnselen. Vanaf 1 januari 2006 zullen kinderen die geboren worden uit moeders die chronisch geïnfecteerd zijn met hepatitis B vlak na de geboorte een extra vaccinatie krijgen.

Het Rijksvaccinatieprogramma kan met vaccins tegen andere ziekten uitgebreid worden. Vanaf 1 april 2006 zal pneumokokkenvaccinatie voor kinderen ingevoerd worden en om de effecten hiervan te evalueren is uitbreiding van surveillance van invasieve pneumokokken infecties gewenst. De wenselijkheid van opname van vaccinatie tegen waterpokken, gordelroos, humaan papillomavirus en rotavirus moet op korte termijn overwogen worden, gezien de beschikbaarheid van deze vaccins. Om inzicht te krijgen in de gezondheids- en economische effecten van deze vaccinaties is kosteneffectiviteitsonderzoek geïndiceerd. Opname in het Rijksvaccinatieprogramma van vaccins tegen influenza, hepatitis A, meningokokken B, respiratoir syncytieel virus en tuberculose is om verschillende redenen op korte termijn nog niet aan de orde.

Voortdurende bewaking van de effectiviteit van het Rijksvaccinatieprogramma is van groot belang. Handhaven van de hoge vaccinatiegraad is essentieel om terugkeer van ziekten te voorkómen.

Trefwoorden: Rijksvaccinatieprogramma, BMR, DKTP/Hib, hepatitis B, meningokokken C

Abstract

The National Immunisation Programme now and in the future: developments in 2005

The National Immunisation Programme in the Netherlands is effective and safe. The target diseases are largely under control. However, in 2004/2005 a rubella outbreak occurred among individuals who had declined vaccination on religious grounds. Furthermore, there have been incidents of mumps (among vaccinated individuals) and measles (among unvaccinated individuals) in 2004 and 2005.

In January 2005 the diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis and Haemophilus influenzae vaccine was replaced by a combination vaccine including an acellular pertussis component and subsequently a decrease in adverse events was noticed. From January 2006 onwards, children of hepatitis B antigen-positive mothers will receive an extra vaccination at birth.

The National Immunisation Programme could be extended with new target diseases. In April 2006, pneumococcal vaccination for infants will be introduced and to evaluate the effects of vaccination it is desired to enhance the surveillance of invasive pneumococcal disease. The desirability to introduce vaccinations for chickenpox, shingles, human papillomavirus and rotavirus must be considered on the short-term, because of the availability of vaccines for these diseases. To gain insight into the health and economic effects of these vaccinations, cost-effectiveness studies are advised. Due to various reasons, extension of the programme with vaccinations against influenza, hepatitis A, meningococcal serogroup B, respiratory syncytial virus and tuberculosis is not yet recommended.

Monitoring the effectiveness of the National Immunisation Programme remains important. Maintaining high vaccine uptake is vital to prevent (re)emergence of disease.

Key words: National immunisation programme, MMR, DTP/IPV/Hib, hepatitis B, meningococcal serogroup C

Voorwoord

In dit rapport worden de belangrijkste ontwikkelingen gepresenteerd voor ziekten waartegen binnen het huidige Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wordt gevaccineerd of waarvoor opname in het RVP nu of in de (nabije) toekomst wordt overwogen. Het is een rapportage in het kader van project V/210021/01/VP Evaluatie en advisering RVP, projectleider Hester de Melker. Het betreft de kennisvraag “Welke ontwikkelingen zijn relevant voor de Nederlandse situatie op het gebied van vaccine-preventable diseases, vooral over epidemiologie en (kosten)effectiviteit van vaccinatie”. Informatie beperkt zich zoveel mogelijk tot ontwikkelingen die voor het beleid relevant zijn en die beschikbaar is gekomen na het verschijnen van het rapport “The national immunisation programme in the Netherlands: current status and future development”; rapportnummer V210021002/2005” waarin de stand van zaken is gegeven tot circa eind 2004¹.

De opbouw van de rapportage is als volgt. Na een inleiding waarin onder meer de wijzigingen in het RVP zoals die in 2005 zijn doorgevoerd en die worden voorzien voor 2006 zijn gegeven, wordt aandacht besteed aan de ziekten uit het huidige RVP. Voor een aantal ziekten waartegen momenteel gevaccineerd wordt in het RVP is (vrijwel) geen relevante nieuwe informatie beschikbaar gekomen sinds het uitkomen van bovengenoemd rapport. In dat geval wordt volstaan met zeer beperkte (difterie) of geen (tetanus) informatie. Vervolgens wordt voor mogelijke kandidaatvaccins voor het toekomstige RVP (zoals die in bovengenoemd rapport waren opgenomen) informatie gegeven. Bij het opstellen van de rapportage is nagegaan of er relevante nieuwe informatie was op het gebied van vaccin ten aanzien van beschikbaarheid, effectiviteit of bijwerkingen, ten aanzien van de epidemiologie van de ziekte, over microbiologie (antigene variatie bijvoorbeeld) en kosteneffectiviteit. Tot slot is aandacht besteed aan (nieuwe) overwegingen ten aanzien van mogelijke aanpassing van het RVP. Alleen wanneer er noemenswaardige informatie was op de genoemde onderdelen is dit opgenomen. Anders kwam dit onderdeel geheel (bijvoorbeeld Herpes Simplex Virus) of gedeeltelijk te vervallen. In het laatste hoofdstuk worden tot slot aandachtspunten gegeven die voortkomen uit deze rapportage ten aanzien van surveillance en onderzoek.

Wij danken het NVI voor opmerkingen op de conceptversie van deze rapportage.

Inhoud

LIJST VAN AFKORTINGEN	6
SAMENVATTING	7
1. INLEIDING.....	9
1.1 WIJZIGINGEN IN HET RVP IN 2005-2006	9
1.2 VACCINATIEGRAAD	9
2. HUIDIGE RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA	11
2.1 DIFTERIE	11
2.2 KINKHOEST	11
2.3 POLIOMYELITIS	14
2.4 HAEMOPHILUS INFLUENZAE SEROTYPE B (HIB)	16
2.5 BOF	18
2.6 MAZELEN	19
2.7 RUBELLA	20
2.8 MENINGOKOKKEN SEROGROEP C.....	24
2.9 HEPATITIS B.....	25
3. (TOEKOMSTIGE) RVP-KANDIDATEN.....	29
3.1 PNEUMOKOKKEN	29
3.2 INFLUENZA	32
3.3 HEPATITIS A	33
3.4 ROTAVIRUS	34
3.5 VARICELLA ZOSTER	36
3.6 MENINGOKOKKEN SEROGROEP B.....	38
3.7 RESPIRATOIR SYNCYTIEEL VIRUS	40
3.8 HUMAAN PAPILLOMAVIRUS.....	41
3.9 TUBERCULOSE	43
4. AANDACHTSPUNTEN VOOR SURVEILLANCE, ONDERZOEK EN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING.....	47
BIJLAGE 1. OVERZICHT VERANDERINGEN RVP VANAF 2000.....	49
BIJLAGE 2. SAMENSTELLING VACCINS VANAF 1 JUNI 2006.....	53
LITERATUUR	55

Lijst van afkortingen

AFP	Acute flaccid paralysis, acute slappe verlamming
Anti-Hbs	Antistoffen tegen hepatitis surface protein
BMR	Bof, Mazelen, Rodehond
BMRV	Bof, Mazelen, Rodehond, Varicella
BMHK	Baarmoederhalskanker
CDC	Center for Disease Control
CI	Confidence interval
Cib	Centrum voor Infectieziekten Bestrijding
CRS	Congenitaal rubella syndroom
cVDPV	Circulating vaccine-derived polioviruses
DaKTP	Difterie, acellulair Kinkhoest, Tetanus, Polio
DALY	Disability-adjusted Life Year
DT-IPV	Difterie, Tetanus en geïnactiveerd Polio vaccin
DwKTP	Difterie, whole cell Kinkhoest, Tetanus, Polio
FHA	Filamenteus haemoglutinine
Fim	Fimbriae
GBS	Guillain-Barré syndroom
GR	Gezondheidsraad
HepB	Hepatitis B
HBV	Hepatitis B virus
Hib	Haemophilus influenzae type b
HN	Hemagglutinin-neuraminidase
HPV	Humaan papillomavirus
IDU	Intraveneus drugsgebruiker
IPV	Geïnactiveerd polio vaccin
ITP	Idiopathische trombocytopenische purpura
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
MenC	Meningokokken C
MSM	Men who have sex with men
NIH	National Institute of Health
NRBM	Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis
NTvG	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
NSCK	Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde
NVI	Nederlands Vaccin Instituut
OMV	Outer membrane vesicles
OPV	Oraal Polio Vaccin
PCR	Polymerase Chain Reactie
PPD	Purified peptide derivate
Ptx	Pertussis toxine
Prn	Pertactine
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
RSV	Respiratoir Syncytieel virus
SOA	Sexueel overdraagbare aandoening
TB	Tuberculose

Samenvatting

Het huidige Rijksvaccinatieprogramma is effectief en veilig. Het doel van dit rapport was om inzicht te geven in de belangrijkste ontwikkelingen in 2005 voor ziekten waartegen binnen het huidige Rijksvaccinatieprogramma wordt gevaccineerd of waarvoor opname van vaccinatie in het programma wordt overwogen.

De ziekten waartegen momenteel wordt gevaccineerd zijn grotendeels onder controle. In 2004/2005 heerste er echter een rubella-epidemie voornamelijk onder personen bij wie vaccinatie was geweigerd op grond van bevindelijk gereformeerde overtuiging. Hierdoor is de vraag of prenatale screening op rubella-antistoffen in specifieke groepen wenselijk is weer actueel. Daarnaast zijn er in zowel 2004 als 2005 incidenten van bof (onder gevaccineerden) en van mazelen (onder niet gevaccineerden) geweest.

Per 1 januari 2005 is het difterie, tetanus, poliomyelitis, hele-cel kinkkoest en Haemophilus influenzae vaccin vervangen door een combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent en is een daling zichtbaar in het aantal meldingen van postvaccinale verschijnselen. Vanaf 1 januari 2006 zullen kinderen die geboren worden uit moeders die chronisch geïnfecteerd zijn met hepatitis B vlak na de geboorte een extra vaccinatie krijgen.

Het Rijksvaccinatieprogramma kan met vaccins tegen andere ziekten uitgebreid worden. Vanaf 1 april 2006 zal pneumokokkenvaccinatie voor kinderen ingevoerd worden en om de effecten hiervan te evalueren is uitbreiding van surveillance van invasieve pneumokokken infecties gewenst. De wenselijkheid van opname van vaccinatie tegen waterpokken, gordelroos, humaan papillomavirus en rotavirus moet op korte termijn overwogen worden, gezien de beschikbaarheid van deze vaccins. Om inzicht te krijgen in de gezondheids- en economische effecten van deze vaccinaties is kosteneffectiviteitsonderzoek geïndiceerd. Opname in het Rijksvaccinatieprogramma van vaccins tegen influenza, hepatitis A, meningokokken B, respiratoir syncytieel virus en tuberculose is om verschillende redenen op korte termijn nog niet aan de orde.

Voortdurende bewaking van de effectiviteit van het Rijksvaccinatieprogramma is van groot belang. Handhaven van de hoge vaccinatiegraad is essentieel om terugkeer van ziekten te voorkómen.

1. Inleiding

1.1 Wijzigingen in het RVP in 2005-2006

Het schema zoals in het RVP in 2005 is toegepast is weergegeven in Tabel 1. In januari 2005 werd het DwKT-IPV-Hib vaccin, waarin een hele-cel kinkhoestcomponent was opgenomen, vervangen door een combinatievaccin waarin een acellulaire kinkhoestcomponent is opgenomen (DaKT-IPV-Hib van GSK).

In 2006 zullen diverse veranderingen plaatsvinden. Allereerst zullen kinderen geboren vanaf april 2006 gevaccineerd worden tegen pneumokokken met een 3+1 schema (2, 3, 4 en 11 maanden). Pneumokokkenvaccinatie zal dan voor het merendeel van de kinderen in een tweede injectie gelijktijdig met DaKT-IPV-Hib worden toegediend. Kinderen die in aanmerking komen voor hepatitis B-vaccinatie zullen het DaKT-IPV-Hib-HBV combinatievaccin van GSK krijgen (Infanrix hexa).

Ook voor zuigelingen van HBsAg+ moeders wordt een verandering doorgevoerd in 2006. In het voorgaande schema werden deze kinderen op 2, 4 en 11 maanden gevaccineerd tegen hepatitis B. Hieraan wordt met ingang van januari 2006, een extra vaccinatie bij de geboorte toegevoegd. Tot slot zullen, vanaf medio 2006 tot naar verwachting eind 2006, vierjarigen gevaccineerd worden met DaKT-IPV (Triaxis Polio van Sanofi Pasteur).

Een overzicht van de veranderingen in het RVP vanaf 2000 staat gegeven in Bijlage 1.

1.2 Vaccinatiegraad

Voor de vaccinatietoestand per 1 januari 2004 rapporteerden we dat de lichte maar constante daling van de vaccinatiegraad bij zuigelingen die sinds 1996 had ingezet, zich had hersteld². Ook de voorlopige analyse (uitgebreide rapportage volgt separaat in 2006) van de landelijke vaccinatiegraad per 1 januari 2005 laat een gunstige ontwikkeling zien ten opzichte van voorafgaande jaren.

De vaccinatiegraad voor zuigelingen (geboortecohort 2002) bedroeg voor de volledige primaire serie van D(aK)T-IPV 97,8% (cohort 2001: 97,6%), voor Hib 97,4% (cohort 2001: 97,2%), BMR op 14 maanden 96,3% (cohort 2001: 96,3%) en voor Men C 95,5% (cohort 2001 geëxtrapoleerde gegevens: 96,3%). Voor kleuters (1999) bedroeg het landelijke inentingspercentage voor DT-IPV en aK respectievelijk 95,2% (cohort 1998: 95,1%) en 93,0% (cohort 1998: 92,1%). De vaccinatiegraad voor schoolkinderen (cohort 1994) bedroeg voor DT-IPV 95,1% (cohort 1993: 95,0%) en voor BMR 97,7% (cohort 1993: 97,6%).

Waarschijnlijk is echter dat het met de vaccinatiegraad van de geboortecohorten vanaf eind 2003 minder goed is gesteld. Dit hangt samen met de media-aandacht die er is geweest voornamelijk rond de invoering van het acellulaire kinkhoestvaccin.

Tabel 1. Vaccinatieschema Rijksvaccinatieprogramma 2005.

Leeftijd	Injectie 1	Injectie 2
2 maanden	DaKT-IPV/HIB	Hep B*
3 maanden	DaKT-IPV/HIB	
4 maanden	DaKT-IPV/HIB	Hep B*
11 maanden	DaKT-IPV/HIB	Hep B*
14 maanden	BMR	Men C
4 jaar	DT-IPV	aK
9 jaar	DT-IPV	BMR

*Alleen kinderen van wie een of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis B midden of hoog endemisch is en kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus

Bron: http://www.rivm.nl/rvp/rijks_vp/vac_schema/

2. Huidige Rijksvaccinatieprogramma

2.1 Difterie

F.R. Mooi

De boosterdosering van de difteriecomponent gaat omhoog bij invoering van het NVI DaKT-IPV voor vierjarigen hetgeen voorzien is voor 2007. Dit gebeurt naar aanleiding van de gemeten lage titers in het Pienter-project (1995-1996)³.

2.2 Kinkhoest

F.R. Mooi, S.L. de Greeff, S.D. Mylius, N.A.T. van der Maas

Vaccin

Wijzigingen

Per 1 januari 2005 is het hele-cel vaccin vervangen door een driecomponenten (Ptx, Prn en FHA) acellulair vaccin van GSK (DaKT-IPV-Hib). Ook in 2006 vinden er een aantal veranderingen plaats in het RVP. Het GSK-vaccin zal in 2006 vervangen worden door een vijfcomponenten acellulair vaccin van Sanofi (Ptx, Prn, FHA, Fim2+3). Deze veranderingen hebben tot gevolg dat een deel van de zuigelingen met twee verschillende kinkhoestvaccins wordt geënt. Kinderen die HepB-geïndiceerd zijn zullen vanaf de introductie van het pneumokokkenvaccin (in juni 2006) gevaccineerd worden met een DaKT-IPV-Hib-HepB combinatievaccin van GSK (Infanrix hexa). Dit vaccin bevat de *Bordetella pertussis* componenten Ptx, Prn en FHA. Met het oog op de veranderingen in het vaccinatieprogramma (er kan bijvoorbeeld interferentie optreden in combinatievaccins), bevelen wij aan de immuunrespons tegen de pertussisantigenen (en tegen de andere antigenen die gelijktijdig met het combinatievaccin worden toegediend) te bepalen en te vergelijken met referentiewaarden.

In diverse landen zijn acellulaire kinkhoestvaccins geregistreerd voor adolescenten en volwassenen. In Nederland is TriaxisTM Polio (DaKT-IPV) van Sanofi Pasteur MSD geregistreerd voor boostervaccinatie vanaf 3 jaar en Boostrix (DaKT) van GSK voor 10- tot 18-jarigen.

Effectiviteit

Studies in een muismodel hebben aangetoond dat stamvariatie van invloed is op de effectiviteit van kinkhoestvaccins⁴. De mismatch tussen klinische isolaten en vaccinstammen is waarschijnlijk vooral belangrijk in individuen met lage (weggeëbde) immuniteit (Hijnen M., Berbers G. en Mooi F.R. Niet gepubliceerde data) en aanpassing van de vaccinsamenstelling aan circulerende stammen zal waarschijnlijk resulteren in een lagere kinkhoestlast. Verder onderzoek op dit gebied is gewenst.

Bijwerkingen

Conform informatie uit internationale literatuur over verschil in bijwerkingen tussen hele-cel en acellulair kinkhoestcombinatievaccins, is een daling zichtbaar in het aantal meldingen van postvaccinale verschijnselen sinds de invoering per 1 januari 2005 van het DaKT-IPV-Hib van GSK. Tot 1 oktober 2005 zijn 429 meldingen van postvaccinale verschijnselen na de DaKT-IPV-Hib vaccinaties gemeld. In 2004, een jaar waarin erg veel bijwerkingen gemeld werden, kwamen ruim 1700 meldingen na DwKT-IPV-Hib vaccinatie binnen. In de periode 2000-2003 bedroeg dit aantal gemiddeld 1015 (range 914-1082)⁵.

