

**RIJKSINSTITUUT VOOR
VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU
BILTHOVEN**

Rapport nr. 213675004

**PILOT-ONDERZOEK VOOR HET PIENTER-PROJECT
Seroprevalenties voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest,
Toxoplasma gondii, Toxocara, T. spiralis en hepatitis A**

H.E. de Melker, T.E. van der Peet, G.A.M. Berbers, R. van de
Akker, F. van Knapen, J.F.P. Schellekens, M.A.E. Conyn-van
Spaendonck

december 1995

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie voor Gezondheidszorg in het kader van project nr. 213675 en kwam ten laste van de Stichting tot bevordering van de Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

This investigation has been performed in order of the Medical Inspectorate of Health within the framework of project 263575 and came to the account of the Foundation for Advancement of Public Health and Environmental Protection.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
fax 030-27422971

Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, tel. 030-2749111,

VERZENDLIJST

- 1 Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg
- 2 Hoofdinspectie voor de preventieve en curatieve gezondheidszorg
- 3 Stichting tot Bevordering van de Volksgezondheid en Milieuhygiëne
- 4 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
- 5 Hoofdinspectie voor de preventieve en curatieve gezondheidszorg, afdeling
Infectieziekten
- 6 Ministerie van VWS, directie PAO
- 7 Drs. G. van 't Bosch
- 8 Directeuren GGD Eemland, GG en GD Utrecht, GGD Zuid Oost Utrecht
- 9 Drs. M.J.A. van Eijndhoven
- 10 Drs. W.H.A. Gorissen
- 11 Drs. R.P.M. van Kessel
- 12 Drs. J.G. Meijer
- 13 Drs. H. Schenk
- 14 Drs. M. de Wit
- 15 Drs. E.L.P.M. Geubbels
- 16 Depot van Nederlandse Publicaties en Nederlandse Bibliografie
- 17 Directie RIVM
- 18 Dr. G. Elzinga
- 19 Prof. dr. ir. D. Kromhout
- 20 Dr. A.M. van Loon
- 21 Dr. M.J.W. Sprenger
- 22 Dr. ir. B.P.M. Bloemberg
- 23 G. van der Lugt
- 24 Dr. A.D. Plantinga
- 25 Dr. H.C. Rümke
- 26 Dr. Ir. W.M.M. Verschuren
- 27 Hoofd Voorlichting en Public Relations
- 28-34 Auteurs
- 35-36 Bibliotheek RIVM
- 37 Bureau Rapporten Registratie
- 38-80 Reserve-exemplaren t.b.v. Bureau Rapportenbeheer

WOORD VOORAF

De auteurs danken ing. P.G.M. van Gageldonk (LVO), H.G.L. Boshuis (LBA), G. van der Lugt (LPM), H.Kooy (VIR) voor het verrichten van serologische bepalingen. Voorts bedanken zij LVO voor de begeleiding van T. van der Peet bij de uitvoering van serologische bepalingen tijdens de stage op het CIE in het kader van de studie Humane Voeding aan de Landbouw Universiteit Wageningen.

INHOUDSOPGAVE

VERZENDLIJST	2
WOORD VOORAF	3
INHOUDSOPGAVE	4
AFKORTINGEN	6
ABSTRACT	7
SAMENVATTING	8
1. PILOT VOOR HET PIENTER-PROJECT	10
2. HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA EN SEROSURVEILLANCE	11
2.1 Geschiedenis van het Rijksvaccinatieprogramma	11
2.2 Mogelijke secundaire effecten van het Rijksvaccinatieprogramma	11
2.3 Evaluatie RVP door serosurveillance	12
2.3.1 Bof	13
2.3.2 Mazelen	14
2.3.3 Rubella	15
2.3.4 Kinkhoest	15
3. SEROSURVEILLANCE VAN ANDERE INFECTIEZIEKTEN	17
3.1 Toxoplasma gondii	17
3.2 Toxocara	17
3.3 Trichinella spiralis	18
3.4 Hepatitis A	18

4. MATERIAAL EN METHODEN	20
4.1 Onderzoekspopulatie	20
4.2 Serumverwerking	20
4.2.1 Serumwinning	20
4.2.2 Serologische bepalingen	21
4.3 Dataverwerking en data-analyse	22
5. RESULTATEN VOOR BOF, MAZELEN, RUBELLA EN KINKHOEST	26
5.1 Leeftijdspecifieke seroprevalentie en vaccinatiestatus	26
5.2 Seroprevalenties voor subgroepen	28
6. RESULTATEN TOXOPLASMA, TOXOCARA, T. SPIRALIS EN HEPATITIS A	30
6.1 Leeftijdspecifieke seroprevalentie	30
6.2 Seroprevalenties voor subgroepen	31
7. BESCHOUWING ZIEKTEN UIT HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA: BOF, MAZELEN, RUBELLA EN KINKHOEST	32
8. BESCHOUWING: TOXOPLASMA, TOXOCARA, T. SPIRALIS EN HEPATITIS A	37
9. BEPERKINGEN VAN HET PILOT-ONDERZOEK VOOR HET PIENTER-PROJECT	40
LITERATUUR	41
BIJLAGE I: TABELLEN	47
BIJLAGE II: FIGUREN	68