Sinds november 2001 wordt op 4-jarige leeftijd naast DT-IPV een tweede injectie gegeven met aK. Invoering van de aK boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd heeft geleid tot een significante stijging (gecorrigeerd voor het aantal prikken) van het aantal meldingen van mogelijke bijwerkingen bij deze vaccinaties. De toename betreft vooral een toename van lokale klachten, die zich soms kunnen uitbreiden over een (groot deel van een) extremititeit. Minder vaak wordt koorts na de vaccinatie gemeld. Deze bevindingen zijn conform de internationale literatuur^{6,7,8,9}. Versterking van dit effect treedt op wanneer kinderen een primaire serie met hetzelfde soort vaccin hebben ontvangen. In Nederland zal dit voor cohort 2005 aan de orde zijn vanaf 2009.

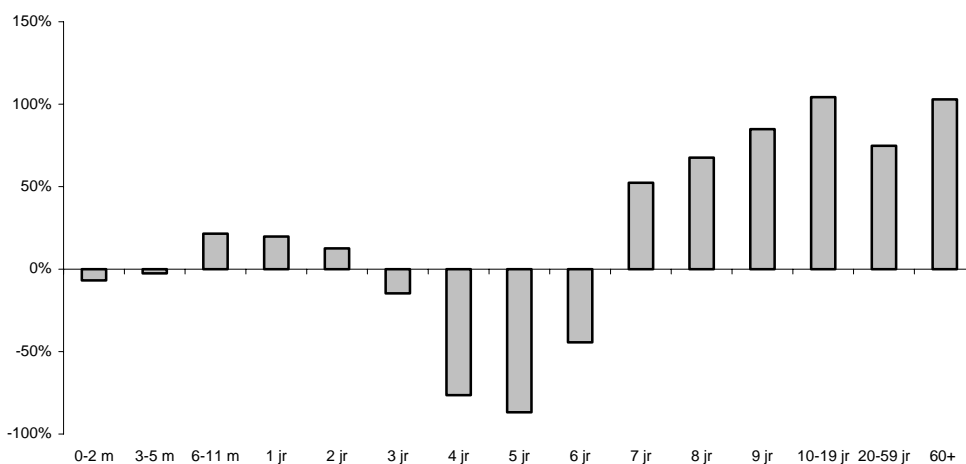
In 2006 zal een actief onderzoek worden gedaan om voor Nederland nauwkeuriger gegevens over bijwerkingen van boostervaccinaties te krijgen.

Bij adolescenten en volwassen kinkhoestvaccinaties treden deze bijwerkingen veel minder op. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de lagere doses van de verschillende componenten⁷.

Ziekte

Epidemiologie

De invoering van de boostervaccinatie voor vierjarigen heeft geleid tot een sterkte reductie van het aantal ziektegevallen in de leeftijdsgroepen die al in aanmerking zijn gekomen voor de boostervaccinatie. Ondanks dat het totale aantal meldingen van kinkhoest in 2004 (n=9723) hoger is dan in het laatste epidemische jaar 2001 (n=7993), is er een duidelijke daling te zien van kinkhoest in deze leeftijdsgroepen (Figuur 1). Ook het aantal meldingen van zuigelingen jonger dan 6 maanden is lager dan in 2001. Het aantal meldingen bij adolescenten en volwassenen is echter sterk toegenomen in 2004. Ook in het aantal ziekenhuisopnamen is in 2004 een daling te zien ten opzichte van 2001 bij zowel de leeftijdsgroepen die in aanmerking zijn gekomen voor de boostervaccinatie als bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. Hoewel deze bevindingen slechts op één jaar gebaseerd zijn, lijkt het er dus op dat de boostervaccinatie ook indirect bescherming oplevert voor jonge zuigelingen.



Figuur 1. Relatieve verandering van het aantal wettelijke meldingen van kinkhoest per leeftijdsgroep in 2004 (n=9723) ten opzichte van het aantal meldingen in 2001 (7993).

Pathogeen

In brede kring wordt aangenomen dat de toename van kinkhoest wordt veroorzaakt doordat kinkhoestvaccins onvoldoende immunologisch geheugen induceren waardoor immuniteit te snel wegebt. Dit wordt waarschijnlijk versterkt door de mismatch tussen vaccinstammen en circulerende stammen. Evenals in voorgaande jaren overheersen in Nederland stammen met PtxS1A en Prn2 (frequenties >90%). Vaccinstammen bevatten echter PtxS1B en Prn1. Recentelijk is in Canada een nieuw Fim3 type gevonden (Fim3B) dat afwijkt van het type dat in het vaccin zit (Fim3A)¹⁰. Het Fim3B type blijkt ook in Nederland te circuleren. Fim3B stammen zijn voor het eerst in 1997 gevonden en vormen nu 50% van de isolaten.

Kosteneffectiviteit

In opdracht van het NVI wordt in samenwerking tussen NVI, Universiteit Groningen en RIVM een beperkte modellerings- en kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd. Hierin zal in 2006 op basis van de internationale literatuur met behulp van een eerder door het RIVM ontwikkeld kinkhoestmodel¹¹ een eerste inschatting gemaakt worden van het effect van invoering van boosters voor adolescenten en/of volwassenen. Input van Nederlandse data zoals die beschikbaar komen uit transmissie onderzoek naar de belangrijkste bron van infectie bij zuigelingen, contactonderzoek (Pienter-2, POLYMOD) en nadere modelontwikkeling is nodig om de grootte van het effect van boosterstrategie zoals adolescenten vaccinatie of cocooning (dat wil zeggen het vaccineren van omgeving van zuigeling zoals aanstaande ouders) op het voorkomen van kinkhoest te schatten.

Overwegingen ten aanzien van aanpassing RVP

Op 20 september vond een bijeenkomst plaats met VWS, GR, NVI en CIB waarin het kinkhoestonderzoek en eventuele aanpassing van het RVP zijn besproken. Er was consensus dat, zoals de GR ook stelt, het primaire doel het terugdringen van de ziektelast bij 0-5 jarigen

is. Binnen deze categorie, vooral bij 0-jarigen en ongevaccineerden, manifesteert kinkhoest zich immers in zijn meest ernstige vorm. Mortaliteit vindt men dan ook vrijwel uitsluitend binnen deze leeftijdscategorie. De voor Nederland meest realistische booster strategieën lijken adolescentenvaccinatie en cocooning te zijn.

Mede op basis van seroprevalentie onderzoek waarin geschat werd dat de infectiefrequentie het hoogste is bij adolescenten, is de verwachting dat adolescentenvaccinatie op den duur zal kunnen leiden tot een aanzienlijke daling van de kinkhoestincidentie¹². Door vaccinatie van adolescenten zal de infectiedruk in de populatie sterk afnemen, waardoor ook het vóórkomen van ernstige kinkhoest bij zuigelingen zal verminderen. De grootte van het effect op zuigelingen is echter nog niet duidelijk. Omdat kinkhoest bij adolescenten veelal sub-klinisch of gemitigeerd verloopt, is er sprake van “solidariteitsvaccinatie”. Er zullen modelleringstudies uitgevoerd moeten worden naar het effect van deze strategie op de incidentie van kinkhoest in Nederland. In Frankrijk, Australië en Canada is adolescentenvaccinatie al ingevoerd. Het is dus wenselijk de kinkhoestepidemiologie in deze landen nauwlettend te volgen.

Invoering van cocooning zal waarschijnlijk sneller dan adolescentenvaccinatie tot een daling in de ziektelast bij zuigelingen leiden. Het is belangrijk een goede definitie van het begrip ‘cocooning’ te geven, dat wil zeggen wie zullen er allemaal gevaccineerd moeten worden bij cocooning?

Modellerings- en kosteneffectiviteitsstudies zijn aangewezen om de gezondheidseffecten en kosten van verschillende vaccinatiestrategieën vast te stellen. Om de problemen van wegebbende immuniteit en de mismatch tussen vaccinstammen en circulerende stammen op te lossen is onderzoek ter verbetering van het kinkhoestvaccin nodig. Waarschijnlijk is op dit gebied weinig initiatief van de industrie te verwachten omdat in die kringen twijfels bestaan over de relatie tussen de veranderingen in de *B. pertussis* bacterie en vaccinatie¹³.

2.3 Poliomyelitis

T.G. Kimman, H.G.A.M. van de Avoort

Vaccin

Rond het in Nederland gebruikte IPV zijn geen nieuwe ontwikkelingen te melden. Productie van IPV op basis van wildtype stammen zal, bij verdere voortgang van het eradicatieprogramma onder strengere inperkingsseisen moeten plaatsvinden. Ook worden initiatieven genomen om IPV van geattenueerde Sabin stammen te produceren, wat met lagere veiligheidsvoorzieningen en daardoor lagere productiekosten gepaard gaat. De investeringen, die voor de opschaling van het inperkingsniveau van het huidige IPV, dan wel voor de productie van IPV op basis van OPV virussen moeten worden gedaan, zijn echter erg groot. Er zijn recent monovalente levende oraal polio vaccins (OPV) tegen serotype 1 en 3 ter beschikking gekomen met het oogmerk om deze serotypen poliovirus versneld te eradiceren. Monovalent OPV geeft een hogere immuniteitsinductie tegen het betreffende serotype dan

het klassieke trivalente OPV. Hoewel OPV (trivalent en monovalent) niet voor gebruik in Nederland geregistreerd is, wordt het gebruik van OPV wel voorgeschreven in het LCI draaiboek. Nederland beschikt echter niet over een voorraad OPV en heeft nog geen besluit genomen over het inzetten van mono-of trivalent OPV bij een uitbraak. Het verdient daarom aanbeveling het draaiboek te moderniseren.

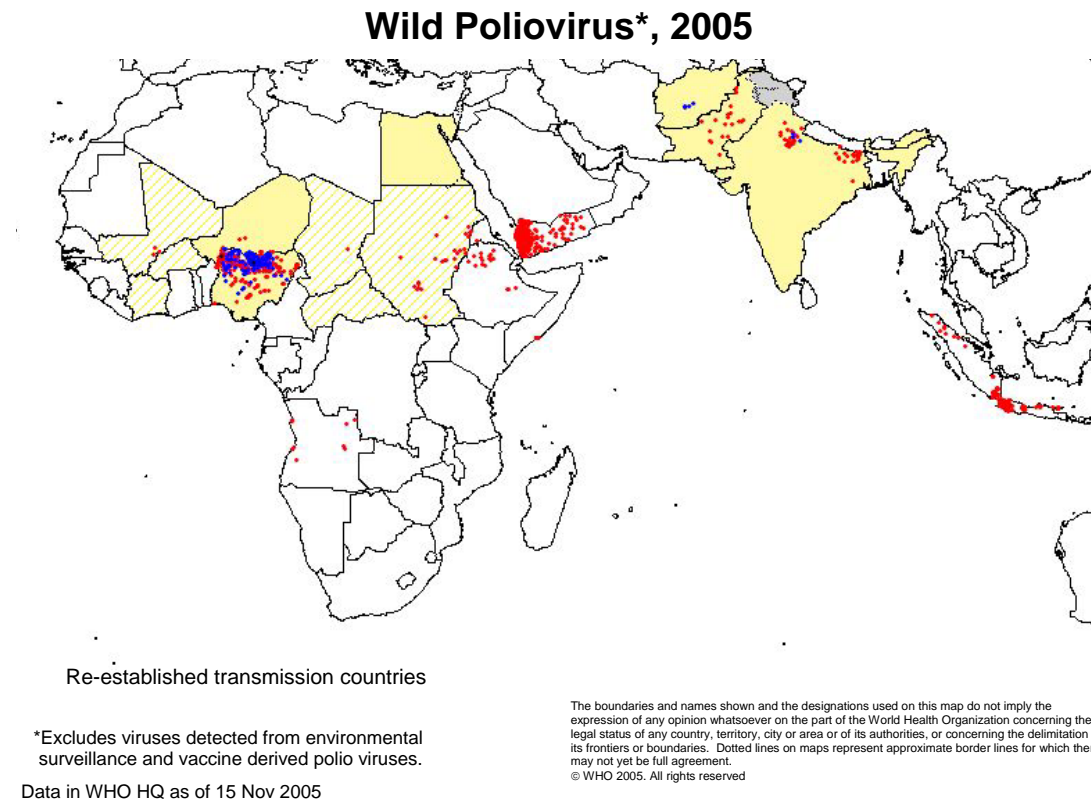
Ziekte

Epidemiologie

De internationale polio-situatie baart zorgen. Dit kan van invloed zijn op het risico op insleep van polio in Nederland. In 2004 en 2005 vond een grote epidemie plaats die zich vanuit Nigeria verspreidde over midden Afrika naar Jemen, Saoedi-Arabië en Indonesië. De oorzaak van deze epidemie moet waarschijnlijk gezocht worden in een te lage preventieve vaccinatiegraad in de betrokken landen. Als reactie op deze epidemie organiseerde de WHO grote “catch-up” vaccinatiecampagnes. Het gebruik van monovalent serotype 1 OPV in Egypte en India is veelbelovend: in Egypte is in 2005 nog geen wild-type poliovirus gevonden in AFP-patiënten en contacten; in India is het aantal gemelde gevallen van AFP historisch laag.

Het aantal isolaten van “circulating vaccine-derived polioviruses” (cVDPVs) in de wereld neemt toe. Dit zijn virussen die ontstaan zijn uit Sabin-vaccinstammen, al dan niet na recombinatie met non-polio enterovirussen. Hierdoor zijn ze fenotypisch niet meer van wild-type poliovirus te onderscheiden. Vanwege het wereldwijde veelvuldig gebruik van Sabin-OPV-stammen vormen deze stammen een reëel gevaar. De meeste recente cVDPV werd gemeld in de Verenigde Staten in de Amish-populatie (oktober 2005). Gezien de contacten tussen religieuze groepen in Nederland en Canada en de Amish in de VS, kan circulatie van cVDPV in de Amish-populatie een verhoogd risico voor insleep van dit virus in Nederland betekenen¹⁴. Deze ervaringen onderstrepen het belang om te zijner tijd te stoppen met het gebruik van Sabin vaccin.

In 2005 is besloten polio surveillance te intensiveren, door middel van hervatting van het rioolwateronderzoek bij scholen en in woonkernen in het risicogebied.



Figuur 2. Overzicht van vóórkomen van wild-type poliovirus in 2005.

2.4 Haemophilus influenzae serotype b (Hib)

L.M. Schouls, S.L. de Greeff

Vaccin

Effectiviteit

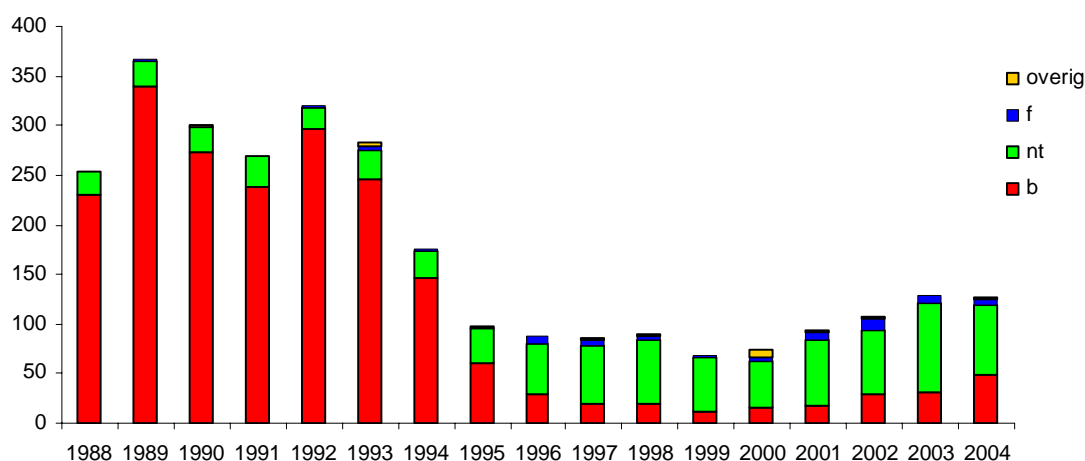
In de UK - waar wordt gevaccineerd op 2, 3 en 4 maanden - steeg het aantal gevallen van Hib vaccinfalen in 1999 aanzienlijk. De Hib vaccinatie in combinatie met acellulair kinkhoestvaccin en “waning immunity” werden als oorzaken genoemd. De belangrijkste oorzaak voor de toename van Hib-infecties ligt waarschijnlijk in het ontbreken van een boostervaccinatie, wat leidt tot een minder goede immuniteit dan het Nederlandse schema mét booster. Daarom heeft in 2003 een grote inhaalcampagne plaatsgevonden waarbij alle kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 4 jaar een Hib-hervaccinatie ontvingen. In Ierland, met hetzelfde vaccinatieschema als de UK, werd recent ook een toename van vaccinfalen geconstateerd, waardoor vanaf november een catch-up vaccinatie aangeboden zal worden aan alle kinderen jonger dan 4 jaar¹⁵. Zowel de titerhoogten als de vaccineffectiviteit zijn hoger bij kinderen die hun eerste vaccinatie op 1-4 jarige leeftijd ontvingen dan bij kinderen die in hun eerste levensjaar zijn gevaccineerd^{16,17}. Dit verschijnsel is ook voor meningokokken C vaccinatie in Engeland gevonden¹⁸. Bovenstaande suggereert dat vaccinatie met

conjugaatvaccins een booster vereist in het tweede levensjaar om voldoende immunologisch geheugen op te bouwen.

Ziekte

Epidemiologie

Vanaf 2002 is het aantal invasieve Hib infecties in Nederland toegenomen¹⁹. Deze stijging trad vooral op onder volwassenen. Vrijwel alle gevallen van Hib ziekte bij kinderen betreft vaccinfalen. Het aantal patiënten met vaccinfalen was in de periode 1995 – 2001 jaarlijks hooguit 5, maar steeg in 2002 naar 15 en is in 2003 en 2004 op dat niveau gebleven.



Figuur 3. Aantal *Haemophilus*-isolaten ingestuurd naar het NRBM, naar jaar en type.

Overig

Recent is een studie gepubliceerd²⁰, waaruit blijkt dat kinderen met Hib-vaccinfalen vaker geïnfecteerd werden door stammen met extra kopieën van het kapsel genlocus dan kinderen die niet of onvolledig zijn gevaccineerd. Het lijkt erop dat er hogere antistofniveaus nodig zijn om deze stammen, die meer kapsel vormen, te kunnen doden.

Pathoëen

Genotypering van Hibstammen geïsoleerd in de perioden voor en na introductie van het Hib vaccin, toonde een duidelijk effect van de vaccinatie op de samenstelling van de circulerende Hib populatie aan²¹. De genetische diversiteit van de stammen geïsoleerd bij 0-4 jarigen na de introductie van het vaccin was aanzienlijk groter dan die van pre-vaccinatie stammen uit dezelfde leeftijdsgroep. De genetische diversiteit van de stammen van kinderen is nu vergelijkbaar met die van stammen geïsoleerd uit volwassenen. De toegenomen incidentie van invasieve Hib onder volwassenen en de toename in genetische diversiteit van de stammen bij kinderen suggereren dat de circulatie van Hib onder volwassenen is toegenomen en dat de volwassenen nu het reservoir zijn gaan vormen voor infectie van kinderen. Er is dus nog geen duidelijke oorzaak voor de toename van vaccinfalen gevonden. Mogelijk is er door

de sterke afname van Hib-circulatie onder de kinderen te weinig boosting van de volwassenen waardoor waning immunity ontstaan is.

2.5 Bof

S.J.M. Hahné, R.S. van Binnendijk

Vaccin

Effectiviteit

In zowel 2004 als 2005 werden incidenten van bof onder gevaccineerden beschreven (zie onder *Epidemiologie*). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn primair en secundair vaccinfalen of opkomst van genotypisch verschillende varianten van het bofvirus. Het is mogelijk dat het circulerende bofvirus afwijkt van de Jeryl Lynn vaccinstam. Adequate surveillance is nodig om verder inzicht hierin te verkrijgen. Bof is sinds 1999 niet langer een meldingsplichtige ziekte. Herintroductie van meldingsplicht, gekoppeld aan systematische laboratorium bevestiging, zou de surveillance van bof in Nederland kunnen verbeteren.

Bijwerkingen

Zie paragraaf *Bijwerkingen* onder Rubella.

Ziekte

Epidemiologie

De surveillance van bof in Nederland is incompleet: er zijn alleen data van de virologische weekstaten, ziekenhuisopnames en sterftegevallen beschikbaar. Een goed inzicht in de incidentie van bof ontbreekt hierdoor, en versterking van de bofsurveillance is geadviseerd.

In september 2004 werd een uitbraak van bof op een internationale school in Den Haag (met een dependance in Amsterdam) vastgesteld. In totaal werd bij 320 personen de klinische diagnose bof gesteld²². Vooral nog kon bij slechts 21 van de 242 onderzochte patiënten de diagnose bof worden bevestigd met laboratoriumonderzoek. Dit gebeurde op basis van een positieve IgM tegen bofvirus in serum (onderzocht bij 227 patiënten, 12 positief) en/of een positieve detectie van bofvirus in keeluitstrijk en/of urine middels RT-PCR (onderzocht bij 66 patiënten, 15 positief, R.v. Binnendijk, persoonlijke communicatie). Uit enkele klinische materialen is bofvirus geïsoleerd. Sequentieanalyse op basis van een fragment van het hemagglutinin-neuraminidase (HN) gen toonde aan dat er sprake was van een bofvirus welke genetisch verwant is aan een wildtype bofvirus beschreven bij een uitbraak in Singapore²³. Op basis van recente inzichten kan het bofvirus worden onderverdeeld in genotype A tot L²⁴. De Jeryl Lynn vaccinstam is een genotype A bofvirus. De exacte genotypering van het virus dat verantwoordelijk was voor de bof uitbraak in Den Haag is nog niet bekend omdat daarvoor typering nodig is van een ander bof gen (SH), maar wel is duidelijk dat de stam niet behoort tot het genotype A. Veel patiënten gaven aan in het verleden één of tweemaal

gevaccineerd te zijn met BMR. Een schatting van de vaccin efficacy gedurende deze uitbraak zal worden berekend door de GGD Den Haag, en is naar verwachting begin 2006 beschikbaar. Verder zal door het RIVM naar een verklaring worden gezocht waarom slechts een klein deel van de patiënten de klinische diagnose bof met laboratoriumonderzoek kon worden bevestigd.

In het voorjaar van 2005 kwam er een signaal van een toename in de bof incidentie vanuit Brabant. In totaal verifieerde de GGD Hart voor Brabant 37 mogelijke gevallen van bof gemeld door huisartsen in Noord-Brabant. Het betrof voornamelijk middelbare scholieren en meer jongens dan meisjes. Binnen deze groep waren 19 gevallen volledig gevaccineerd. Bij vijf van 18 onderzochte personen is bofvirus met behulp van RT-PCR aangetoond in keeluitstrijk, speeksel en urine. Typering van dit virus toonde opnieuw de variant aan welke ook verantwoordelijk is geweest voor de uitbraak in Den Haag. Twee patiënten (beide éénmaal gevaccineerd, met laboratoriumbevestigde bofvirus infectie) werden opgenomen in het ziekenhuis, met respectievelijk parotitis, orchitis en parotitis, orchitis, meningitis (R. v. Binnendijk, persoonlijke communicatie).

Onafhankelijk van deze twee incidenten werd in het NTVG een door laboratoriumonderzoek bewezen bof patiënt gepresenteerd die tweemaal was gevaccineerd met BMR in het verleden²⁵.

Pathogeen

Bij beide hiervoor beschreven incidenten werd een zogenaamde “Singapore” variant van het bofvirus gevonden.²

2.6 Mazelen

S.J.M. Hahné, R.S. van Binnendijk

Vaccin

Effectiviteit

Ondanks herhaalde introductie van het mazelenvirus in Nederland in 2005 (zie onder *Epidemiologie*), is secundaire transmissie tot op heden (februari 2006) niet gedetecteerd. Geen van de gemelde mazelen gevallen was gevaccineerd. Beide observaties suggereren dat de vaccin efficacy hoog is, en dat de groepsimmunitet voldoende was. De rubella-epidemie in 2004/2005 (zie onder Rubella) toonde echter aan dat er een grote groep orthodox gereformeerden is met een lage BMR vaccinatiegraad. De meest recente mazelen-epidemie in deze groep voltrok zich zes jaar geleden; een nieuwe epidemie is te verwachten in de komende jaren.

Bijwerkingen

Zie paragraaf *Bijwerkingen* onder Rubella.

Ziekte

Epidemiologie

In 2004 werd een mazelencluster gemeld van negen gevallen in een niet-gevaccineerd gezin in noord Limburg. Religie speelde hierbij geen rol. De reden om niet te vaccineren was angst voor vaccineren bij de vader²⁶.

In 2005 (tot 26 oktober 2005) werden twee gevallen van mazelen gemeld. Het ging om twee kinderen uit één gezin, die niet waren gevaccineerd in verband met een kritische houding ten opzichte van vaccinatie. Religie speelde hierbij geen rol. Het virus is waarschijnlijk opgelopen tijdens een vakantie in Frankrijk. Bij beide kinderen kon door PCR mazelenvirus in de urine worden aangetoond. Genotypering wees erop dat het ging om type D5 (R. van Binnendijk, persoonlijke communicatie)²⁷. Dit genotype is niet recent in de Europese regio van de WHO gesignaleerd (M. Mulders, persoonlijke communicatie).

Pathogeen

Zie onder *Epidemiologie*.

2.7 Rubella

Susan Hahné, Rob van Binnendijk

Vaccin

Effectiviteit

De rubella-epidemie van 2004/2005 (zie onder *Epidemiologie*) toont aan dat de werkzaamheid van het rubella-vaccin (in de BMR) hoog is: slechts 1,0% van de gevallen was gevaccineerd (twee gevallen met één dosis, twee gevallen met een onbekend aantal doses). Met behulp van de “screening method” (aannemende dat de vaccinatiegraad in de aangedane bevolkingsgroep 25% is) kan de efficacy op 97% geschat worden²⁸.

Bijwerkingen

Bijwerkingen van het BMR vaccin (tegen bof, mazelen en rodehond) zijn zeldzaam en doorgaans mild. Een zeldzame, ernstige complicatie geassocieerd met BMR vaccinatie is idiopathische trombocytopenische purpura (ITP). Een onderzoek van het RIVM naar de relatie tussen ITP en BMR is in de laatste fase van afronding. Berekend werd dat de kans op ITP binnen zes weken na BMR bijna zeven keer zo groot was als buiten deze periode (relatieve incidentie 6,9; 95% betrouwbaarheidsinterval 3,7-12,6). Het geschatte absolute risico van ITP binnen de risicoperiode van zes weken na de eerste BMR vaccinatie is ongeveer 1 op 19.000 vaccinaties. Niet al deze gevallen zijn ook werkelijk door de BMR-vaccinatie veroorzaakt. De schatting van het aantal aan de BMR-1 toe te schrijven ITP gevallen is 1 op 21.000 tot 28.000 vaccinaties²⁹ (Briefrapport ITP, RIVM, CIE, november 2005).

Ziekte

Epidemiologie

Tussen september 2004 en september 2005 heerste er een rubella-epidemie in Nederland³⁰. De epidemie werd in kaart gebracht met behulp van het meldingssysteem (Osiris). Per 1 september 2005 is bovendien congenitale rubellavirus infectie opgenomen in de surveillance via het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK).

Tot 13 september 2005 werden er 387 laboratorium bevestigde rubellavirus infecties gemeld in Osiris (Figuur 4). Voor vier van deze gevallen werd aangegeven dat ze gevaccineerd waren in het verleden (twee met één dosis, twee met een onbekend aantal doses). Voor drie gevallen is de vaccinatiestatus (nog) onbekend.

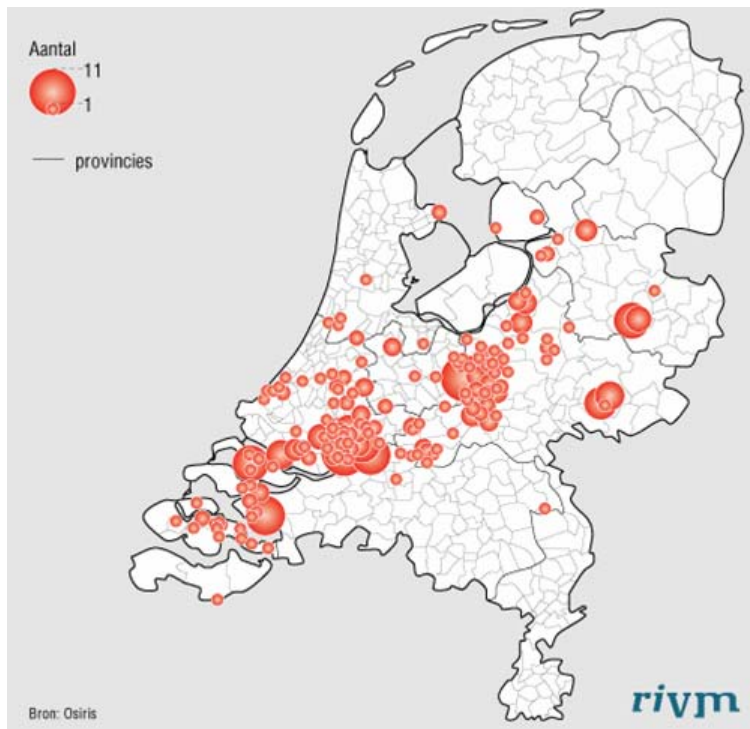
Van de niet-gevaccineerde gevallen (n=380; 99% van de gevallen met een bekende vaccinatiestatus) is van 365 (96% van de niet-gevaccineerde gevallen) bekend dat vaccinatie werd geweigerd op grond van bevindelijk gereformeerde overtuiging. Voor 12 gevallen was de reden divers (onder andere angst voor vaccinatie); voor zover bekend waren er onder deze 12 gevallen geen personen met een antroposofische levensovertuiging, en was er slechts één immigrant (Belgische) onder deze twaalf personen. Voor drie gevallen is de reden voor niet-vaccineren (nog) onbekend.

Verder is van vier van de 387 rubellapatiënten in de huidige epidemie bekend dat ze opgenomen zijn geweest in het ziekenhuis (één met ITP, één met een afstoting van een transplantaat nier, één met verwardheid en hoge koorts en één geretardeerd kind dat werd opgenomen om een andere reden dan de rubella).

Het aantal gemelde rubellavirusinfecties is een onderschatting van het werkelijke aantal opgetreden infecties, omdat alleen laboratoriumbevestigde gevallen meldingsplichtig zijn en laboratoriumonderzoek slechts in een minderheid van de gevallen wordt ingezet.

In maart 2005 werd duidelijk dat de epidemie zich verspreid heeft naar Canada³¹. Tot aan eind juli 2005 werden in Canada 305 laboratorium bevestigde gevallen gemeld (inclusief acht zwangeren), in een bevindelijk gereformeerde gemeenschap met een lage vaccinatiegraad en sociaal-cultureel en historische banden met Nederlandse bevindelijk gereformeerden.

(J. Macey, Public Health Agency of Canada (PHAC), persoonlijke communicatie). Het is nog niet bekend of er congenitale rubellavirusinfecties zijn opgetreden in Canada.



Figuur 4. Laboratorium bevestigde gevallen van rubellavirusinfectie, Nederland, 1.9.2004 – 13.9.2005.

Ziektelast

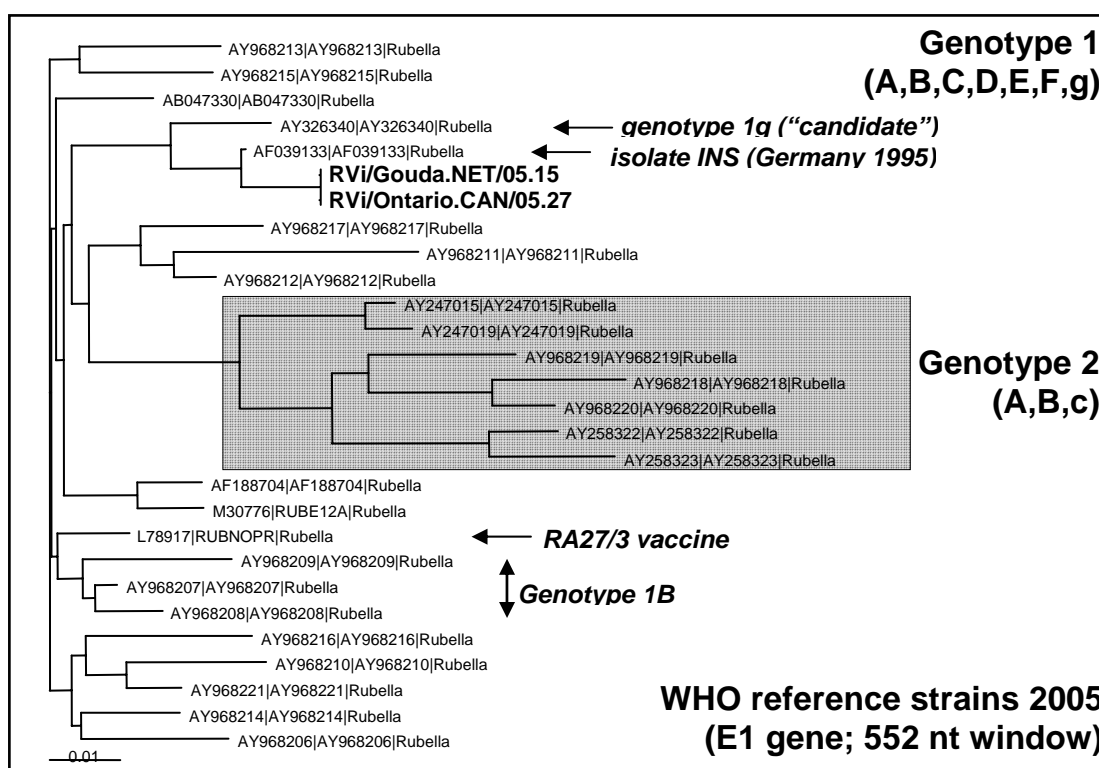
Van 29 van de 387 gemelde rubellapatiënten in Nederland is bekend dat ze zwanger waren op het moment van besmetting; 11 hiervan bevonden zich in het eerste trimester. Geen van deze zwangeren was gevaccineerd tegen rubella. Tot oktober 2005 werden er vijf congenitale rubellavirus infecties gemeld in Osiris. Hiervan hadden er twee congenitaal rubella syndroom, één mogelijk doofheid; twee kinderen zijn vooralsnog asymptomatisch. Daarnaast werd er één geval van intra-uteriene vruchtdood gemeld na rubella in de zwangerschap.

Congenitale infecties en afwijkingen kunnen nog tot in juni 2006 (9 maanden na de laatste ziektegevallen) voorkomen. De rubella-epidemie maakte de vraag of prenatale screening naar rubella antistoffen universeel plaats moet vinden weer actueel. Het RIVM zal daar in 2006 een advies over uitbrengen.

Pathogeen

Bij 15 onderzochte rubella-patiënten die serologisch werden geconfirmeerd (IgM) is met RT-PCR de aanwezigheid van het rubellavirus aangetoond in verschillende klinische monsters (keeluitstrijk, speeksel, urine, bloed). Uit een aantal klinische monsters is tevens het virus geïsoleerd. Van twee virus-isolaten is een typering uitgevoerd op basis van de sequentie-analyse van een gedeelte van het E1 eiwit van rubellavirus (552 bp). De twee isolaten zijn afkomstig uit verschillende locaties in Nederland ten tijde van de rubella-epidemie, in week

15 van 2005 (RVi/Gouda.NET/05, RVi/WBD.NET/05.15). Het is duidelijk dat de uitbraak in Canada gerelateerd is aan de Nederlandse uitbraak; het virus blijkt namelijk 100% identiek te zijn aan het in Canada geïsoleerde rubellavirus. Het virus wijkt in grote mate af van de reeds geclassificeerde genotypen (Figuur 5) (Džaferagic et.al. Briefrapport Idiopathische ITP na RVP vaccinaties, 2005). Binnen de WHO is voorgesteld om de Canadese/Nederlandse sequenties met de nieuwe WHO classificering (2005) onder te brengen onder genotype 1B, de verschillen zijn echter zo groot dat wellicht wordt uitgeweken naar een ander genotype (1g) danwel maar een geheel nieuw genotype. Er zijn voorsnog geen andere virussen getypeerd binnen Europa die verwant zijn aan de Canadese/Nederlandse uitbraak, m.u.v. van een enigszins verwant isolaat uit 1995. De bron van de epidemie en relaties met andere moleculair verwante stammen is daarom nog niet bekend.