AFKORTINGEN

BMR	=	Bof, Mazelen en Rubella
CIE	=	Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie
CI	=	Confidence Interval (betrouwbaarheidsinterval)
CRS	=	Congenitaal Rubella Syndroom
DKTP	=	Difterie, Kinkhoest, Tetanus en Poliomyelitis
ELISA	=	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GGD	=	Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst
GMT	=	Geometric Mean Titer
Hib	=	Haemophilus influenzae type b
IGZ	=	Inspectie voor de Gezondheidszorg
LBA	=	Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiële Middelen
LPM	=	Laboratorium voor Parasitologie en Mycologie
LVO	=	Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins
NIVEL	=	Nederlands Instituut voor Onderzoek van de eerstelijnsgezondheidszorg
PIENTER	=	Peiling Immunisatie Effect Nederland Ter Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma
RIVM	=	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVP	=	Rijksvaccinatieprogramma
SD	=	Standard Deviation
SSPE	=	Subacute Scleroserende Panencefalitis
VIR	=	Laboratorium voor Virologie
VLM	=	Viscerale Larva Migrans

ABSTRACT

Introduction Important information on the occurrence of infectious diseases can be derived from serosurveillance. In 1994 a pilot study for the PIENTER-project was carried out to investigate the feasibility of the establishment of a serum bank representative for the Dutch general population. The serum bank will mainly be used to estimate age-specific immunity against childhood diseases in the Netherlands Immunisation Programme.

Methods A sample of four municipalities (weighted by the number of inhabitants) was selected from the municipalities in the Province of Utrecht. In the age substrata 0, 1-4, 5-9 to 75-79 years, 510 individuals were randomly selected from the populations registers of Utrecht, Zeist, Amerongen and Woudenberg (N=2040). In the 827 participants the seroprevalence was measured for mumps, measles, rubella, pertussis, Toxoplasmosis, Toxocara, *T. spiralis* and Hepatitis A. Seroprevalence was estimated for subgroups according to age, sex, self-perception of health status, level of education, country of birth and religion.

Results The seroprevalences for mumps, measles and rubella was 97.6%, 98.2% and 97.6%, respectively. Half of the persons without antibodies were less than one year of age. The seroprevalence for mumps, measles and rubella was somewhat lower for men (mumps 96,3% vs. 97.8%; measles 96.6% vs. 98.5%; rubella 96.3% vs. 98.0%). The seroprevalence for religious groups that reject vaccination, antroposophical individuals and individuals who do not reject vaccination was 96.9%, 85%, and 97.5% for mumps, 99.1%, 93.9% and 98.1% for measles and 93%, 97.6% and 100% for rubella. The seroprevalence for measles (96.6%) and rubella (95.8%) was lowest in Woudenberg and the seroprevalence for mumps was lowest in Zeist and Woudenberg (95% and 96.3%). IgA-antibodies and/or IgG-antibodies against pertussis of at least 5 Units/ml were present for 61,3% and 35,6% of the participants and increased with age. The seroprevalence for toxoplasma, toxocara and hepatitis A were 43%, 19% and 27.1%, respectively and increased with age. Two participants had IgM-antibodies for *T. spiralis*; no IgG-antibodies were found. The seroprevalence for hepatitis A was 52.9% for individuals born in the Netherlands and 26.0% for those with a foreign country of birth ($p > 0.05$).

Discussion Due to the small and non-representative sample in the pilot, it is impossible to make reliable conclusions. After the large scale nation-wide data collection that will be realised in 1995/1996 reliable seroprevalence estimates for the Dutch general population will become available. Preliminary results show that the protection for mumps, measles and rubella in general Dutch population is high. Increase in IgG- and IgA-antibodies with age indicated that circulation of and infections with Bordetella (para) pertussis take place in the general population. The seroprevalence for Toxoplasma (43%) and Toxocara (19%) increased with age. The presence of IgM-antibodies in two participants and the absence of IgG-antibodies indicate that the for of infection for *T. spiralis* is low/absent. The seroprevalence for hepatitis A amounted 27%. The age-specific seroprevalences show the decrease in incidence of infections with hepatitis A after the second World War .

SAMENVATTING

Inleiding Serosurveillance - onderzoek naar de aanwezigheid van specifieke antistoffen in de populatie - kan een belangrijke bijdrage leveren aan het inzicht in het voorkomen van infectieziekten. Met name ter bewaking van de immuniteit van de bevolking voor ziekten waartegen in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma wordt gevaccineerd is sero- oftwel immunosurveillance van belang. In 1994 is als voorloper op een landelijk onderzoek een pilot-onderzoek voor het PIENTER-project (Peiling Immunisatie Effect Nederland ter Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma) uitgevoerd. In het kader van dit project wordt een serumbank opgericht van een aselechte steekproef van de Nederlandse bevolking.

Methode Uit de provincie Utrecht is een naar inwonertal gewogen steekproef van gemeenten getrokken. Uit bevolkingsregisters van Utrecht, Zeist, Amerongen en Woudenberg is een naar leeftijd gestratificeerde steekproef (0, 1-4, 5-9 t/m 75-79 jaar) getrokken van 510 personen (N=2040). Van 827 personen kon een bloedmonster worden afgenomen. Daarin zijn antistofbepalingen verricht voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest, *Toxoplasma*, *Toxocara*, *T. spiralis* en hepatitis A. De specifieke seroprevalentie werd berekend voor leeftijd, geslacht, ervaren gezondheid, sociaal economische status, geboorteland en religie.