Figuur 5. Fylogenetische analyse van de Nederlandse/Canadese rubella-epidemie.

2.8 Meningokokken serogroep C

L.M. Schouls, S.L. de Greeff

Vaccin

Effectiviteit

In alle landen waar meningokokken C vaccinatie is ingevoerd is een sterke daling van het aantal ziektegevallen waargenomen. De effectiviteit van het geconjugeerde meningokokkenvaccin lijkt echter af te hangen van de leeftijd waarop vaccinatie wordt gegeven. In de UK en Spanje wordt routinevaccinatie met geconjugerd meningokokken C vaccin gegeven volgens een schema met drie doses in het eerste levensjaar zonder boostervaccinatie. Studies uit beide landen laten een daling van de vaccineffectiviteit zien bij kinderen die meer dan 1 jaar ervoor volgens het routine vaccinatieschema zijn gevaccineerd³². In Nederland, waar eenmalige vaccinatie op 14 maanden wordt gegeven, is geen daling in de effectiviteit te zien³³. Dit wijst erop dat vaccinatie met conjugaatvaccins een booster vereist in het tweede levensjaar om voldoende immunologisch geheugen op te bouwen.

Uit een modelleringstudie van Trotter et al.³⁴ blijkt dat een catch-up campagne noodzakelijk is voor het verkrijgen van groepsimmunitet. Het invoeren van boostervaccinaties op adolescenten leeftijd is alleen zinvol als de bescherming door vaccinatie minder is dan 10 jaar of als de vaccinatie slechts 2 jaar beschermt tegen het verkrijgen van dragerschap, omdat in overige gevallen de incidentie en de transmissie zo laag zijn dat een extra vaccinatie nauwelijks effect heeft.

Bijwerkingen

In januari 2005 werd in de VS voor het quadrivalente (A, C, Y, and W135) meningokokken conjugaat vaccin (Menactra) een licentie afgegeven. In februari adviseerde de Advisory Committee on Immunization Practices routine vaccinatie van adolescenten op de leeftijd van 11-12 jaren³⁵. Op 4 oktober rapporteerde de Vaccine Adverse Event Reporting System 5 gevallen van Guillain-Barré syndroom (GBS) na Menactra vaccinatie. Gezien het grote aantal vaccinaties dat al uitgevoerd is en het feit dat nog onduidelijk is of Menactra de GBS veroorzaakt heeft, adviseert het CDC door te gaan met de vaccinatie³⁶. Omdat in Nederland vrijwel geen gevallen van meningokokkenziekte veroorzaakt door de serogroepen A,Y en W135 voorkomen, komt Menactra voor het RVP in ons land niet in aanmerking.

Ziekte

Epidemiologie

In 2002 zijn 221 patiënten met meningokokken-C ziekte gerapporteerd, terwijl in 2003, 2004 en 2005 (tot oktober) bij respectievelijk 42, 17 en 3 patiënten meningokokken C-ziekte is vastgesteld (zie hoofdstuk meningokokken serogroep B). De incidentie van meningokokken C-ziekte is afgenomen voor alle leeftijdsgroepen. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het

wegvallen van het belangrijkste reservoir voor Meningokokken C. De grootste afname werd waargenomen in de gevaccineerde leeftijdsgroepen. Sinds de introductie van meningokokken C-vaccinatie, zijn er geen gevallen van meningokokken C-ziekte gemeld onder gevaccineerde individuen.

2.9 Hepatitis B

S.J.M. Hahné, H.J. Boot, M.J.W. van de Laar, G.A. de Wit

Vaccin

Effectiviteit en beschikbaarheid

Uit internationaal onderzoek blijkt dat een deel van de zuigelingen ondanks een optimaal hepatitis B-vaccinatieschema geen seroconversie vertonen (tot 10% van de kinderen heeft een anti-HBs titer onder 10 IU/ml; non-responders)³⁷. De reden voor deze observaties is onduidelijk. Zuigelingen die zijn gevaccineerd, maar niet seroconverteren, zijn naar verwachting minder goed (en/of korter) beschermd.

Uit twee onderzoeken waarin Hexavac (difterie, tetanus, polio, acellulair kinkhoest, Hib, HBV; Sanofi Pasteur MSD) in combinatie met Prevenar (7-valent, geconjugeerd pneumokokken vaccin; Wyeth) werd toegediend bleek dat de seroconversie rate voor HBV bij kinderen rond 92% tot 93% lag. Dit was voor de fabrikant reden om Hexavac voorlopig van de Europese markt terug te trekken³⁸ (persoonlijke communicatie SP-MSD). Het is onduidelijk of de gecombineerde toediening met Prevenar danwel een veranderd productieproces van Hexavac ten grondslag ligt aan de relatief lage HBV seroconversie proportie. Verder is gerapporteerd dat de seroconversie ratio ten aanzien van HBV bij gelijktijdige vaccinatie (4-voudig schema) van Infanrix-hexa en Prevenar verlaagd is in vergelijking tot de controle groep die alleen Infanrix-hexa kreeg toegediend (96,8% versus 99,1%, n=345)³⁹. Prevenar wordt vanaf april 2006 in het RVP opgenomen. Het zal op 2, 3 en 4 maanden worden gegeven, met een booster op 11 maanden. Het monitoren van de HBV-seroconversie na invoering van Prevenar is, gezien bovengenoemde literatuurgegevens, wenselijk.

Overig

Rondom de vraag of booster vaccinaties nodig zijn voor langdurige bescherming is al uitvoerig gepubliceerd⁴⁰. Uit recent gepubliceerde resultaten van cohort studies uit Italië en Alaska blijkt dat bescherming tenminste 10 tot 15 jaar aanhoudt⁴¹. Op grond daarvan zouden booster vaccinaties niet zinvol zijn⁴². Een studie in Gambia in 1998/99 toonde echter “waning immunity” tegen infectie (maar niet dragerschap) aan bij een follow-up periode van 14 jaar⁴³.

Ziekte

Epidemiologie acute hepatitis B

In 2004 was de incidentie van acute hepatitis B 1,8/100.000; deze was licht gedaald onder vrouwen (aangiftecijfers). Bij mannen (85%) komt een acute HBV-besmetting veel vaker voor dan bij vrouwen (15%). Evenals in voorgaande jaren was onbeschermd seksueel contact de belangrijkste risicofactor. Het aandeel van homo- en biseksuele mannen nam iets toe, in tegenstelling tot de heteroseksuele mannen en vrouwen. Vooral in de grote steden (Rotterdam, Amsterdam en Den Haag) was de incidentie relatief hoog ($\pm 4,5/100.000$) ten opzichte van het landelijke gemiddelde. Na 1996 wordt nog maar weinig melding gedaan van acute HBV bij intraveneuze drugsgebruikers (IDU) (1%).⁴⁴

Ziektelast

In 2004 werden er 293 gevallen van acute hepatitis B in Nederland gemeld⁴⁴.

Pathogeen

In een samenwerkingsproject tussen het RIVM, de GGD Amsterdam, het Erasmus MC en de GGD Rotterdam worden per 1 januari 2004 alle acute hepatitis B isolaten, die via OSIRIS gemeld worden, opgevraagd bij de verschillende laboratoria (landelijke dekking). Via PCR en sequentie analyse (~700bp van het S-gen) worden deze isolaten gekarakteriseerd. Deze gegevens worden gebruikt voor phylogenetische en epidemiologische analyse.

In 2004 werden 182 sera voor moleculaire typering ingestuurd waarvan er nu 159 getypeerd zijn⁴⁵. Genotype A (64%) kwam verreweg het meeste voor, gevolgd door genotype D (21%). Binnen het D-cluster waren twee duidelijke subclusters te onderscheiden voor de Turkse en Marokkaanse gemeenschap. Er werden ook regelmatig importstammen gevonden (genotypen E en F). Nadere analyse van de gegevens is nodig om te bepalen of de besmetting daadwerkelijk in het buitenland is opgelopen of dat overdracht in Nederland heeft plaatsgevonden. Bij de groep personen met een onbekend risico werd een diversiteit aan genotypen gezien.

Het typeringsonderzoek kan op termijn meer informatie geven over het effect van het huidige vaccinatiebeleid en de onbekende bronnen van infectie. Na evaluatie zal worden besloten of het continue of periodiek zal moeten worden uitgevoerd.

Kosteneffectiviteit

Een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) van de risicogroepen vaccinatie tegen HBV wordt uitgevoerd door het RIVM. De resultaten worden in december 2005 separaat gerapporteerd aan het ministerie van VWS. De kosteneffectiviteit van de vierjarige campagne om klassieke risicogroepen (MSM, hard-drug gebruikers, hetero's met wisselende contacten, prostituees) te vaccineren is gunstig te noemen. Tussen 2002 en 2006 zullen naar schatting circa

55000 personen een of meerdere vaccinaties tegen hepatitis B hebben ontvangen. In deze groep gevaccineerde personen is het levenslange aantal voorkomen infecties geraamd op 3000 tot 5000. Afhankelijk van de aannames liggen de kosten per gewonnen QALY in het algemeen onder de €10.000. De kosteneffectiviteit van continuering van risicogroepenvaccinatie hangt sterk af van de organisatievorm van vaccinatie. Intensieve benadering van risicogroepen is in het algemeen minder kosteneffectief dan het aanbieden van gratis vaccinatie als onderdeel van standaard zorg voor deze risicogroepen.

Overweging ten aanzien van aanpassing RVP

Vaccinatie van kinderen geboren uit moeders die chronisch geïnfecteerd zijn

In de tweede helft van 2005 is het RIVM begonnen met monitoren van de serologische status (leeftijd \geq 12 maanden) van kinderen die geboren zijn uit moeders die chronisch geïnfecteerd zijn, en die sinds 01-03-03 gevaccineerd zijn volgens een ingekort schema. Naast immunoglobuline tijdens de geboorte hebben deze kinderen een HBV-vaccin (kinderdosis) gekregen op 2, 4, en 11 maanden. Resultaten van dit onderzoek zijn nog niet bekend. Vanaf 01-01-2006 zullen kinderen die geboren worden uit HBsAg+moeders vlak na de geboorte een extra HBV vaccinatie krijgen. De serologische status van deze kinderen (op een leeftijd van ~12 maanden) zal ook bepaald gaan worden.

Risicogroepen vaccinatie

Eind 2006 loopt het implementatieproject van vaccinatie van de risicogroepen (MSM, prostituees, drugsgebruikers, SOA polikliniek bezoekers) af. Op basis van epidemiologische gegevens en moleculaire typering van HBV stammen (zie boven) zal de (kosten-) effectiviteit van deze vaccinatie strategie geëvalueerd worden (zie paragraaf Kosteneffectiviteit). Een structurele beslissing (voorzetten, niet-voorzetten, of voortzetten in aangepaste vorm) ten aanzien van dit vaccinatieprogramma voor risicogroepen zal in de loop van 2006 door VWS genomen moeten worden. Tevens zal de aansturing vanuit het CIb en uitvoering/inbedding op lokaal niveau van dit vaccinatieprogramma uitgewerkt dienen te worden.

3. (Toekomstige) RVP-kandidaten

3.1 Pneumokokken

L.M. Schouls, S.L. de Greeff

Vaccin

Beschikbaarheid

Het 7-valente pneumokokken-conjugaatvaccin Prevenar is het enige geregistreerde pneumokokken-conjugaatvaccin dat op dit moment beschikbaar is. Andere, meer-valente conjugaatvaccins (9 en 11 en 13-valent) zijn in ontwikkeling, maar worden nog getest in klinische trials.

Effectiviteit

Vaccins waarin meer serotypen vertegenwoordigd zijn, zullen een grotere dekking hebben en daardoor effectiever zijn in het bestrijden van invasieve pneumokokkenziekte. Van de in 2004 door het NRBM getypeerde liquorisolaten afgenomen bij kinderen jonger dan 5 jaar betreft 68% typen die in het 7-valente vaccin voorkomen. De dekking van het 9, 11 en 13-valente vaccin bedraagt voor deze groep respectievelijk 69%, 80% en 87%. Het 11-valente vaccin dat in ontwikkeling is, blijkt tegen een van de types in het vaccin (type 3) echter onvoldoende bescherming te bieden. Zonder type 3 bedraagt de dekking van het 10-valente vaccin op basis van liquorisolaten bij kinderen jonger dan 5 jaar 77%.

De trial met gecombineerd 9-valent pneumokokken-meningokokken C vaccin toonde aan dat de immunogeniciteit tegen MenC significant lager was. Daarnaast bleek ook de response tegen Hib en DTwK aanmerkelijk lager als dit nieuwe combinatievaccin gebruikt werd⁴⁶. Het 9-valente combinatievaccin met MenC wordt niet verder ontwikkeld.

Prevenar is bedoeld voor vaccinatie van kinderen jonger dan 5 jaar. Het vaccin wordt nog in weinig landen gebruikt in de nationale vaccinatieprogramma's. In de VS werd Prevenar in 2000 geïntroduceerd en in 2001 en 2002 was er al een duidelijke afname van de incidentie van invasieve ziekte onder kinderen waarneembaar. Uit recente analyses van de Active Bacterial Core Surveillance bleek dat ook de incidentie onder ouderen duidelijk gedaald was⁴⁷. Het aantal gevallen van invasieve ziekte dat door de vaccinatie voorkomen was ten gevolge van indirecte effecten (groepsimmunitet) was zelfs twee keer groter dan het directe effect.

Vaccinatie met conjugaatvaccin lijkt ook effectief om niet-invasieve ziekte zoals pneumonie bij kinderen te bestrijden. In een recent onderzoek in Gambia bleek een 9-valent conjugaatvaccin een efficacy van 37% te hebben om te beschermen tegen episoden van pneumonie⁴⁸. Het conjugaatvaccin lijkt echter weinig bescherming te geven tegen terugkerende acute middenoorontsteking bij kinderen^{49,50}. Wel vindt er na vaccinatie een verschuiving plaats naar kolonisatie met niet-vaccin typen.

De fabrikant van Prevenar heeft een registratie voor een schema met 4 prikken voor zuigelingen. In de leeftijd van 2 tot 6 maanden 3 doses met een interval van tenminste 1 maand, waarbij de eerste dosis normaliter op 2 maanden gegeven wordt. Een vierde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar. Gezien de ervaringen in de UK met andere conjugaatvaccins (Hib en MenC) waarbij een booster afwezig gelaten is en mogelijk als gevolg daarvan vaccinfalen optrad, lijkt het onverstandig een booster rond de eerste verjaardag achterwege te laten. Rijping van het immuunsysteem met de leeftijd lijkt bij de bescherming door geconjugeerde vaccins een belangrijke rol te spelen⁵¹.

Hoewel dit niet conform de registratie is, kan (bijvoorbeeld gezien de kosten) overwogen worden bij vaccinatie met Prevenar een 3-prikken schema te gebruiken. Uit verscheidene studies bijvoorbeeld van Kayhty et al.⁵² blijkt dat twee doses voldoende antistoftiters veroorzaken tegen alle typen behalve 6B en 23F, maar dat na de derde dosis een sterke respons optrad tegen alle typen. Hier is echter alleen de mate van antistofvorming onderzocht en niet de klinische effectiviteit.

De Gezondheidsraad adviseert vaccinatie op basis van een 3+1 schema (3 doses in eerste levensjaar en een booster rond de leeftijd van één jaar), omdat er geen overtuigende wetenschappelijke onderbouwing is voor de effectiviteit van het 2+1 schema (2 doses in het eerste levensjaar en een booster rond de leeftijd van één jaar)⁵¹.

Bijwerkingen

Volgens de Europese registratie zijn de verwachte bijwerkingen van Prevenar laag. Echter in de registratie staat ook het volgende: “Wanneer Prevenar gelijktijdig wordt toegediend met hexavalente vaccins (DTaK/Hib (PRPT)/IPV/HepB) dient de behandelend arts zich ervan bewust te zijn dat gegevens van klinische studies erop wijzen dat het aantal koortsreacties hoger was vergeleken met het aantal bij toediening van het hexavalente vaccin alleen. Deze reacties waren merendeels matig (tot en met 39 °C) en van voorbijgaande aard.” Deze bijwerking is van belang indien bij invoering van Prevenar besloten wordt een dergelijk combinatievaccin te gebruiken voor kinderen uit de risicogroep die tegen hepatitis B gevaccineerd dienen worden.

Ziekte

Epidemiologie

In december 2005 heeft de minister besloten vanaf 1 april 2006 pneumokokkenvaccinatie in te voeren in het Rijksvaccinatieprogramma. Op basis van het advies van de Gezondheidsraad is besloten tot de invoering van een 3+1 vaccinatieschema. Dit zal gevolgen hebben voor de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte, maar mogelijk ook voor de verdeling van de serotypen die in Nederland ziekte veroorzaken. Daarom is het van groot belang de surveillance voor invasieve pneumokokkenziekte te intensiveren. Hierbij moet een klinische surveillance hand in hand gaan met kiemsurveillance. Monitoring van vaccinfalen en ‘serotype replacement’ zijn daarbij de belangrijkste surveillancedoelen. Echter ook het meten van groepsimmunitet is van groot belang om de effectiviteit van vaccinatie te bepalen en om een uitspraak te kunnen doen over het nut van pneumokokkenvaccinatie van ouderen.

Kosteneffectiviteit

In het kader van het Gezondheidsraadadvies over pneumokokkenvaccinatie⁵¹ zijn opnieuw kosteneffectiviteits berekeningen uitgevoerd. Ten opzichte van 2002 zijn een aantal belangrijke aanpassingen doorgevoerd. Dit betrof het meenemen van indirecte effecten van vaccinatie op niet gevaccineerde leeftijdsgroepen, toepassen van een lagere discontovoet voor ziekte en sterfte en het meenemen van recentere inzichten in sterfte aan pneumokokkenmeningitis onder volwassenen. Bij een 3+1 schema (met vaccinkosten van €50) worden de kosten van vaccinatie geschat op €10.300 per QALY. De Gezondheidsraad schat dat door vaccinatie jaarlijks 78 sterfgevallen (waaronder 16 gevaccineerde kinderen), 85 gevallen (waaronder 56 onder gevaccineerde kinderen) van meningitis en 308 gevallen (waaronder 103 onder gevaccineerde kinderen) van sepsis worden voorkomen. Voor longontsteking en middenoorontsteking waarvoor zowel de inschatting van het aantal ziektegevallen als de mate van bescherming door vaccinatie minder nauwkeurig zijn, wordt een schatting gegeven van respectievelijk 1.800 en 52.000 minder ziektegevallen onder gevaccineerde kinderen.