Resultaten Voor bof, mazelen en rubella bedroeg het percentage seronegatieven resp. 2,4%, 1,8% en 2,4%. Ruim de helft van het aantal personen zonder aantoonbare antistoffen was jonger dan een jaar. Voor mannen was het percentage seronegatieven zowel voor bof, mazelen als rubella iets hoger (bof 3,7% vs. 2,2%; mazelen 3,4% vs. 1,5%; rubella 3,7% vs. 2,0%). Voor personen met een geloof waarbij vaccinaties principieel worden afgewezen, antroposofen en personen die niet tot een dergelijk geloof behoorden, bedroegen het percentage seronegatieven voor bof resp. 3,1%, 15,0% en 2,5%, voor mazelen resp. 0,9%, 6,1% en 1,9% en voor rubella 7,0%, 2,4% en 0,0%. In Woudenberg was het percentage seronegatieven voor mazelen (3,4%) en rubella (4,2%) het hoogst, in Zeist en Woudenberg voor bof (4,0% en 3,7%). Voor kinkhoest nam het percentage personen met IgA-antistoffen van tenminste 5 E/ml toe met de leeftijd van 0% voor nuljarigen tot 80% bij 75-79 jarigen. Circa 4% van personen jonger dan 5 jaar en 23,7% van de 5-9 jarigen had IgG-antistoffen van tenminste 5 E/ml. Voor oudere leeftijdsgroepen schommelde dit percentage tussen de 25% en 52%. Bij 43% werden antistoffen tegen toxoplasma aangetoond. Het percentage nam toe van 3,6% bij nuljarigen tot 87,4% bij 75-79 jarigen. Voor *Toxocara* bedroeg de seroprevalentie 19%. Bij personen jonger dan 10 jaar werd bij 10% of minder antistoffen tegen *Toxocara* gevonden ten opzichte van 39,4% bij 75-79 jarigen. Bij twee personen werden IgM-antistoffen tegen *T. spiralis* aangetoond; beide personen hadden geen IgG-antistoffen. Het percentage personen met hepatitis A antistoffen bedroeg 27,3%; 0% voor personen jonger dan 5 jaar ten opzichte van 71% voor 75-79 jarigen. De prevalentie voor personen die niet in Nederland waren geboren bedroeg 52,9% t.o.v. 26,0% personen in Nederland waren geboren.

Beschouwing Door de beperkte omvang van de pilot en niet-landelijke representativiteit zijn (met name voor subgroepen) nog geen betrouwbare seroprevalentie schattingen mogelijk. Na de uitvoering van het landelijke onderzoek dat eind 1995 van start gaat, zullen betrouwbare seroprevalentie schattingen beschikbaar zijn. Voorlopige resultaten duiden erop dat de algemene bevolking goed beschermd is ten aanzien van bof, mazelen en rubella. Toename van IgG- en IgA-antistoffen met de leeftijd duiden op circulatie van en natuurlijke infecties met Bordetella (para)pertussis. De seroprevalentie van toxoplasma (43%) en *Toxocara* (19%) antistoffen nemen toe met de leeftijd. Er lijkt geen sprake te zijn van een infectiedruk voor *T. spiralis*. De seroprevalentie voor hepatitis A bedroeg 27%. De daling van de incidentie van hepatitis A infecties na de Tweede Wereldoorlog zijn in de leeftijdspecifieke seroprevalenties duidelijk zichtbaar.

1. PILOT VOOR HET PIENTER-PROJECT

In 1994 is als voorloper op een landelijk onderzoek een pilot voor het Pienter-project uitgevoerd in de provincie Utrecht. Met dit project wordt beoogd een landelijk representatieve serumbank op te zetten ten behoeve van cross-sectioneel populatie onderzoek naar de immuniteit voor ziekten uit het Rijksvaccinatieprogramma, naar het voorkomen van infectieziekten en naar serumdeterminanten van andere aandoeningen. Tijdens de pilot is de haalbaarheid van de opzet en de mogelijkheid om met de gekozen opzet een representatieve dataset te krijgen, getoetst. De resultaten van de logistieke evaluatie (o.a. gegevensverzameling, serumwinning en samenwerking met GGD'en), het non-respons onderzoek en de evaluatie van de vragenlijst zijn reeds gerapporteerd.^{1,2,3,4,5,6,7}

Als onderdeel van het pilot-onderzoek zijn antistofbepalingen verricht voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara species*, *T. spiralis* en hepatitis A. Bij de uitvoering van de serologische bepalingen stond de logistiek van de uitwisseling van gegevens met de diverse laboratoria centraal. Bovendien is de omvang van de pilot beperkt en is het onderzoek niet landelijk representatief. De resultaten dienen derhalve als voorbeeld voor de analyses die met behulp van de resultaten in het landelijke onderzoeksronde uitgevoerd kunnen worden. Betrouwbare conclusies zijn echter nog niet mogelijk.

In hoofdstuk 2 worden de invoering van het RVP, de mogelijke secundaire effecten van dit programma en de rol van immunosurveillance bij de evaluatie van het RVP beschreven. Hierbij worden bof, mazelen, rode hond en kinkhoest nader besproken als voorbeelden van infectieziekten waartegen wordt gevaccineerd in het kader van het RVP.

In hoofdstuk 3 wordt achtereenvolgens ingegaan op *Toxoplasma gondii*, *Toxocara*, *T. spiralis* en hepatitis A. De seroprevalenties van deze infectieziekten kunnen als voorbeeld dienen voor infecties die veelal subklinisch verlopen. Na de beschrijving van de methoden in hoofdstuk 4, worden in hoofdstuk 5 de resultaten gepresenteerd voor respectievelijk bof, mazelen, rubella en kinkhoest. Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten voor *Toxoplasma gondii*, *Toxocara*, *T. spiralis* en hepatitis A. Hoofdstuk 7 en 8 bevatten de beschouwing van de gevonden resultaten voor respectievelijk de ziekten uit het Rijksvaccinatieprogramma en voor *toxoplasma gondii*, *Toxocara*, *T. spiralis* en hepatitis A. In hoofdstuk 9 worden tenslotte de beperkingen van het pilot-onderzoek samengevat.

2. HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA EN SEROSURVEILLANCE

2.1 Geschiedenis van het Rijksvaccinatieprogramma

Het RVP voorziet in landelijke immunisatie van alle in Nederland woonachtige kinderen voor difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis (kinderverlamming), bof, mazelen en rubella en sinds 1993 *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infecties⁸.

In 1952 is in Nederland het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gestart met het DKT-vaccin. In 1957 werd het polio-vaccin in het programma opgenomen. Vanaf 1962 worden deze vaccinaties gegeven in de vorm van een DKTP-combinatievaccin op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden en een DTP-vaccin op 4 jaar. In 1974 werd rubellavaccinatie van 11-jarige meisjes opgenomen in het RVP. Het mazelen-vaccin kwam in 1976 beschikbaar voor kinderen van 14 maanden. In 1987 is het gecombineerd vaccin tegen tegen bof, mazelen en rubella geïntroduceerd. Het vaccin wordt toegediend op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar. De aparte vaccinatie met het rubella-vaccin en mazelen-vaccin kwam hiermee te vervallen. In 1993 is het Hib-vaccin tegen infecties veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b beschikbaar gekomen voor kinderen geboren na 1 april 1993. Hib infectie kan o.a. meningitis en sepsis veroorzaken. Het Hib-vaccin wordt gelijktijdig met het DKTP-vaccin toegediend, echter in een andere arm of been⁸.

2.2 Mogelijke secundaire effecten van het Rijksvaccinatieprogramma

Het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma is een van rijkswege bekostigd landelijk vaccinatieprogramma. De vaccinatiegraad is zeer hoog. De incidentie van de meeste ziekten (en hun complicaties) die met het RVP worden bestreden, is sterk teruggedrongen en de ziekten lijken effectief onder controle te zijn. Dit impliceert echter niet dat de overheid daardoor ontslagen is van de plicht tot bewaking van de resultaten en eventuele secundaire gevolgen⁹.

Door vaccinatie met een groot bereik zal de viruscirculatie naar verwachting snel afnemen. Bij een lagere infectiedruk ten gevolge van vaccinatie zal het moment waarop onbeschermden (ongevaccineerden) een infectie oplopen worden uitgesteld waardoor de gemiddelde leeftijd waarop infectie optreedt, hoger wordt. Infectieziekten kunnen op hogere leeftijd gepaard gaan met meer complicaties⁹.

In de bevolking wordt de vroeger door natuurlijke infectie ontwikkelde immuniteit geleidelijk overgenomen door kunstmatig opgewekte, vaccinatie-immuniteit. In het verleden kon

gerekend worden op levenslange immuniteit. Doordat de kans op natuurlijke booster door de verminderde infectiedruk is afgenomen, moet men nu bedacht zijn op een afnemende immuniteit. Dit kan zowel voor de natuurlijke als voor de kunstmatige immuniteit gelden. Door de invoering van vaccinatie komt er een generatie moeders die tijdens de zwangerschap niet een door natuurlijke infectie opgebouwde immuniteit, maar een vaccin-geïnduceerde humorale immuniteit doorgeeft aan hun kind. Dit zou het antistofniveau en daarmee de duur van bescherming door maternale immuniteit voor de pasgeborene kunnen beïnvloeden.

Bevolkingsgroepen kunnen zich in socio-demografisch opzicht afzonderen en hierdoor aan groepsimmuniteit ontsnappen. Door de hoge infectiositeit van de vroegere kinderziekten werd door vrijwel de totale bevolking natuurlijke immuniteit opgebouwd. Hoewel het RVP een zeer hoge dekkingsgraad heeft, zal nooit complete dekking worden bereikt. Dit betekent dat de groep van vatbaren continu toeneemt. Hierdoor kan de groepsimmuniteit worden doorbroken en kunnen epidemieën op gaan treden, met name bij bevolkingsgroepen die zich niet laten vaccineren en zich in socio-demografisch opzicht afzonderen. Tijdens de mazelenepidemie eind 1987 bleken van de 1666 gevallen 966 om godsdienstige redenen niet te zijn ingeënt^{10,11}. De polio-epidemie in 1992 trad uitsluitend op bij ongevaccineerde personen^{12,13}. De hoge incidentie van congenitaal rubella syndroom onder de Amish in de Verenigde Staten na een uitbraak van rubella is een voorbeeld dat sociale clustering, gebrek aan regelmatige contacten met personen buiten de eigen gemeenschap en een lage vaccinatiegraad, kan leiden tot accumulatie van veel vatbaren tijdens interepidemische perioden¹⁴. Personen die tot de Amish behoren, laten hun kinderen veelal niet vaccineren aangezien zij geen gebruik willen maken van moderne technologische mogelijkheden¹⁴. De toegenomen mobiliteit van de bevolking (meer reizen, migratie, import) is tevens een belangrijke risicofactor voor het optreden van epidemieën wanneer de groepsimmuniteit wordt doorbroken⁹.

2.3 Evaluatie RVP door serosurveillance

Een belangrijke bijdrage aan het inzicht in de bescherming tegen de doelziekten van het RVP kan worden geleverd door onderzoek naar de aanwezigheid van specifieke antistoffen in de populatie (sero- oftewel immunosurveillance)^{15,16}. Met behulp van immunosurveillance kan een beeld worden gekregen van de immunestatus van de gehele bevolking of van specifieke risicogroepen zoals ongevaccineerden. Zo kunnen potentiële risicogroepen in een populatie zichtbaar worden gemaakt. Aan de hand van mathematische modellen kunnen veranderingen in infectiedruk worden berekend¹⁵.