Overweging ten aanzien van aanpassing RVP

Pneumokokkenvaccinatie voor kinderen

Vanaf het cohort april 2006 wordt pneumokokkenvaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Nieuwe berekeningen van kosteneffectiviteit, waarin onder meer rekening is gehouden met het positieve effect op niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen, geven een gunstigere schatting dan voorheen. De kosten van pneumokokkenvaccinatie worden geschat op €10.300 per QALY en is daarmee kosteneffectief conform de vaak door de overheid gehanteerde grens van €20.000 per QALY. Conform het advies van de Gezondheidsraad zal een 3+1 schema ingevoerd worden waarbij vaccinatie op 2, 3, 4 en 11 maanden plaats gaat vinden. Omdat het als niet wenselijk wordt gezien om meer dan twee prikken per keer te geven zullen kinderen die in aanmerking komen voor hepatitis B vaccinatie (circa 15%) met een combinatievaccin DaKT-IPV-Hib-Hepatitis B (Infanrix hexa van GSK) gevaccineerd worden. Zoals vermeld in het hoofdstuk over hepatitis B is monitoren van HBV-seroconversie in een deel van de zuigelingen na invoering van Prevenar wenselijk, in verband met mogelijk lagere immunogeniciteit.

Pneumococcenvaccinatie voor ouderen

Recente gegevens uit het VK, waar pneumokokkenvaccinatie van ouderen in augustus 2003 werd ingevoerd, suggereren dat dit geleid heeft tot een daling in de incidentie van invasieve pneumokokkeninfectie onder ouderen⁵³. De Gezondheidsraad kwam in 2003 tot de conclusie dat er wetenschappelijk gezien op dit moment geen onderbouwing is voor een ruimere indicatiestelling voor vaccinatie in die zin dat mensen ouder dan 65 jaar behalve tegen influenza ook tegen pneumokokken zouden moeten worden ingeënt. Wel drong de commissie aan op het verrichten van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (RCT) naar dit vraagstuk. Hierbij beveelt de commissie aan in deze RCT niet alleen het polysaccharidevaccin op te nemen, maar ook het eiwitconjugaatvaccin⁵⁴.

3.2 Influenza

M.A.B. van der Sande, A. Meijer, J. Wallinga

Vaccin

Beschikbaarheid

Het huidige vaccin voor de jaarlijks terugkerende influenza-epidemie bevat een influenza B, een A/H1 en een A/H3 stam, die zo goed mogelijk overeenkomen met de belangrijkste te verwachten circulerende influenza stammen.

Effectiviteit

De meest recente meta-analyses naar de effectiviteit van influenza-vaccinatie concludeerden dat vaccinatie van gezonde kinderen⁵⁵ en van gezonde volwassenen⁵⁶ maar zeer beperkt klinisch effectief is gebleken; in kinderen onder de twee jaar werd geen verschil met placebo gevonden⁵⁵. Een vergelijkbare meta-analyse naar de effectiviteit van vaccinatie onder ouderen vond met name goede effectiviteit bij bewoners van een verpleeg- of verzorgingshuis, meer dan bij zelfstandig wonende ouderen⁵⁷. Voor ouderen zou overigens een gecombineerde vaccinatie tegen influenza en pneumokokken door interactie tot een aanzienlijk verhoogde bescherming kunnen leiden^{58,59}. Ook een recente review van de effectiviteit van vaccinatie voor astmapatiënten, voor wie vaccinatie wordt aangeraden wegens een verhoogd risico op complicaties van influenza, concludeerde dat de effectiviteit matig was⁶⁰. Het blijft moeilijk om een goed beeld te krijgen van de effectiviteit van influenza vaccinatie op het verminderen van mortaliteit. Een recente observationele Nederlandse studie vond een 22% reductie in mortaliteit onder ouderen⁶¹. Een andere analyse argumenteerde dat de winter oversterfte die aan influenza wordt toegeschreven, overschat kan worden in observationele studies⁶²; deze conclusie kan echter ook samenhangen met de gekozen analysemethode⁶³. Tot slot rapporteerde een onlangs afgeronde studie een positief effect van vaccinatie van gezondheidswerkers op sterfte onder bewoners van een verpleeghuis⁶⁴.

Overig

De toegenomen alertheid over een mogelijke pandemie in de nabije toekomst blijft een krachtige stimulans om een effectiever influenzavaccin te ontwikkelen. Reverse genetics technieken maken het inmiddels mogelijk om tegen elke potentiële influenzastam, met in begrip van nieuwe pandemische stammen, een vaccin te ontwikkelen, zodra de virulentie van een stam door manipulatie verzwakt is⁶⁵. Echter, omdat dit genetisch gemanipuleerde virussen zijn worden ze nu op heel veel plaatsen in de wereld nog niet geaccepteerd. Als vaccin geproduceerd zou worden op basis van celculturen in plaats van op eibasis (wat in Nederland zou kunnen) vermijdt dat de noodzaak om grote hoeveelheden eieren in voorraad te hebben om de productie te vergroten. Het gebruik van adjuvans (zoals MF95) is veelbelovend om de immunogeniciteit van de vaccins te verbeteren, net zoals bijvoorbeeld de ontwikkeling van virosomale subunit vaccins⁶⁶. Ook wordt de effectiviteit onderzocht van

verschillende antigen presentaties (subunit, split unit, heel dood virus, verzwakt levend virus), en van antigen-sparende methodes (bijvoorbeeld door intranasale of intradermale toediening). De resultaten uit dierproeven en (pre)klinische trials van de diverse kandidaat-vaccins kunnen in de nabije toekomst aantonen in hoeverre deze effectiever zijn dan de huidige vaccins⁶⁷.

Ziekte

Epidemiologie

Gedurende het seizoen 2004/2005 was er sprake van een reguliere influenza-epidemie, die gedomineerd werd door A/H3N2, maar ook A/H1N1 en B stammen werden regelmatig aangetroffen. Het vaccin had een goede match met de circulerende stammen.

De piekperiode voor huisartsen van patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld lag rond week 8. In Nederland wordt vaccinatie aanbevolen voor de bevolking van 65 jaar en ouder, voor degenen met een verhoogd risico op complicaties, en voor gezondheidswerkers die hoogrisico patiënten zouden kunnen infecteren. Diverse landen bevelen vaccinatie aan voor de bevolking van 55 jaar en ouder, terwijl de VS op het moment het enige geïndustrialiseerde land is dat vaccinatie aanbeveelt van kinderen tussen de 6 en 23 maanden.

Overig

Naar aanleiding van het verspreiden van richtlijnen voor het gebruik van oseltamivir in verpleeghuizen liet een schriftelijke enquête zien dat 89% van de verpleeghuisartsen (soms) therapeutisch oseltamivir gebruikt had bij een virologisch bewezen uitbraak, en dat profylactisch gebruik in meerdere of mindere mate in 65% van de verpleeghuizen was ingezet. Het is van groot belang om het mogelijk ontstaan van oseltamivir-resistente stammen goed te blijven volgen.

Overwegingen ten aanzien van aanpassing RVP

Toevoeging van pneumokokkenvaccinatie samen met influenza vaccinatie aan de bevolking van 65 jaar en ouder zou overwogen kunnen worden, voornamelijk voor bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen (zie hoofdstuk 3.1).

3.3 Hepatitis A

Y.T.H.P. van Duynhoven, M.P.G. Koopmans

Ten opzichte van het RIVM-rapport 2005 is voor hepatitis A geen onderzoek beschikbaar gekomen dat leidt tot nieuwe inzichten ten aanzien van aanpassing van het vaccinatiebeleid in Nederland. Dagan et al. rapporteerden dat vaccinatie van peuters met twee doses (90% en 85% vaccinatiegraad voor eerste respectievelijk tweede doses) leidde tot daling van de incidentie van 95% dat wil zeggen van ruim 50 per 100.000 in de periode 1993-1998 naar 2,2-2,5 per 100.000 in de periode 2001-2002⁶⁸. De afname betrof zowel gevaccineerde leeftijdsgroepen als niet gevaccineerde leeftijdsgroepen duidend op zowel een goede

effectiviteit van vaccinatie als op verkrijgen van groepsimmunititeit. Echter de laatste jaren komt de incidentie in Nederland (2-3 per 100.000) overeen met de incidentie zoals in Israël gevonden na introductie van routine vaccinatie. Het lijkt daarom onwaarschijnlijk dat op kosteneffectieve wijze een nog lagere incidentie in Nederland verkregen kan worden door universele vaccinatie.

Nederland is op dit moment een laag-endemisch gebied. Volgen van de trend in veranderende epidemiologie van hepatitis A (voornamelijk incidentie, toename gemiddelde leeftijd van infectie en optreden van outbreaks) blijft van belang om eventuele (sterke) toename van (ernstige) klinische hepatitis A tijdig op te merken en het beleid te herevalueren.

3.4 Rotavirus

Y.T.H.P. van Duynhoven, M.J.J. Mangen, N.A.T. van der Maas, M.P.G. Koopmans

Vaccin

Beschikbaarheid

In 2006 wordt registratie verwacht van Rotarix bestaande uit een monovalent humaan rotavirustrain van het subtype P[8]G1 (GSK-RIX 4414). Ook voor het vaccin Rotateq – een pentavalent humanbovine reassortant vaccin bestaande uit humane G-serotype G1, G2, G3 en G4 en P-genotype P[8]van Sanofi Pasteur MSD zal binnen afzienbare tijd registratie worden aangevraagd.

Effectiviteit

Voor Rotarix werd bescherming gerapporteerd tot 85% tegen ernstige rotavirus infectie tijdens twee seizoenen in Finland waar G1 het meest voorkomende serotype is⁶⁹. In een nested case control studie – onderdeel van fase III onderzoek (n=63.225) in 11 Latijns Amerikaanse landen – bedroeg de vaccin-effectiviteit 85% tegen ernstige rotavirus gastroenteritis^{70,71}. De effectiviteit was 92% voor serotype G1 rotavirus gastroenteritis en 75% tegen non-G1 rotavirus gastroenteritis waaronder G2, G3, G4 en G9. Significante bescherming werd gevonden tegen G3 en G9 terwijl er een beschermende trend was tegen G2. De bescherming tegen ziekenhuisopname vanwege gastroenteritis voor welke etiologie ook bedroeg 41%.

Voor Rotateq werd in de periode 2001-2004 fase III onderzoek onder 70.301 gezonde kinderen uitgevoerd. In een nested efficacy studie onder 5673 kinderen bedroeg de vaccin effectiviteit 74% tegen rotavirus gastroenteritis en 98% tegen ernstige rotavirus gastroenteritis. Merendeel van de rotavirus stammen was serotype 1 (89%)⁷⁰.

Bijwerkingen

Zowel voor Rotarix als voor Rotateq werd geen verhoogd risico gevonden van intussusceptie geassocieerd met het vaccin zoals voor Rotashield werd gevonden^{72,73}. Voor Rotarix

(n=63.225) werd tijdens de follow-up van 100 dagen 25 gevallen van intussusceptie gevonden (9 onder gevaccineerden, 16 onder placebo). Dertien gevallen (6 gevaccineerden, 7 placebo) traden op binnen 30 dagen. In het placebo-gecontroleerd onderzoek voor Rotateq (n=70.301) werd binnen de observatieperiode van één jaar na toediening 27 kinderen met intussusceptie gerapporteerd (12 onder gevaccineerden, 15 onder placebo). Hiervan werden 11 kinderen gerapporteerd binnen 42 dagen (6 onder gevaccineerden, 5 onder placebo; RR 1,6 (95% CI 0,4-6,4).

Ziekte

Epidemiologie

Gebaseerd op een bevolkingscohort studie van 1999⁷⁴ en een huisartscohort studie van 1996-1999⁷⁵, waarbij gecorrigeerd is voor de geobserveerde trend uit de virologische weekstaten⁷⁶, heeft men binnen het voedselprioriteringsproject (*in voorbereiding*) het totale aantal rotavirus gevallen in Nederland voor 2004 op 187.000 (90% CI: 110.000 – 325.000) geschat. Rond 36% van alle rotavirus infecties in de populatie zijn te vinden in jonge kinderen van 0 tot 4 jaar, in totaal 67.000 gevallen per jaar (90% CI: 40.000 – 114.000). In 17% van alle rotavirus gevallen in deze leeftijdsgroep wordt een huisarts betrokken. Voor circa 2880 kinderen tussen 0 en 4 jaar (range: 1920 - 3520) leidt een rotavirusinfecties tot ziekenhuisopname⁷⁶. Verdere lopen 445 kinderen (range: 297-545) tijdens een ziekenhuisverblijf een rotavirus infectie op^{77,76}. Gebaseerd op Chang et al.⁷⁸ is het jaarlijkse aantal sterfgevallen geschat op gemiddeld 1,1 jonge kinderen per jaar (range: 0,7-1,3).

Pathogeen

In de afgelopen jaren is een afwijkende variant rotavirus (genotype G9) wereldwijd opgedoken. Dit virus heeft in Nederland een langdurige explosie veroorzaakt op een neonatale intensive care afdeling, en werd ook gevonden bij enkele onderzochte explosies in 1999-2002^{79,80}. Een systematische kiemsurveillance van circulerende virusstammen in Nederland ontbreekt. Door het verkrijgen van een overzicht van de verschillende genotypes kan een betere schatting worden gemaakt voor de effectiviteit van rotavirus vaccins gericht op G1-4. Een lastige vraag is echter of de eventuele verdringing van bestaande rotavirus types bij introductie van een vaccin is te voorspellen. Er zijn beperkte gegevens voorhanden over effectiviteit van vaccinatie ter voorkoming van rotavirus waarbij gekeken is naar type-specifieke effectiviteit (G1-4 versus G9)^{70,71,81}. Het zou wenselijk zijn om met behulp van mathematische modellering een theoretische onderbouwing te leveren voor de gewenste kiemsurveillance. Op basis van beschikbare literatuur over de incidentie van rotavirus, de te verwachten diversiteit, en aannames voor effectiviteit van vaccinatie in het voorkómen van infectie met specifieke types rotavirus kan onderzocht worden na hoeveel tijd een eventuele verdringing meetbaar zou worden.

Kosteneffectiviteit

Er zijn geen nieuwe relevante KEA's beschikbaar gekomen.

Overweging ten aanzien van aanpassing RVP

Om tot een goede afweging te kunnen komen tot eventuele opname van rotavirus vaccinatie in het RVP, wordt aanbevolen inzicht te krijgen in de gezondheidseconomische effecten met behulp van een kosteneffectiviteitsanalyse. Parallel hieraan is het nodig inzicht te krijgen in circulerende stammen door middel van kiemsurveillance.

3.5 Varicella Zoster

H.J. Boot, H.E. de Melker, E.A. Stolk

Vaccin

In de VS heeft Merck in 2005 registratie verkregen voor het 4-voudige BMRV combinatievaccin (ProQuad; Bof, Mazelen, Rubella, en Waterpokken)⁸². Naar verwachting zullen in Europa in 2006 zowel de BMRV vaccins van Merck (ProQuad) als GSK (Priorix-Tetra) worden toegelaten.

Daarnaast zijn in het afgelopen jaar de resultaten van een grootschalig patiënten onderzoek (n=38.546, VS) gepubliceerd om de effectiviteit van varicella vaccinatie in ouderen (≥ 60 jaar) ter voorkoming van gordelroos te bepalen⁸³. Dit zoster-vaccin (Zostavax, Merck, VS licentie aangevraagd) reduceerde de incidentie van gordelroos met ongeveer de helft (51,3%), en post-herpetic neuralgia met ongeveer tweederde (66,5%) gedurende de ruim 3 jaar onderzoeksperiode na vaccinatie. Ondanks de beperkte effectiviteit is de verwachting dat dit vaccin kosteneffectief is ($< \$50.000 / QALY$) of zelfs kostenbesparend in de VS⁸⁴.

Ziekte

In het rapport "The national immunisation programme in the Netherlands: Current status and potential future developments" (2005) werd voor varicella gerapporteerd dat de ziektelast 1158 DALY's bedroeg¹. Hierbij was geen rekening gehouden met milde versus ernstige ziekte. Als een aparte weging plaats vindt voor milde versus ernstige varicella dan is het aantal DALY's vrijwel identiek (1132 vs. 1158).

Over de epidemiologie van varicella in Nederland is een manuscript opgesteld waarin data over huisartsenconsultaten, seroprevalentie (Pienter-project), ziekenhuisopnamen en sterfte is beschreven⁸⁵. De relevante informatie was al opgenomen in het rapport 2005.

Vanuit de VS werden gunstige resultaten gerapporteerd over vermindering van morbiditeit en mortaliteit en over het (vooralsnog) uitblijven van toename van zoster na invoering van routine kindervaccinatie tegen varicella^{86,87,88}.

Kosteneffectiviteit

Naar schatting wordt driekwart van de medische gevolgen (uitgedrukt in DALYs) van waterpokken veroorzaakt door milde infecties terwijl maar ongeveer een kwart van de DALYs veroorzaakt worden door ernstige en gecompliceerde infecties (inclusief sterfte).

Vanwege het grote aantal milde infecties is een belangrijke onzekerheid in de bepaling van de ziektelast de inschatting van het kwaliteit van leven verlies tijdens een milde vorm van een varicella infectie (~90% van de infecties).

De meest belangrijke factor in de bepaling van de kosteneffectiviteit van universele varicella vaccinatie is echter het wel of niet meenemen van de indirecte kosten (verzuim van werk en verlies van vrije tijd) die het verzorgen van een kind met varicella met zich meebrengt (~ €80 miljoen op jaarbasis). Wanneer dit meegenomen wordt in de berekening is vaccinatie naar verwachting kostenbesparend, wanneer dit niet meegenomen wordt dan is vaccinatie naar verwachting kosteneffectief^{89,90}.

Verder is de inschatting van het verschil tussen de aankoopprijs van BMR (door het NVI geproduceerd; €16 per dosis) en BMRV (verkoopprijs in de VS \$114 per dosis) een onzekere factor in de bepaling van de kosteneffectiviteit van varicella vaccinatie.

Overweging ten aanzien van aanpassing RVP

Afwegingen ten aanzien van eventuele introductie van universele varicella vaccinatie door vervanging van BMR door BMRV in Nederland zijn recentelijk door het RIVM/CIb gemaakt op basis van een checklist “Systematische benaderingswijze RVP” zoals die in 2003 is opgesteld⁸⁹. Waterpokken wordt in Nederland niet beschouwd als een ernstige kinderziekte, ondanks dat er jaarlijks ~40.000 huisartsen bezoeken worden afgelegd, er ruim 200 ziekenhuisopnames plaatsvinden en er gemiddeld 23 personen aan overlijden.

Enkelvoudige vaccinatie met varicella geeft (in tegenstelling tot vergelijkbare vaccins voor bof, mazelen en rubella) relatief vaak doorbraakinfecties. Deze doorbraakinfecties verlopen overigens bijna altijd mild. Een additionele varicella vaccinatie in het tweede levensjaar kan doorbraak infecties grotendeels voorkomen. Dit zou een extra vaccinatiemoment betekenen, of vervroeging van 2^{de} BMR-prik van het huidige negende jaar naar het tweede jaar waardoor inpassing in het huidige RVP moeilijker is. Verder blijft het mogelijke effect van varicella vaccinatie op het voorkomen van zoster op middenlange termijn (~5 tot 40 jaar na introductie van de universele kindervaccinatie) onzeker, ondanks de tot nu toe gunstige resultaten uit VS. De gunstige resultaten van varicella vaccinatie in de VS, en het feit dat er in Europa al landen (onder andere Duitsland) zijn die varicella vaccinatie hebben opgenomen in hun vaccinatieprogramma, vragen om een afweging – mede op grond van genoemde factoren – voor de Nederlandse situatie omtrent invoering van varicella vaccinatie. Ook de afweging van vaccinatie tegen gordelroos voor ouderen verdient aanbeveling mede gezien de aanzienlijke ziektelast.

3.6 Meningokokken serogroep B

L.M. Schouls, S.L. de Greeff

Vaccin

Beschikbaarheid

Er zijn nog geen geregistreerde meningokokken B vaccins beschikbaar. Het NVI ontwikkelt een multivalent meningokokken B vaccin dat 9 PorA serosubtypes bevat. Het NVI werkt met Wyeth samen aan de ontwikkeling van een combinatievaccin van de meningokokken B component en pneumokokken conjugaten.

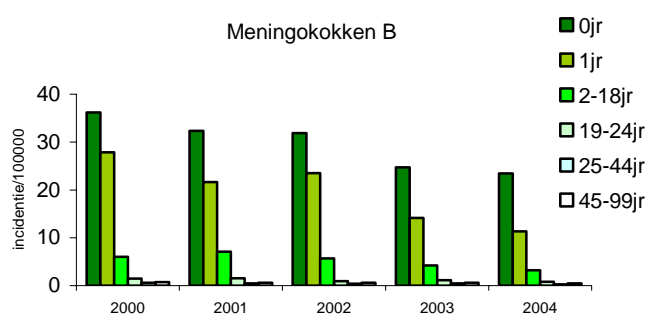
Overig

Tijdens de recente EMGM (European Monitoring Group for Meningococci) bijeenkomst werden een aantal vaccin relevante zaken gepresenteerd. Volgens het NVI zal het Nonamen, een OMV vaccin waarin 9 PorA's opgenomen zijn gereed zijn in 2006 voor fase I trial. Wyeth meldde dat hun vaccin, gebaseerd op het Men B recombinant lipoproteïn LP2086, gereed is voor een fase I trial. Ook HPA (UK) gaat binnenkort een fase I trial uitvoeren met een OMV vaccin gemaakt van *N. lactamica*. GSK meldt dat zij met een bivalent MenB OMV vaccin (PorA P1.19, 1.5 en P1.7-2,4) van Cuba in fase I/II studie bezig zijn. Chiron heeft een monovalent P1.7-2,4 vaccin gemaakt voor een epidemie in Nieuw Zeeland en test daarnaast een recombinant vaccin met 5 eiwitten, die geïdentificeerd zijn met genome mining, in fase I/II studies.

Ziekte

Epidemiologie

Sinds 2002 is het aantal gevallen van meningokokken B-ziekte in Nederland afgenomen. Desondanks werden er in 2003 nog 293, in 2004 nog 238 en in 2005 (tot september) nog 157 gevallen van meningokokken B-ziekte gerapporteerd. Tot september 2004 waren er 175 gevallen, dus vermoedelijk zal het aantal gevallen in 2005 op ongeveer het zelfde niveau uitkomen als in 2004. De daling van de incidentie van meningokokken B-ziekte wordt ook in veel andere Europese landen waargenomen^{91,92}. Mogelijk wordt de daling veroorzaakt door natuurlijke fluctuaties in de circulatie van de meningokokken.



B	2000	2001	2002	2003	2004
0jr	73	67	65	50	47
1jr	56	44	49	29	23
2-18jr	198	233	189	142	108
19-24jr	17	18	11	13	9
25-44jr	30	22	20	23	14
>44jr	43	36	39	36	31
totaal	417	420	373	293	232

Figuur 6. Boven: Leeftijdsspecifieke incidentie meningokokken B-ziekte, 2000-2004 Onder: absolute aantal patiënten met meningokokken B-ziekte in 2000-2004 naar leeftijd.

Kosteneffectiviteit

De daling in het aantal gevallen van meningokokken B ziekte beïnvloedt de kosteneffectiviteitsschatting. In 2004 waren er 124 ziektegevallen bij kinderen van 0 tot 4 jaar. Dit is, net als in 2003, lager dan het aantal waarmee in eerdere studies is gerekend. Het aantal ziektegevallen dat door vaccinatie voorkomen kan worden is daardoor eveneens lager waardoor de kosten per QALY hoger uitkomen dan eerder berekend⁹³. In 2001 werd op basis van jaarlijks 306 ziektegevallen bij kinderen van 0 tot 4 jaar en een vaccinprijs van €10 berekend dat de kosteneffectiviteit €15.720 per gewonnen QALY zou bedragen¹. Bij het huidige aantal ziektegevallen bij kinderen van 0 tot 4 jaar (138 in 2003 en 124 in 2004) en de aanname dat er geen onderrapportage is, zou de kosteneffectiviteit circa €42.500 per QALY bedragen en daarmee ruim boven de grens van de door de overheid gehanteerde €20.000 per QALY komen.

Overweging ten aanzien van aanpassing RVP

Voor het meningokokken B vaccin van NVI zullen waarschijnlijk in 2006 clinical trials kunnen starten. Op basis van het huidige aantal ziektegevallen voor meningokokken B komt de schatting van de kosteneffectiviteit van menB vaccinatie boven de grens van €20.000 per QALY. De fluctuatie in incidentie van meningokokken ziekte is echter niet goed voorspelbaar zoals ook uit de toename van meningokokken B ziekte in de tachtiger jaren is gebleken. Tevens is de uiteindelijke kosteneffectiviteit onder meer afhankelijk van de beschikbaarheid van een combinatievaccin (men B- pneumokokken).

3.7 Respiratoir syncytieel virus

M.A.B. van der Sande, T.G. Kimman

Vaccin

Beschikbaarheid

Hoewel het lastig blijft om een evenwicht te vinden tussen immunogeniciteit en veiligheid, wordt gehoopt dat binnen vijf jaar een kandidaat RSV-vaccin beschikbaar is om uitgetest te worden.

Overig

Zowel op het NVI in Bilthoven als bij de NIH in de VS wordt verder onderzoek verricht met als doel de ontwikkeling van verzwakte levende RSV vaccins, met bijvoorbeeld deleties in het virale genoom die coderen voor de SH, NS1, NS2 en G-eiwitten. Zulke verzwakte stammen zouden in staat kunnen zijn om neutralisatie door moederlijke antilichamen te vermijden.

Andere groepen hebben verder gewerkt aan subunit vaccins die gebruikt zouden kunnen worden bij een verhoogd risico op complicaties bij herinfectie (met name kinderen met risicofactoren en ouderen), en aan het optimaliseren van maternale vaccinatie.

Ziekte

Epidemiologie

De eerste infectie met RSV vindt meestal plaats in de eerste twee levensjaren. Herinfectie kan gedurende de rest van het leven optreden. Bij erg jonge kinderen kan infectie leiden tot ernstige luchtweginfecties, voornamelijk bronchiolitis. RSV is de meest voorkomende ziekteverwekker bij jonge kinderen die in een ziekenhuis opgenomen worden met een acute luchtweginfectie. Recent is duidelijk geworden dat RSV ook een belangrijke ziekte- en doodsoorzaak vormt bij ouderen, en onder de 65+ bevolking tot een vergelijkbare ziektelast als niet-pandemische influenza kan leiden⁹⁴. Bij gezonde kinderen en volwassenen is het klinische beeld bij herinfectie meestal minder ernstig, overeenkomend met een influenza-achtig ziektebeeld. De jaarlijkse winterepidemieën van influenza-achtig ziektebeeld zoals door de NIVEL peilstations gerapporteerd, worden virologisch vaak gekarakteriseerd door aparte of overlappende uitbraken van RSV en influenza.

Kosteneffectiviteit

In 2006 zal het NVI een kosteneffectiviteitsanalyse gereed hebben voor vaccinatie van zuigelingen, in een later stadium ook van ouderen. Daarbij worden verschillende scenario's doorgerekend, uitgaande van verschillende vaccinprijzen en vaccinatieschema's. Tevens wordt in de scenario's al dan niet rekening gehouden met seizoensgebonden vaccinatie.

Overwegingen ten aanzien van aanpassing RVP

Als er een veilig en effectief vaccin beschikbaar is, kan, afhankelijk van het specifieke vaccin, de doelgroep bestaan uit baby's of de oudere bevolking.

3.8 Humaan papillomavirus

H.J. Boot, H.E. de Melker, E.A. Stolk, M.J.J. Mangen, G.A. de Wit

Vaccin

Naar verwachting zullen de HPV-vaccins van Merck (Gardasil) en GSK (Cervarix) in 2006 een licentie in Europa verkrijgen. Vervolgpublicaties over de effectiviteit in het voorkomen van voorstadia van baarmoederhalskanker (BMHK) van deze vaccins zijn in 2005 verschenen^{95,96}. Ook deze publicaties laten ~90% effectiviteit tegen een incidentele HPV16/18 en een bijna 100% bescherming tegen persisterende infecties (minimaal 6 maanden achter elkaar geïnfecteerd met HPV16/18) zien. De duur van monitoring na vaccinatie (~5 jaar) is nog steeds beperkt zodat over de langetermijneffectiviteit nog onzekerheid blijft bestaan. Resultaten van lopende studies over de effectiviteit van de HPV16/18 vaccins bij mannen zijn nog niet bekend.

De vaccins van GSK en Merck zijn niet gelijkwaardig. Zo bevat het Merck-vaccin twee extra genotypes (HPV6 en HPV11; de belangrijkste veroorzakers (~90%) van genitale wratten bij mannen en vrouwen). Over de effectiviteit van dit vaccin tegen genitale wratten zijn nog geen gegevens gepubliceerd. Het GSK-vaccin heeft alleen de HPV16/18 componenten, maar bevat wel een nieuw adjuvant (AS04) waardoor er ongeveer twee maal zoveel HPV-16 antilichamen aanwezig lijken te zijn op één maand na de voltooiing van het vaccinatieschema ten opzichte van het Merck-vaccin^{97,98}. Een verhoogde immune response kan gunstig zijn voor de lange termijn bescherming en voor kruisbescherming tegen gerelateerde genotypes. Gegevens hierover ontbreken echter nog.

Pathogeen

Uit recent werk blijkt dat er binnen Europa grote regionale verschillen zijn in het voorkomen van HPV16/18⁹⁹. Tevens kan door kruisbescherming van HPV16/18 vaccinatie een vermindering plaatsvinden in het absolute aandeel van genotypes die verwant zijn aan HPV16 of HPV18. Aan de andere kant kan ook een toename van het absolute aandeel van niet verwante HPV genotypes het gevolg zijn (genotype replacement¹⁰⁰). Naar verwachting zal het RIVM in 2006 het initiatief tot het uitvoeren van de HPV-kiemsurveillance van BMHK-cases in Nederland nemen.

Kosteneffectiviteit

Er zijn in de Verenigde Staten verschillende projecties gemaakt van de kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie in situaties waar al gebruik wordt gemaakt van een screeningsprogramma^{101,102,103}. De schattingen van de kosteneffectiviteit in deze studies lopen sterk uit elkaar: van circa \$6.000/QALY tot zeer kostenineffectieve combinatie strategieën met kosten die kunnen oplopen tot \$1.000.000/QALY. De geschatte kosteneffectiviteit blijkt sterk afhankelijk van twee factoren: het screeningsbeleid waarmee het gecombineerd wordt (startleeftijd, en screeningsinterval) en de aannames met betrekking tot effectiviteit van het vaccin. Lange termijn effecten van vaccinatie zijn nog onbekend, waardoor onzekerheid bestaat over bijvoorbeeld de beschermingsduur, en het HPV-genotype-specifieke effect. Hierdoor is niet duidelijk wat de optimale leeftijd is voor vaccinatie en of herhaling van vaccinatie na primaire serie (schema 0, 1 en 6 maanden) nodig is na bijvoorbeeld 5 of 10 jaar.

De projecties laten zien dat HPV vaccinatie kosteneffectief kan zijn in de setting van de huidige screeningspraktijk in de Verenigde Staten, met een geschatte incrementele kosteneffectiviteitsratio van circa \$25.000 per QALY^{101,103}. Daarbij is verondersteld dat booster vaccinatie niet nodig is en dat het vaccin tenminste 70% van alle HPV-infecties voorkomt. De kosteneffectiviteit van het beleid ter preventie van baarmoederhalskanker wordt gunstiger wanneer implementatie van HPV-vaccinatie gepaard zou gaan met aanpassing van het screeningsbeleid. HPV-vaccinatie maakt het waarschijnlijk mogelijk om het screeningsprogramma voor de vroege opsporing van baarmoederhalskanker op latere leeftijd te laten starten en met ruime screeningsintervals te werken.

Deze resultaten laten zich niet rechtstreeks vertalen naar de Nederlandse situatie door relevante verschillen in het screeningsbeleid. In Nederland worden vrouwen tussen 30 en 60 jaar om de vijf jaar uitgenodigd om een uitstrijkje te laten maken; In de Verenigde Staten begint het screeningsprogramma voor het 21e jaar en is het voorkeursinterval 2 jaar. Het Nederlandse screeningsbeleid is daardoor al meer kosteneffectief¹⁰⁴. De onzekerheden over de effectiviteit van het vaccin zullen in een Nederlandse beleidscontext zwaarder wegen.

Om te bepalen wat de mogelijke gezondheidseffecten van HPV-vaccinatie in Nederland zullen zijn heeft het RIVM het initiatief genomen om in een eerste verkenning een tweetal scenario's door te rekenen met een computermodel wat ontwikkeld is door het VUmc^{105, 106}. In deze verkenning worden de toekomstige gezondheidszorgkosten van baarmoederhalskanker en het geschatte aantal kankergevallen van het huidige scenario (alleen BMHK-screening) met een alternatief scenario (HPV-vaccinatie in combinatie met BMHK-screening) vergeleken. Aannames met betrekking tot effectiviteit van het vaccin als ook van de beschermingsduur worden via sensitiviteitsanalyse nader onderzocht. Bij deze verkenning, evenals in alle eerder genoemde literatuur, wordt geen rekening gehouden met een mogelijke reductie van transmissie van HPV in de bevolking in de loop van de jaren. Ook het effect van type-specifieke HPV-gegevens en hun dynamiek is nog niet meegenomen. Voor de beschrijving van de resultaten van deze eerste verkenning wordt verwezen naar een separaat

briefrapport (M.J.J. Mangen, G.A. de Wit, H.J. Boot, E.A. Stolk, H.E. de Melker in samenwerking met J. Berkhof en C.J.L.M. Meijer. Humaan papillomavirus en vaccinatie – een eerste verkenning. Briefrapport, december 2005).

Overweging ten aanzien van aanpassing RVP

Naar verwachting zullen HPV-vaccins eind 2006 op de Europese markt toegelaten worden. Gezien de hoge ziektelast van baarmoederhalskanker zou HPV-vaccinatie voor Nederland overwogen moeten worden. Ten aanzien van HPV-vaccinatie zijn nog diverse vragen onbeantwoord zoals Lowdnes en Gill recent beschreven^{107,108}. Dit betreft onder meer vragen naar het aandeel van BMHK-gevallen waartegen het vaccin bescherming biedt, of de vaccinatie van adolescenten voor SOA acceptabel is, of zowel jongens als meisjes ingeënt dienen te worden, of boostervaccinaties en/of catch-up programma's nodig zijn en wat de kosteneffectiviteit is van verschillende vaccinatieprogramma's.

De meest kosteneffectieve manier van vaccineren en screening voor de Nederlandse situatie zou bepaald kunnen worden met behulp van een modelmatige analyse. Hierin dient onder meer het indirecte effect van transmissie en de relatie met het huidige screeningsprogramma meegenomen te worden. De eerste verkenning die door het RIVM/CIB in samenwerking met het VUmc in 2005 werd uitgevoerd, dient hiertoe aanzienlijk uitgebreid te worden om tot betrouwbare schattingen over de gezondheidseconomische effecten te komen. Om meer inzicht te krijgen in de effecten van HPV-vaccinatie is het wenselijk om een beter inzicht in de HPV-genotype verdeling over de BMHK-gevallen in Nederland in het pre-vaccinatie tijdperk te krijgen. Naar verwachting zal het RIVM begin 2006 het initiatief tot het uitvoeren van de HPV-kiemsurveillance van BMHK-cases in Nederland nemen.

3.9 Tuberculose

M.A.B. van der Sande, K. Kremer, K. Borgen, M.R. Klein, D. van Soolingen

Vaccin

Beschikbaarheid

Het BCG vaccin, een verzwakte levende stam van *Mycobacterium bovis*, is nog steeds het enige beschikbare TB vaccin tot preventie van infectie en ziekte.