In verschillende landen in Europa is het aantal sero-epidemiologische studies toegenomen na invoering van een vaccinatie programma¹⁷. Bewaking van de infectiedruk door serosurveillance wordt pas bereikt als de onderzoeken regelmatig worden herhaald. Cross-

sectioneel onderzoek naar immuniteit van een populatie zou derhalve om de paar jaar moeten worden uitgevoerd. Op deze manier kunnen de lange termijn effecten van het RVP worden nagegaan.

In Nederland is in 1980 reeds onderzoek naar de immuunstatus uitgevoerd^{18,24}. Door huisartsen van de peilstations van de Continue Morbiditeitsregistratie door het NIVEL (Nederlands Instituut voor Onderzoek van de eerstelijnsgezondheidszorg), werden sera verzameld van 798 gezonde bezoekers van hun praktijk van 10 jaar en ouder (bijv. begeleiders van patiënten, keurlingen). De sera werden onder meer onderzocht op antistoffen tegen difterie, tetanus, poliomyelitis, kinkhoest, bof, mazelen en rubella. In 1985 is een tweede peilstation-onderzoek uitgevoerd waarbij van 678 personen serum werd verzameld. Aan de peilstation onderzoeken kleefde het bezwaar van gebrekkige representativiteit gezien de selectieve benadering van personen die de huisartsenpraktijk bezoeken. Een ander bezwaar was dat de jongste leeftijdsgroep (jonger dan 10 jaar) niet in dit onderzoek was betrokken. Het effect van vaccinatie op de immuniteit van jonge kinderen kon daarom nog niet worden gemeten. In het peilstation-onderzoek van 1980 werden aanvullende gegevens gevraagd over doorgemaakte infectieziekten en vroegere vaccinaties. Deze antwoorden bleken onbetrouwbaar. In 1985 zijn deze gegevens derhalve niet verzameld. Aanvullende informatie over deelnemers ten aanzien van o.a. sociaal economische status en opleidingsniveau is niet aanwezig. Of de huisartsen bij hun keuze voor proefpersonen een selectie hebben toegepast is daarom niet na te gaan.

In 1994 is een pilot onderzoek voor het PIENTER-project gestart voor onderzoek naar de immuniteit van de Nederlandse bevolking. In tegentelling tot de peilstation onderzoek uit het verleden, wordt in het PIENTER-project een aselechte leeftijd gestratificeerde steekproef van de algemene bevolking benaderd door trekking uit bevolkingsregisters in plaats van een selectieve benadering van personen die de huisartspraktijk bezoeken. De leeftijdsstrata zijn 0 jaar, 1-4 jaar t/m 74-79 jaar, zodat ook inzicht kan worden verkregen in de immuniteit van personen jonger dan 10 jaar. Met behulp van een vragenlijst worden achtergrondgegevens verzameld over onder meer vaccinatie, reizen, opleiding en ziekte en gezondheid. Non-respons onderzoek maakt deel uit van het project, zodat onderzocht kan worden in hoe verre selectieve non-respons is opgetreden.

2.3.1 Bof

Besmetting met het bof-virus kan parotitis, een ontsteking van de speekselklier, veroorzaken¹⁹. Complicaties van bof infectie zijn meningo-encefalitis, orchitis, doofheid en diabetes mellitus. Bofvaccinatie dient met name om deze complicaties te voorkomen. Voor de introductie van bofvaccinatie bleek op grond van serosurveillance-studies dat vrijwel iedereen op volwassenleeftijd een bofinfectie had doorgemaakt. Na vaccinatie is de incidentie van bof infecties

afgenomen. Het totale aantal ziekenhuisopnamen met bof als hoofd- of nevensdiagnose daalde van 390 in 1987 tot 11 in 1990. Slechts vier van de 11 opnamen betroffen jeugdigen jonger dan 15 jaar^{20,21}. Het aantal aangiften daalden eveneens; van 433 in 1987 naar 23 in 1991²¹. Doordat de vaccinatiegraad niet 100% bedraagt, wordt verwacht dat het percentage immunen in de bevolking lager zal zijn, dan door natuurlijke infectie werd verkregen. Door de massavaccinatie zal de viruscirculatie afnemen. Als gevolg daarvan zal de infectie bij niet beschermde personen zich verplaatsen naar oudere leeftijd, waarbij mogelijk een groter risico op complicaties optreedt. Bovendien zal door het verminderen van de virus circulatie de kans op natuurlijke booster afnemen. Onderzoek naar de duur van immuniteit (natuurlijk en vaccin-geïnduceerde) is derhalve noodzakelijk⁹.

2.3.2 Mazelen

Mazelen is een veel voorkomende en zeer besmettelijke virale infectie. Mazelenvaccinatie dient om de complicaties van infecties te voorkomen: encephalitis, mentale retardatie, pneumonitis, subacute scleroserende panencefalitis (SSPE is een specifieke progressieve ontsteking van de hersenen), doofheid, blindheid en bacteriële superinfecties¹⁹. Het aantal ziekenhuisopnamen en gevallen van SSPE zijn sinds de introductie van mazelenvaccinatie in 1976 sterk teruggelopen⁹. In 1976 werden 2512 gevallen van mazelen aangegeven ten opzicht van gemiddeld 90 patiënten per jaar in 1978-1986. Voor vaccinatie bedroeg het aantal SSPE gemiddeld 13 per jaar ten opzichte van 1 per jaar in 1987-1990¹⁰.