Effectiviteit

De effectiviteit van BCG tegen het optreden van systemische TB ziekte in jonge kinderen is redelijk, maar de effectiviteit tegen long-TB bij volwassenen, de meest voorkomende manifestatie van TB infectie, lijkt in het algemeen beperkt. BCG heeft ook maar een beperkte effectiviteit tegen TB in een omgeving met veel atypische mycobacteriën. Daarom wordt op diverse fronten intensief gezocht naar effectievere vaccins om infectie te voorkomen. Ook vaccins die het risico verminderen dat iemand met latente *M. tuberculosis* infectie ziek wordt kunnen een groot direct effect hebben op het verminderen van de TB incidentie. Tot slot

wordt ook gestreefd naar therapeutische vaccins, maar dit is vooralsnog een lange termijn doel.

Overig

Diverse veelbelovende vaccins worden op het moment getest in (pre) klinische studies. Om voort te bouwen op de aanwezige effectiviteit van BCG, wordt geprobeerd dit bestaande vaccin te verbeteren. Inmiddels heeft het rBCG30 vaccin al een fase I trial doorlopen en worden de data hiervan geanalyseerd. Ook het rBCG (Hly Δ Ure) vaccin zal binnenkort een fase I trial ingaan¹⁰⁹.

Een andere aanpak is de ontwikkeling van subunit vaccins. In deze categorie is tot nu toe nog maar een recombinant vaccin, genaamd MVA-Ag85A, getest in fase I/II klinische trials van volwassenen die eerder met BCG gevaccineerd waren (Mangen M.J.J. et al. Briefrapport HPV en vaccinatie, 2005). Dit vaccin wordt op het moment uitgetest in latent geïnficeerden. Voor twee andere subunit vaccins zijn recent ook fase I studies gestart, namelijk fusionproteïne Mtb72F¹⁰⁹ en fusionproteïne HYB-1.

De identificatie van biologische markers van immunogeniciteit en/of van beschermende immuniteit zou fase II/III trials kunnen versnellen en vereenvoudigen¹¹⁰. Een “prime-boost” strategie, bijvoorbeeld door eerst met BCG te vaccineren, gevolgd door vaccinatie met een ander vaccin, zal uiteindelijk wellicht effectiever blijken dan een enkelvoudige vaccinatie.

Ziekte

Epidemiologie

Het totale aantal nieuwe TB infecties en ziektegevallen in Nederland neemt geleidelijk af. De afname onder Nederlandse patiënten kan verklaard worden door een cohort effect, maar de niet-afnemende transmissie door zowel Nederlandse patiënten als immigranten uit landen met een hoge incidentie blijft een bron van zorg en aandacht¹¹¹. Omdat de meerderheid van de nieuwe patiënten uit immigranten bestaat, is het van belang dat preventie en bestrijding in deze groep verbetert om te voorkomen dat de situatie verergert. Een multi-center studie, gecoördineerd door de KNCV en gefinancierd door ZonMw is onlangs gestart om interventies gericht op preventie onder immigranten te evalueren.

Ziektelast

De toename in 2003 van multi-drug resistente *M. tuberculosis* stammen in Nederland lijkt zich in 2004/2005 gelukkig niet te hebben voortgezet. De mogelijke introductie van dergelijke *M. tuberculosis* stammen noodzaakt wel tot continue waakzaamheid, vanwege de toenemende prevalentie in Oost-Europa en de open Europese grenzen.

Hoewel er geen veranderingen in de algemene ziektelast door TB zijn opgetreden dit jaar, is er veel aandacht hiervoor geweest naar aanleiding van een besmettelijke long-TB vastgesteld bij een medewerker van een supermarkt in Zeist. Dit is gevolgd door een uniek uitgebreid contact onderzoek onder de klanten van de supermarkt, de zogenaamde 3e ring¹¹². Op basis van DNA fingerprinting is een cluster van 5 patiënten geïdentificeerd, gerelateerd aan de oorspronkelijke patiënt. Ook het aantal geïnficeerde personen (gedefinieerd door een PPD

groter dan of gelijk aan 15mm doorsnede, of als er bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van TB aanwezig waren een PPD groter dan of gelijk aan 5mm doorsnede) was significant hoger dan verwacht, waarbij een duidelijk verband gevonden werd tussen de intensiteit van het contact (gemeten in het aantal bezoeken aan de supermarkt per week) en het risico om geïnfecteerd te zijn geraakt ¹¹³.

Kosteneffectiviteit

De Gezondheidsraad bereidt een advies voor over de kosteneffectiviteit van BCG vaccinatie voor kinderen van immigranten.

Overwegingen ten aanzien van aanpassing RVP

Het advies van de Gezondheidsraad zou kunnen leiden tot aanpassing van het vaccinatie beleid voor kinderen van immigranten.

4. Aandachtspunten voor surveillance, onderzoek en infectieziektebestrijding

Op basis van bovenstaande ziektespecifieke beschrijvingen van ontwikkelingen op het gebied van vaccine-preventable diseases kunnen een aantal aandachtspunten geformuleerd worden ten aanzien van de wenselijkheid voor opname in het RVP van nieuwe vaccinkandidaten, versterking van surveillance, nader onderzoek en infectieziektebestrijding.

Afwegingen ten aanzien van mogelijke opname in het Rijksvaccinatieprogramma

- De wenselijkheid van opname van vaccinatie tegen waterpokken, gordelroos, humaan papillomavirus en rotavirus moet op relatief korte termijn overwogen worden, gezien de beschikbaarheid van deze vaccins.
- Opname in het RVP van vaccins tegen influenza, hepatitis A, meningokokken B, respiratoir syncytieel virus (RSV), en tuberculose is om verschillende redenen op korte termijn nog niet aan de orde. Voor meningokokken B en RSV geldt dat de vaccinontwikkelingen nog niet zo ver gevorderd zijn dat opname in het RVP in het nabije verschieft ligt. Voor influenza en tuberculose geldt dat de effectiviteit van de huidige vaccins niet optimaal is. Voor hepatitis A geldt dat opname in RVP (nog) niet wenselijk is gezien de epidemiologische situatie.

Versterking van surveillance

- Uitbreiding van surveillance van invasieve pneumokokken infecties is gewenst om de effecten te evalueren van de invoering van het pneumokokkenvaccin voor kinderen in 2006. Hierbij zijn voornamelijk het monitoren van vaccinfalen, “serotype replacement” en groepsimmunitet van belang (pagina 30).
- Het opzetten van surveillance naar bof – waarvoor meldingsplicht ontbreekt – is wenselijk, mede gezien de bof-incidenten die er recent zijn geweest (onder andere uitbraak Den Haag) en de mogelijk lagere vaccin-effectiviteit (pagina 18).
- Het opzetten van kiemsurveillance voor rotavirus en HPV is relevant om dekking van het (toekomstige) vaccin te kunnen vaststellen (pagina 36, 43).

Nader onderzoek

- *Modellerings- en kosteneffectiviteitsonderzoek*
In verband met (nabije) beschikbaarheid van BMRV vaccin, zostervaccin, humaan papillomavirus vaccin, rotavirus vaccin en acellulair kinkhoest vaccin voor adolescenten is modellerings- en kosteneffectiviteitsonderzoek aangewezen om inzicht te krijgen in de gezondheids- en economische effecten van vaccinatie. Daarnaast is inzicht in andere aspecten nodig, zoals inpassing in RVP (bijvoorbeeld aantal doses voor varicella), acceptatie door de bevolking (zoals vaccinatie tegen waterpokken als “onschuldige” kinderziekte, vaccinatie van adolescenten tegen SOA (onder andere HPV)) zinvol. Ook

de kosteneffectiviteit van universele vaccinatie tegen hepatitis B al dan niet in combinatie met risicogroepenvaccinatie tegen hepatitis B is een aandachtspunt.

▪ *Interferentie onderzoek*

Het is van belang, gezien de invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP in 2006, interferentie onderzoek te verrichten naar de immunrespons van de diverse vaccincomponenten (pagina 11, 25).

▪ *Onderzoek naar wenselijkheid prenatale screening op rubella-antistoffen*

De rubella-epidemie onder bevindelijk gereformeerden heeft de vraag naar de wenselijkheid om specifieke groepen zwangeren (sociaal-geografische geclusterde religieus bezwaarden, allochtonen) te screenen op rubellavirus-antistoffen weer actueel gemaakt (pagina 22). Ook illustreert deze epidemie dat alertheid in verband met mogelijke introductie van RVP-pathogenen onder bevindelijk gereformeerden zoals bijvoorbeeld mazelenvirus (laatste epidemie 1999/2000) of poliovirus (huidige circulatie onder Amish in de VS) geboden blijft.

▪ *Onderzoek naar effecten pneumokokkenvaccinatie bij ouderen*

Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (RCT) hiernaar wordt aanbevolen (pagina 31) .

▪ *Infectieziektebestrijding*

Voor de bestrijding van poliomyelitis schrijft het huidige LCI draaiboek het gebruik van OPV voor. Nederland beschikt echter niet over een voorraad OPV en er is nog geen besluit genomen over het inzetten van mono-of trivalent OPV bij een uitbraak. Het verdient daarom aanbeveling het draaiboek te moderniseren (pagina 15).

Bijlage 1. Overzicht veranderingen RVP vanaf 2000

Tabel B.1: Rijksvaccinatieprogramma 1 oktober 2001 – 31 augustus 2002
(verandering: aK toegevoegd op 4-jarige leeftijd)

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
2 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
3 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
4 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
11 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI		
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

Tabel B.2: Rijksvaccinatieprogramma 1 september 2002 – 28 februari 2003
(verandering: Men C toegevoegd op de leeftijd van 14 maanden)

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
2 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
3 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
4 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
11 maanden	DwKT-IPV	DKTP vaccin/NVI	Hib	Hib vaccin/NVI
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI	Men C	NeisVac-C/Baxter
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

Tabel B.3: Rijksvaccinatieprogramma 1 maart 2003 – 31 december 2004
(verandering: Hib wordt in combinatie met DwKT-IPV gegeven, en Hep B toegevoegd voor kinderen uit de HBV risicogroepen)

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
2 maanden	DwKT- IPV/ Hib	DKTP-Hib vaccin/NVI	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
3 maanden	DwKT- IPV/ Hib	DKTP-Hib vaccin/NVI		
4 maanden	DwKT- IPV/ Hib	DKTP-Hib vaccin/NVI	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
11 maanden	DwKT- IPV/ Hib	DKTP-Hib vaccin/NVI	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI	Men C	NeisVac-C/Baxter
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

*Alleen kinderen van wie een of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis B midden of hoog endemisch is en kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus

*Tabel B.4: Rijksvaccinatieprogramma 1 januari 2005 – 1 januari 2006
(verandering: wK vervangen door aK op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden)*

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
2 maanden	DaKT-IPV/Hib	Infanrix IPV-Hib/GSK	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
3 maanden	DaKT-IPV/Hib	Infanrix IPV-Hib/GSK		
4 maanden	DaKT-IPV/Hib	Infanrix IPV-Hib/GSK	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
11 maanden	DaKT-IPV/Hib	Infanrix IPV-Hib/GSK	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI	Men C	NeisVac-C/Baxter
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

*Alleen kinderen van wie een of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis B midden of hoog endemisch is en kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus

*Tabel B.5: Rijksvaccinatieprogramma 1 januari 2006 – 1 juni 2006
(verandering: *Infanrix IPV-Hib* vervangen door *Pediacel*, en *Hep B* toegevoegd bij de geboorte voor zuigelingen van HBsAG-positieve moeders)*

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
Geboorte	Hep B**	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD		
2 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
3 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD		
4 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
11 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD	Hep B*	HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI	Men C	NeisVac-C/Baxter
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

*Alleen kinderen van wie een of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis B midden of hoog endemisch is en kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus

** Alleen voor zuigelingen van HBsAG-positieve moeders

*Tabel B.6: Rijksvaccinatieprogramma vanaf 1 juni 2006
(verandering: pneumokokkenvaccinatie toegevoegd op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden, Hep B toegevoegd op de leeftijd van 3 maanden voor kinderen uit de HBV risicogroepen, en Hep B wordt in combinatie met DaKT-IPV-Hib gegeven)*

De samenstelling van de vaccins gebruikt vanaf 1 juni staat in Bijlage 2.

Algemeen:

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
2 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi	Pneumo	Prevenar/Wyeth
3 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD	Pneumo	Prevenar/Wyeth
4 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD	Pneumo	Prevenar/Wyeth
11 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pediacel/Sanofi Pasteur MSD	Pneumo	Prevenar/Wyeth
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI	Men C	NeisVac-C/Baxter
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

Kinderen uit de HBV risicogroepen:

Leeftijd	Injectie 1	Vaccin 1	Injectie 2	Vaccin 2
Geboorte	Hep B**	HBVAXPRO/ Sanofi Pasteur MSD		
2 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Infanrix hexa/GSK	Pneumo	Prevenar/Wyeth
3 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Infanrix hexa/GSK	Pneumo	Prevenar/Wyeth
4 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Infanrix hexa/GSK	Pneumo	Prevenar/Wyeth
11 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Infanrix hexa/GSK	Pneumo	Prevenar/Wyeth
14 maanden	BMR	BMR vaccin/NVI	Men C	NeisVac-C/Baxter
4 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	aK	Acellulair kinkhoestvaccin/GSK
9 jaar	DT-IPV	DTP vaccin/NVI	BMR	BMR vaccin/NVI

*Alleen kinderen van wie een of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis B midden of hoog endemisch is en kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus

** Alleen voor zuigelingen van HBsAg-positieve moeders

In het derde trimester van 2006 zullen de DTP en aK-vaccinaties voor vierjarigen vervangen worden door een gecombineerd DKTP-vaccin (TriaxisTM Polio/Sanofi Pasteur MSD).

Bijlage 2. Samenstelling vaccins vanaf 1 juni 2006

Vaccin	Samenstelling
Pediacel/Sanofi Pasteur MSD RVG 32118 Difterie, tetanus, vijf componenten acellulair kinkhoest, geïnactiveerd poliomyelitis en geconjugeerd <i>Haemophilus influenzae</i> type b-vaccin (geadsorbeerd)	Elke dosis van 0,5 ml bevat: Gezuiverd difterietoxoïd: ≥ 30 IE Gezuiverd tetanustoxoïd: ≥ 40 IE Gezuiverd pertussistoxoïd: 20 μg Gezuiverd filamenteus haemagglutinine: 20 μg Gezuiverde fimbriale agglutinogenen 2 en 3: 5 μg Gezuiverd pertactine: 3 μg Geïnactiveerd poliovirus type 1: 40 DE Geïnactiveerd poliovirus type 2: 8 DE Geïnactiveerd poliovirus type 3: 32 DE <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide: 10 μg ; geconjugeerd aan tetanustoxoïd: 20 μg Adjuvants is 1,5 mg aluminiumfosfaat
BMR vaccin/NVI RVG 17654 Bof-, mazelen- en rubellavaccin	Elke dosis van 0,5 ml bevat: bofvirus: ≥ 5000 p.f.u. mazelenvirus: ≥ 1000 p.f.u. rubellavirus: ≥ 1000 p.f.u.
DTP vaccin/NVI RVG 17641 Difterie (geadsorbeerd), tetanus (geadsorbeerd), geïnactiveerd poliomyelitis vaccin	Elke dosis van 1 ml bevat: Difterie toxoïde: ≥ 5 IE Tetanus toxoïde: ≥ 20 IE geïnactiveerd poliovirus type 1: 40 DE geïnactiveerd poliovirus type 2: 4 DE geïnactiveerd poliovirus type 3: 7,5 DE geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat: 1,5 mg Al^{3+}
Prevenar/Wyeth EU/1/00/167 Pneumokokkensacchariden-conjugaatvaccin, geadsorbeerd	Elke dosis van 0,5 ml bevat: Pneumokokkenpolysaccharide serotype 4*: 2 μg Pneumokokkenpolysaccharide serotype 6B*: 4 μg Pneumokokkenpolysaccharide serotype 9V*: 2 μg Pneumokokkenpolysaccharide serotype 14*: 2 μg Pneumokokkenpolysaccharide serotype 18C*: 2 μg Pneumokokkenpolysaccharide serotype 19F*: 2 μg Pneumokokkenpolysaccharide serotype 23F*: 2 μg * geconjugeerd aan het CRM ₁₉₇ dragereiwit en geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,5 mg)
NeisVac-C/Baxter RVG 26343 Geconjugeerd meningokokken-groep C-polysaccharide vaccin (geadsorbeerd)	Elke dosis van 0,5 ml bevat: Neisseria meningitidis groep C (C11-stam) polysaccharide (O-gedeacetyleerd): 10 μg Geconjugeerd aan tetanustoxoïd: 10-20 μg Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide: 0,5 mg Al^{3+}

<p>Acellulair kinkhoestvaccin/GSK RVG 22335</p>	<p>Elke dosis van 0,5 ml bevat: pertussistoxoid: $\geq 25 \mu\text{g}$ filamenteuze hemagglutinine: $\geq 25 \mu\text{g}$ pertactine: $\geq 8 \mu\text{g}$ Geadsorbeerd aan aluminiumzouten.</p>
<p>HBVAXPRO/Sanofi Pasteur MSD EU/1/01/183</p> <p>Hepatitis B (Recombinant)-vaccin voor kinderen en adolescenten</p>	<p>Elke dosis van 0,5 ml bevat: Hepatitis B-virus-oppervlakteantigeen, recombinant (HBsAg)*: $5 \mu\text{g}$ Geadsorbeerd aan amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,25 mg) * geproduceerd uit recombinante stam van de gist <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (stam 2150-2-3)</p>
<p>Infanrix hexa/GSK EU/1/00/152</p> <p>Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en Haemophilus type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd)</p>	<p>Elke dosis van 0,5 ml bevat: Difterie toxoïd¹: $\geq 30 \text{ IE}$ Tetanus toxoïd¹: $\geq 40 \text{ IE}$ Pertussis toxoïd¹: $25 \mu\text{g}$ Filamenteus Haemagglutinine¹: $25 \mu\text{g}$ Pertactine¹: $8 \mu\text{g}$ Hepatitis-B oppervlakte-antigeen^{2,3}: $10 \mu\text{g}$ Geïnactiveerd poliovirus type 1: 40 DE Geïnactiveerd poliovirus type 2: 8 DE Geïnactiveerd poliovirus type 3: 32 DE <i>Haemophilus</i> type b polysaccharide: $10 \mu\text{g}$ geconjugeerd aan tetanus toxoïd als drager eiwit $20\text{-}40 \mu\text{g}$ ¹ geadsorbeerd aan gehydriseerd aluminiumhydroxide: $0,95 \text{ mg Al}^{3+}$ ² geproduceerd uit recombinante stam van de gist <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ³ geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat: $1,45 \text{ mg Al}^{3+}$</p>
<p>TRIAxis™ POLIO/Sanofi Pasteur MSD RVG 27569</p> <p>Difterie, tetanus, pertussis- (acellulaire component) en poliomyelitis (geïnactiveerd) geadjuveerd vaccin</p>	<p>Elke dosis van 0,5 ml bevat: Gezuiverd difterietoxoïde: $\geq 2 \text{ IE}$ Gezuiverd tetanustoxoïde: $\geq 20 \text{ IE}$ Gezuiverd pertussistoxoïde: $2,5 \mu\text{g}$ Gezuiverd filamenteus haemagglutinine: $5 \mu\text{g}$ Gezuiverde fimbriale agglutinogenen 2 en 3: $5 \mu\text{g}$ Gezuiverd pertactine: $3 \mu\text{g}$ Geïnactiveerd poliovirus type 1: 40 DE Geïnactiveerd poliovirus type 2: 8 DE Geïnactiveerd poliovirus type 3: 32 DE Aluminiumfosfaat als adsorbans: $0,33 \text{ mg}$</p>

Uitgebreide productinformatie is te vinden op: www.cbg-meb.nl en www.emea.eu.int

Literatuur

Voorwoord

¹ Melker de HE, Hahné SJM, Boer IM de (eds). The national immunisation programme in the Netherlands. Current status and potential future developments. RIVM-report no. 210021002/2005.