In 1987 is het mazelenvaccin in het BMR vaccin opgenomen, waarbij tevens een tweede vaccinatie op 9-jarige leeftijd is ingevoerd. De primaire BMR vaccinatie vindt plaats op de leeftijd van 14 maanden. De maternale immuniteit waarmee de zuigelingen in hun eerste levensmaanden worden beschermd is dan verdwenen zodat geen verstoring van de vaccinatie door maternale antistoffen kan plaatsvinden²². Door de invoering van de tweede vaccinatie is de kans op primair falen door het niet-aanslaan van dit levend verzwakt vaccin kleiner geworden⁹.

Continue bewaking van de immunestatus van de bevolking is nodig om tijdig eventuele vermindering van immuniteit aan te tonen. Hierbij hebben groepen die zich niet laten vaccineren speciale aandacht nodig. Serologische profielen geven aan dat nagenoeg iedereen in de periode waarin nog niet werd gevaccineerd, besmet werd met het mazelen virus.^{23,24} In het verleden werden deze groepen derhalve door natuurlijke infectie beschermd. Door de introductie van vaccinatie zouden in deze groepen epidemieën kunnen ontstaan²⁵. Bij dergelijke explosies kunnen ook volwassenen zijn betrokken, die mogelijk een verhoogde kans op complicaties hebben^{9,26,27}.

Ook zou vaccinatie gevolgen kunnen hebben voor de maternale immuniteit. Mogelijk zijn antistoftiters van kinderen die geboren worden uit een generatie vrouwen die vaccin-geïnduceerde en geen natuurlijke immuniteit hebben verkregen, lager. Hierdoor zouden deze

pasgeborenen minder lang beschermd kunnen zijn, dan kinderen die geboren zijn in een tijd dat mazelen nog regelmatig voorkwam^{9,23}.

2.3.3 Rubella

Rubella wordt veroorzaakt door het rubella-virus en verloopt vaak mild. Een rubella infectie in de zwangerschap kan echter een miskraam veroorzaken of leiden tot ernstige congenitale afwijkingen bij het kind (o.a. doofheid en afwijkingen aan hart en hersenen). De rubellavaccinatie voor meisjes van 11 jaar werd dan ook uitgevoerd met het doel een primaire rubella-infectie tijdens de zwangerschap te voorkomen¹⁹. Hierdoor zou het congenitaal rubellasyndroom (CRS) worden uitgebannen. Deze benaderingswijze bleek bij een mathematische modelbenadering echter niet snel tot dit resultaat te leiden. Dit was reden tot wijziging van de vaccinatiestrategie voor rubella. Door de introductie van het Bof-Mazelen-Rubellavaccin (BMR) in 1987 in het RVP werd een intensievere vaccinatie-strategie tegen rubella ingevoerd; vanaf 1987 worden zowel jongens als meisjes ingeënt met het BMR-vaccin. In tegenstelling tot wat gebeurt bij de selectieve vaccinatie van meisjes, wordt hierdoor de viruscirculatie teruggedrongen²⁸. Onderzoek naar de immunestatus van de bevolking is nodig om een eventueel verminderde immuniteit aan te tonen. Dat hierbij de immuniteit van personen die vaccinatie afwijzen van groot belang is, bleek ondermeer uit een uitbraak van rubella onder de Amish in de Verenigde Staten.¹⁴ Voor de uitbraak was 20% van de Amish vrouwen seronegatief; na de uitbraak 4%. De incidentie van CRS bedroeg onder de Amish 2130/100.000 levendgeborenen per jaar ten opzichte van 0,6/100.000 in de algemene bevolking van de Verenigde Staten.¹⁴ Tevens is de immuniteit van pasgeborenen van groot belang.

2.3.4 Kinkhoest

Kinkhoest is een besmettelijke, ernstige bacteriële infectie van de luchtwegen die veroorzaakt wordt door *Bordetella pertussis* en (minder frequent) door *Bordetella parapertussis*. Naar schatting veroorzaakt kinkhoest wereldwijd meer dan 600.000 doden per jaar²⁹. Het merendeel hiervan betreft kinderen jonger dan 1 jaar aangezien deze leeftijdsgroep het meest kwetsbaar is voor complicaties (secundaire pneumonie, convulsies, encephalopathie). Na de invoering van vaccinatie in 1952 is de incidentie van kinkhoest gedaald. De laatste jaren komt kinkhoest echter endemisch met epidemische verheffingen voor³⁰. Kinkhoest komt ook bij gevaccineerden voor, maar verloopt over het algemeen milder. Immunisatie lijkt vooral te beschermen tegen klinische symptomen maar veel minder tegen infectie³¹. Antistoftesten ten aanzien van kinkhoest geven geen goede indicator voor bescherming. De antistofstatus is echter wel een maat voor de circulatie van de bacterie in de populatie en de infectiedruk. Voor een eventuele vereenvoudiging van serodiagnostiek (eenpuntsserologie in

plaats van titerstijging in gepaarde sera) is inzicht in de gemiddelde hoogte en spreiding van IgA- en IgG titers in de gezonde bevolking per leeftijdscategorie van belang^{30,32}.