Vaccinatiegraad

² Abbink F, Oomen PJ, Zwakhals SLN, Melker de HE, Ambler-Huiskens A. Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 2004. RIVM-rapport nr 210021003/2005.

Difterie

³ Melker HE de, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Conyn-van Spaendonck MAE. Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 694-700.

Kinkhoest

⁴ King AJ, Berbers G, van Oirschot HF, Hoogerhout P, Knipping K, Mooi FR. Role of the polymorphic region 1 of the *Bordetella pertussis* protein pertactin in immunity. *Microbiology* 2001; 147(Pt 11):2885-2895.

⁵ Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, Phaff TAJ, Wesselo C, Van der Maas NAT. Adverse Events Following Immunisation under the National Vaccination Programme of the Netherlands. Number XI-reports in 2004. RIVM-report nr 240071002/2005.

⁶ Morbidity and Mortality Weekly Report, november 17,2000/49;1-8

⁷ Pichichero ME, Casey JR. Acellular Pertussis Vaccines for Adolescents. *Pediatric Infectious Disease Journal* volume 24, number 6, june 2005.

⁸ Pichichero ME, Edwards K, Anderson EL, et al. Safety and Immunogenicity of six Acellular Pertussis Vaccines and one Whole-Cell Pertussis vaccine Given as a Fifth Dose in Four-to-Six-Year-Old Children. *Pediatrics* 2000; 105; 11-

⁹ Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, et al. Safety and Immunogenicity of six Acellular Pertussis Vaccines and one Whole-Cell Pertussis vaccine Given as a Fourth Dose in 15-to-20-Month-Old Children. *Pediatrics* 1997; 100; 772-788

¹⁰ Tsang RS, Lau AK, Sill ML, Halperin SA, Van Caesele P, Jamieson F et al. Polymorphisms of the fimbria fim3 gene of *Bordetella pertussis* strains isolated in Canada. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):5364-5367.

¹¹ van Boven M, de Melker HE, Schellekens JF, Kretzschmar M. Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in The Netherlands. *Math Biosci* 2000; 164(2):161-182.

¹² Pebody RG, Gay NJ, Giammanco A, Baron S, Schellekens J, Tischer A et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infection in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2005; 133(1):159-171.

¹³ Godfroid F, Denoel P, Poolman J. Are vaccination programs and isolate polymorphism linked to pertussis re-emergence. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 757-778.

Poliomyelitis

¹⁴ Hatch MH, Marchetti GE, Nottay BK, Kew OM, Heyward JT, Obijeski. Strain characterization studies of poliovirus type I isolates from poliomyelitis cases in the United States in 1979. *Dev. Biol. Stand.* 1981, 47: 307-315.

Haemophilus influenzae type b

¹⁵ Fitzgerald M, Canny M, O'Flanagan D. Vaccination catch-up campaign in response to recent increase in Hib infection in Ireland. 10. 2005:www.eurosurveillance.org/ew/2005-050929

¹⁶ Trotter CL, McVernon J, Andrews NJ, Burrage M, Ramsay ME. Antibody to Haemophilus influenzae type b after routine and catch-up vaccination. *Lancet* 2003; 361(9368):1523-4.

¹⁷ Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003; 188(4):481-5.

¹⁸ Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364(9431):365-7.

¹⁹ Spanjaard L, Van den Hof S, De Melker HE, Vermeer-de Bondt PE, Van der Ende A, Rijkers GT. Toename van het aantal invasieve infecties door Haemophilus influenzae type b. *Ned Tijdschrift Geneeskd* 2005; 149: 2738-42.

²⁰ Cerquetti M, Cardines R, Ciofi Degli Atti ML et al. Presence of Multiple Copies of the Capsulation b Locus in Invasive Haemophilus influenzae Type b (Hib) Strains Isolated from Children with Hib Conjugate Vaccine Failure. *J Infect Dis* 2005; 192(5):819-23.

²¹ Schouls LM, van der Ende A, van de Pol I et al. Increase in genetic diversity of Haemophilus influenzae serotype b (Hib) strains after introduction of Hib vaccination in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6):2741-9.

Bof

²² Brockhoff HJ, Sonder GJB. Bof op een internationale school. *Infectieziektebulletin* 2005;16(02):54-55.

²³ Lim CS, Chan KP, Goh KT, Chow VTK. Hemagglutinin-Neuraminidase sequence and phylogenetic analyses of mumps virus isolates from a vaccinated population in Singapore. *J Med Virol* 2003;70:287-92.

²⁴ Jin L, Rima B, Brown D et al.. Proposal for genetic characterisation of wild-type mumps virus strains: Preliminary standardisation of the nomenclature. *Arch. Virol* 2005;150:1903-09.

²⁵ Brand P. Diagnose in beeld (248): Een meisje met gezwollen wangen. *NTvG* 2005; 149 (40): 2221.

Mazelen

²⁶ Jacobs, P. Zomers weerzien eindigt in mazelen. *Infectieziektenbulletin* 2005;16(1):12-3.

²⁷ WHO. New genotype of measles virus and update on global distribution of measles genotypes. *Weekly Epidemiological Record* 2005;40(80):347-51.

Rubella

- ²⁸ Orenstein W, Bernier. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bulletin of the WHO* 1985; 63(6):1055-68.
- ²⁹ A. Džaferagic, P.E.Vermeer-de Bondt, S.J.M. Hahné, N.A.T van der Maas. Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) na RVP vaccinaties. Briefrapport, 2005.
- ³⁰ Hahné SJM, Abbink F, Binnendijk RS van, Ruijs WLM, Steenbergen JE, Melker HE de. Rubella-epidemie in Nederland in 2004/'05: alertehid op congenitaal rubellasyndroom vereist. *NTvG* 2005;149(21):1174-8.
- ³¹ Hahné SJM, Macey J, Tipples G, Varughese P, King A, Binnendijk RS van et al. Rubella outbreak in an unvaccinated religious community in the Netherlands spreads to Canada. *Euro Surveill* 2005; 10(5).
- ³² Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez J. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9(7).
- ³³ De Greeff SC, De Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, Van der Ende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Ped Infect Dis J* (in press 2005).
- ³⁴ Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol.* 2005;162:89-100
- ³⁵ Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-7):1-21.
- ³⁶ Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June-July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(40):1023-5.

Hepatitis B

- ³⁷ Coates T, Wilson R, Patrick G, Andre F, Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001;23(3):392-403.
- ³⁸ EMEA recommends suspension of Hexavac. Doc.Ref. EMEA/297369/2005 (www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29736905en.pdf)
- ³⁹ Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):70-7.
- ⁴⁰ European Consensus Group on Hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-565
- ⁴¹ McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Naina O. Antibody levels and protection after Hepatitis B vaccination: Results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005;142:333-41.

⁴² Chen DS. Long-term protection of Hepatitis B vaccine: Lessons from Alaskan experience after 15 years. *Ann Intern Med* 2005;142:384-5.

⁴³ H. Whittle, S. Jaffar, M. Wansbrough, M. Mendy, U. Dumpis, A. Collinson, A. Hall. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002;325:569.

⁴⁴ Koedijk, E.L.M. Op de Coul, M.J.W. van de Laar. Aangifte acute hepatitis B in 2004. *Infectieziekten Bulletin* 2005: 16; 08: 296-298

⁴⁵ Boot, H. Workshop moleculaire typering HBV in Nederland: Inzicht in transmissie en epidemiologie van HBV. *Infectieziekten Bulletin* 2005: 16; 08: 280-281.

Pneumokokken

⁴⁶ Buttery JP, Riddell A, McVernon J et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(14):1751-8.

⁴⁷ Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(36):893-7.

⁴⁸ Cutts FT, Zaman SM, Enwere G et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9465):1139-46.

⁴⁹ Bogaert D, Veenhoven RH, Sluijter M et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1):74-83.

⁵⁰ Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AG et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):911-9.

⁵¹ Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections. publication no. 2005/13. 2005.

⁵² Kayhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2):108-14.

⁵³ Health Protection Agency Impact of the universal pneumococcal immunisation programme for 80+ year olds in England and Wales using the 23-valent plain pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV): January 2005. Available from: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/pneumococcal/publications/JCVI_new_2005.pdf

Influenza

⁵⁴ Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/10. ISBN: 90-5549-486-0

- ⁵⁵Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80
- ⁵⁶Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Conchrane Database of Systematic Reviews* 2005, issue 3.
- ⁵⁷Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review.. *Lancet* 2005;366:1165-74
- ⁵⁸ Loeb M. Epidemiology of community- and nursing home-acquired pneumonia in older adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:263-70
- ⁵⁹ Schorr AF. Preventing pneumonia: the role for pneumococcal and influenza vaccines. *Clin Chest Med.* 2005;26:123-34.
- ⁶⁰ Bueving HJ, Thomas S, Wouden J. Is influenza vaccination in asthma helpfull? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:65-70.
- ⁶¹ Voordouw ACG, Sturkenboom MCJM, Dieleman JP, Stijnen Th, Smith DJ, van der Lei J. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004;292:2089-95;
- ⁶² Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Int Med* 2005;165:265-272
- ⁶³ Wallinga J, Mylius S. Reduceert influenzavaccinatie de kans op strafte onder ouderen? *NTvG* 2005;149:29.
- ⁶⁴ Hayward AC, Harling R, Wetten S, Munro S, Smedley J, Murad S, et al Vaccinating care home staff against influenza to prevent illness, health service use and death among residents: a cluster randomised controlled trial. *Second European Influenza Conference 2005, S21-3*
- ⁶⁵ Stech J, Garn H, Wegmann M, Wagner R, Klenk HD. A new approach to an influenza live vaccine: modification of the cleavage site of hemagglutinin. *Nat Med* 2005;11:683-88
- ⁶⁶ Huckrieder A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM, et al. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005;23:S126-34
- ⁶⁷Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, Kieny MP. A review of vaccine research and development: Human acute respiratory infections. *Vaccine* 2005 (in press)

Hepatitis A

- ⁶⁸ Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. .Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA.* 2005 Jul 13;294(2):202-10.

Rotavirus

- ⁶⁹ Vos de B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Pérez-Schael I, Ruiz-Palacios GM, Lourdes Guerrero M de, Boo Phua K, Delem A, Hardt K. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: S179-82.

- ⁷⁰ Cunliffe NA, Nakagomi O. A critical time for rotavirus vaccines: a review. *Expert Rev Vaccines*. 2005 Aug;4(4):521-32.
- ⁷¹ Velázquez FR, Abate H, Costa Clemens SA, Espinoza F et al. The human monovalent G1P [8] rotavirus vaccine, Rotarix TM is highly efficacious and provides cross-protection against G1 and non-G1 serotypes. *ESPID 2005 Abstractbook* p. 26.
- ⁷² Vesikari T, O'ryan M, Abate H, Costa Clemens SA, Espinoza F et al. Overcoming the safety hurdle : The rotavirus vaccine RIX4414 is not associated with intussusception. *ESPID 2005; Abstractbook* p. 16.
- ⁷³ Vesikari T, Matson D, Damme van P, Heyse J, Dallas M et al. Incidence of intussusception with the pentavalent (Human Bovine) reassortant rotavirus vaccine (PRV) is similar to placebo. *ESPID 2005; Abstractbook* p. 24.
- ⁷⁴ de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001; 154(7):666-74.
- ⁷⁵ de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Bartelds AI, van Duynhoven YT. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1):82-91.
- ⁷⁶ van Pelt W, Wannet WJB, van de Giessen AW, Mevius DJ, Koopmans MPG, van Duynhoven YTHP. Trends in gastro-enteritis van 1996 tot en met 2004 . *Infectieziekten Bulletin* 2005; 16(7):250-6.
- ⁷⁷ de Wit MA, Koopmans MP, van der Blij JF, van Duynhoven YT. Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3):698-704.
- ⁷⁸ Chang HG, Glass RI, Smith PF, Cicirello HG, Holman RC, Morse DL . Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9):808-14.
- ⁷⁹ Widdowson MA, Doornum GJ van, Poel WH van der, Boer AS de, Hahdi U, Koopmans M. Emerging group-A rotavirus and a nosocomial outbreak of diarrhoea. *Lancet* 2000; 356: 1161-2.
- ⁸⁰ Heide R van der, Koopmans MP, Shekary N, Houwers DJ, Duynhoven YT van, Poel WH van der. Molecular characterization of human and animal group A rotaviruses in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 669-75.
- ⁸¹ Vesikari T, Matson M, Dennehy P, Santosham S, Rodriguez Z. et al. Protection against rotavirus gastroenteritis of multiple serotypes by a pentavalent (Human-Bovine) reassortant rotavirus vaccine (PRV). *ESPID 2005; Abstractbook* p. 17.

Varicella

- ⁸² Food and Drugs Administration (USA). Product Approval Information - Licensing Action of Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live; ProQuad (Merck & Co, Inc). Internet 20 October 2005: <http://www.fda.gov/cber/products/mmrvmr090605.htm>.
- ⁸³ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR *et al*. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352(22):2271-84.

- ⁸⁴ Gildden DH. Varicella-zoster virus vaccine--grown-ups need it, too. *N Engl J Med* 2005;352(22):2344-6.
- ⁸⁵ Melker HE de, Berbers GAM, Hahné S, Rümke HC, Hof S van den, Wit A de, Boot HJ. The epidemiology of varicella and herpes zoster in the Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. Submitted to *Vaccine*, June 2005
- ⁸⁶ Nguyen HQ, Jumaan OA, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *New Engl J Med* 2005; 352: 450-8.
- ⁸⁷ Davis MM, Patel MS, Chem BX, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004; 114: 786-792.
- ⁸⁸ Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella- vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *JID* 2005; 191: 2002-2007.
- ⁸⁹ Boot HJ, H.E. De Melker, E. A. Stolk , T.G. Kimman. Assessing the introduction of universal varicella vaccination in the Netherlands. Submitted to *Vaccine*, October 2005.
- ⁹⁰ Thiry, N., et al., Economic Evaluations of Varicella Vaccination Programmes. A Review of the Literature. *PharmacoEconomics*, 2003. 21: p. 13-38

Meningokokken groep B

⁹¹ http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/meningo/data_meni_t03.htm

⁹² <http://www.ndsc.ie/EPI-Insight/Volume62005/File,1020,en.PDF>

⁹³ Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther* 2003; 25(10):2614-30.
Respiratoir syncytieel virus

⁹⁴ Falsey AR, Hennesay PA, Formica MA, Cox C, Walsh E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *NEJM* 2005, 352:1749-59

Humaan papillomavirus

⁹⁵ Skjeldestad FE, For the FUTURE II Steering committee. Prophylactic quadrivalent humane papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16 en 18) L1 virus -like particle (VLP) vaccine (Gardasil™) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3 risk. IDSA Meeting 6-9 October 2005, San Francisco Poster LB-8a.

⁹⁶ Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.

⁹⁷ Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.

- ⁹⁸ Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 ;347(21):1645-51.
- ⁹⁹ Clifford GM, Gallus S, Herrero R et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366(9490):991-8.
- ¹⁰⁰ Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001;183(1):8-15
- ¹⁰¹ Goldie, S.J., et al., Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness Human Papillomavirus 16/18 Vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004. 96(8).
- ¹⁰² Kulasingam, S.L. and A.R. Myers, Potential health and economic impact if adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*, 2003. 290: p. 781-9.
- ¹⁰³ Sanders, G.D. and A.V. Taira, Cost Effectiveness of a Potential Vaccine for Human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 2003. 9(1): p. 37-48.
- ¹⁰⁴ Van den Akker-van Marle, M.E., et al., Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(3): p. 193-204
- ¹⁰⁵ Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Meijer CJ. Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2005;115(2):268-75.
- ¹⁰⁶ Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NWJ, Rozendaal L., Snijders PJF, Verheijen RHM, Meijer CJ. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *International Journal of Cancer*, in press.
- ¹⁰⁷ Gill ON, Lowndes CM. Data are still needed for HPV immunisation programme *BMJ* 2005; 331: 1204.
- ¹⁰⁸ Finn A. Details of HPV immunisation need not delay decision. *BMJ* 2005; 331: 1081.

Tuberculose

- ¹⁰⁹ Friedrich MJ. Basic science guides design of new TB vaccine candidates. *JAMA* 2005;293:2703-05
- ¹¹⁰ Ginsberg AM. What's new in tuberculosis vaccines? *Bull WHO* 2002;80:483-88
- ¹¹¹ Borgdorff MW, van der Werf MJ, de Haas PEW, Kremer K, van Soolingen D. Tuberculosis elimination in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2005 11:597-602
- ¹¹² Kuyvenhoven JV, Cobelens FGJ. Grootschalig contactonderzoek op tuberculose in Zeist. *NTvG* 2005;149:1925-28
- ¹¹³ Borgen K, Koster B, de Lange H, Meijer H, van der Plas S, et al . Tuberculosis transmission in a supermarket, The Netherlands, 2004. Abstract, 10th EPIET Scientific Seminar, Menorca, Spain, October 13-15, 2005