3. SEROSURVEILLANCE VAN ANDERE INFECTIEZIEKTEN

Hoewel onderzoek naar infectieziekten uit het RVP prioriteit heeft, kan de serumbank die in het PIENTER-project wordt opgezet, eveneens gebruikt worden voor serosurveillance van infecties die vaak subklinisch verlopen. Als voorbeeld hiervan worden enkele achtergrond gegevens gepresenteerd voor *Toxoplasma*, *Toxocara*, *T. spiralis* en hepatitis A waarvoor in de pilot voor het Pienter-project antistofbepalingen zijn verricht.

3.1 *Toxoplasma gondii*

Toxoplasmose is in de ontwikkelde landen één van de meest voorkomende parasitaire infecties. Bij sommige individuen gaat een *Toxoplasma* infectie gepaard met klinische verschijnselen, bij een meerderheid zijn de symptomen echter vaag of worden niet herkend. De weinig specifieke verschijnselen als moeheid, hoofdpijn en lichte koorts worden dan geduid als een voorbijgaande griep^{33,34}. De aanwezigheid van antistoffen reflecteert het doorgemaakt hebben van een infectie. Na een infectie met *Toxoplasma* blijven de antistoffen langdurig in het lichaam aanwezig³³

Indien een zwangere vrouw een *Toxoplasma* infectie doormaakt brengt dit grote risico's voor het ongeboren kind met zich mee. Een spontane abortus, doodgeboorte of een premature geboorte kan het gevolg zijn. De prognose van een congenitale infectie is in tegenstelling tot postnataal verworven infectie slecht en kan leiden tot aantasting van het centraal zenuwstelsel en van het netvlies in de ogen³⁵. Maatregelen ter preventie richten zich daarom in eerste instantie op zwangeren. De belangrijkste maatregelen zijn het niet eten van rauw of halfgaar vlees, het goed wassen van groente, het dragen van handschoenen bij tuinieren en het dagelijks verschonen van de kattenbak. Een infectie ten gevolge van direct contact met dieren wordt onwaarschijnlijk geacht³⁶. *Toxoplasma* kan ook een risico zijn voor patiënten met een verminderd afweersysteem. Zo zijn patiënten die een harttransplantatie hebben ondergaan en AIDS-patiënten gevoelig voor een opportunistische infectie met *Toxoplasma*.³⁴ Seroprevalentie onderzoek geeft inzicht in het aandeel vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd dat risico loopt op infectie tijdens een zwangerschap en in de infectiedruk.

3.2 *Toxocara*

Bij toxocarose onderscheidt men twee klinische varianten: het viscerale larva migrans-syndroom en oculaire toxocarose. Viscerale larva migrans (VLM) is een aandoening die wordt veroorzaakt door infectie met larven van verschillende niet aan de mens aangepaste nematoden

zoals de *Toxocara* soorten: *Toxocara canis* en *Toxocara cati*. Deze spoelwormen komen bij honden en katten zeer frequent voor. De eieren vervuilen via de faeces het milieu. Het risico van infectie van de mens is het grootst op plaatsen waar veel geëmbryoneerde eieren worden gevonden. Dit is bij nesten met jonge honden maar ook in vuile openbare zandbakken. Over de grond kruipende en in open zandbakken spelende kinderen lopen risico om door opname van geëmbryoneerde eieren met *Toxocara* te worden besmet.

In de mens ontwikkelen de larven zich niet tot een volwassen stadium maar verplaatsen zich door viscerale migratie naar zenuwweefsel en spierweefsel waar de larven zich gedurende meerdere jaren kunnen handhaven. Op de plaatsen waar de larven langs zijn getrokken zijn ontstekingen zichtbaar.³³

Ongeveer vijf jaar na een infectie met *Toxocara* sterven de larven af en daalt antistoftiter. Uit onderzoek naar *Toxocara* infecties in Nederland bleek de prevalentie van antistoffen bij zowel kinderen als volwassenen hoger te zijn dan in het verleden werd aangenomen³⁷. Door onderzoek naar de immuunstatus kunnen de aanwijzingen voor een stijging van de prevalentie met het toenemen van de leeftijd, nader worden onderzocht.

3.3 *Trichinella spiralis*

Infecties veroorzaakt door *T. spiralis* kunnen worden opgelopen door het eten van besmet en inadequaat verhit varkensvlees of paardevlees. Door onder meer de wettelijk geregelde vleeskeuring is de incidentie van trichinellose in Europa sterk afgenomen³⁷. Bij zeer zware infecties kan de patiënt overlijden door uitputting, een longontsteking of een hartfalen. Lichte infecties veroorzaakt door *T. spiralis* verlopen veelal symptomloos. De parasiet *T. spiralis* komt in Nederland sporadisch in kleine aantallen voor bij wilde zwijnen, ratten en vossen. Er zijn aanwijzingen dat in Nederland een permanente infectiedruk aanwezig is in het wild. Met behulp van seroprevalentie onderzoek kan worden onderzocht of ook in humane populatie subklinische infecties worden waargenomen.

3.4 Hepatitis A

Hepatitis A is endemisch in de meeste delen van de wereld. Over het algemeen wordt hepatitis A faeco-oraal overgedragen, maar parenterale transmissie is eveneens mogelijk³⁸. Vaak verloopt een hepatitis A infectie subklinisch met name bij kinderen jonger dan 6 jaar⁶⁴. Bij volwassenen treden over het algemeen wel klachten op. De eerste klinische verschijnselen betreffen koorts, hoofdpijn, braken, gebrek aan eetlust en pijn rechts in de buik. Na een tot enkele weken treden specifieke symptomen zoals ontkleuring van de ontlasting, donker gekleurde urine en icterus op. De mortaliteit ten gevolge van hepatitis A bedraagt ongeveer 1

per 1000 symptomatische gevallen. Na enkele weken verdwijnen de bij het begin van de ziekte aangemaakte IgM-antistoffen en worden IgG (anti-HAV) aangemaakt⁶⁵. Deze antistoffen blijven waarschijnlijk levenslang aanwezig. Passieve immunisatie met normaal menselijk immunoglobuline (IgG) kan als preventie of na een bekende expositie aan hepatitis A virus worden gebruikt. Het is maximaal 4-5 maanden werkzaam^{39,40}. Sinds medio 1992 is actieve immunisatie mogelijk met een gedood-virus vaccin dat waarschijnlijk minimaal 10 jaar werkzaam is^{65,41}.

In geïndustrialiseerde landen is de incidentie van hepatitis A afgenomen door de verbeterde hygiëne. Als gevolg hiervan zijn steeds meer Nederlandse volwassenen vatbaar voor hepatitis A en is verschuiving opgetreden naar hogere leeftijdsklassen, waarbij infecties vaker symptomatisch verlopen. Reizigers naar tropische gebieden lopen een verhoogd risico om met hepatitis A besmet te raken^{42,43}. Door de toename in internationaal reisverkeer komen steeds meer mensen met deze problematiek in aanraking^{44,45}. Inzicht in de immunestatus geeft informatie welke leeftijdsgroepen risico lopen bij blootstelling.

4. MATERIAAL EN METHODEN

4.1 Onderzoekspopulatie

Uit de provincie Utrecht is een aselechte naar inwonertal gewogen steekproef getrokken van 14 gemeenten. Uit deze steekproef zijn vervolgens vier gemeenten gekozen, waarbij behalve met het volgnummer in de steekproeftrekking, rekening is gehouden met de grootte van de gemeente, de GGD waaronder de gemeente valt en of die GGD in de betreffende plaats gevestigd is. Uit de gemeenten Utrecht, Zeist, Amerongen en Woudenberg werd een leeftijd gestratificeerde steekproef getrokken van 510 personen per gemeente. De leeftijdsklassen waren 0 jaar, 1-4 jaar, 5-9 tot en met 74-79 jaar. De personen ontvingen een uitnodigingsbrief, informatiefolder en een vragenlijst. De uitnodigde personen werd gevraagd een spreekuur voor bloedafname te bezoeken om 2 buisjes à 10 ml stolbloed te geven. Van de 2040 uitgenodigde personen hebben 827 personen het spreekuur voor bloedafname bezocht en een vragenlijst ingevuld. Voor de inhoud van de vragenlijst wordt verwezen naar rapport nr. 25675003 waarin de vragenlijst eveneens als bijlage is opgenomen³. Behalve vragenlijst gegevens is informatie verzameld over BMR en DKTP-vaccinatie uit het Rijksvaccinatieboekje van de deelnemers die deze gegevens meebrachten naar het spreekuur.

4.2 Serumverwerking

4.2.1 Serumwinning

De afgenomen bloedmonsters werden na het spreekuur aan het eind van de dag bij 4°C (0-8 °C) in een 'walk-in' koeling geplaatst. De volgende dag werden de bloedbuizen gedurende 5 minuten in de centrifuge afgedraaid bij 2000 g. Het serum van een monster werd overgepipeteerd in buisjes van 0,5 ml (maximaal 20 per persoon). Aan het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins (LVO), het Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiele Middelen (LBA), het Laboratorium voor Virologie (VIR) en het Laboratorium voor Parasitologie en Mycologie (LPM) werd elk een set van sera aangeleverd. De overige sets zijn opgeslagen bij -70 °C. In elk serumblok werd op een random positie een serummonster van telkens de zelfde persoon geplaatst. Deze 11 'interne controles' zijn gebruikt om de consistentie in laboratoriumbepalingen na te gaan.

4.2.2 Serologische bepalingen

Bof, mazelen, rubella

In het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins (LVO) werden de sera met behulp van de indirecte Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) techniek onderzocht op aanwezigheid van specifieke antistoffen (IgG) tegen bof, mazelen en rubella^{46,47}. Als antigeen voor bof bepalingen werd de stam Enders gebruikt, voor de mazelen bepalingen de stam Edmonston en voor de rubella bepalingen de stam HPV-77. De sera zijn getest in een verdunning van 1:100 voor bof, 1:200 voor rubella en 1:200 voor mazelen. De bepalingen zijn in duplo uitgevoerd. De duplo's zijn in onafhankelijke verdunningen (pipetteerstation multiprobe 20A, Canberra Packard) op verschillende dagen uitgevoerd. Per dag werden op de eerste en laatste plaat (maximaal acht platen per dag; per plaat 74 serummonsters) interne referentie sera meegenomen.

Serummonsters werden als negatief beoordeeld indien de extinctiewaarde bij de gebruikte serumverdunning onder de cut-off waarde lag. De cut-off waarde is separaat bepaald met behulp van een groot aantal negatieve sera als het GMT+2SD.⁴⁸ De cut-off waarde voor bof was 0,230, voor mazelen 0,250 en voor rubella 0,250. Bij twijfel over de uitslag van de duplo (bijvoorbeeld één waarde boven en één waarde onder de cut-off waarde of beide waarden net boven de cut-off waarde) werd de bepaling herhaald.

Kinkhoest

De serologie voor kinkhoest werd uitgevoerd door het Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiele Middelen (LBA) en betreft een IgG-ELISA met als antigeen gezuiverd pertussis toxine en een IgA-ELISA met als antigeen een sonicaat van *Bordetella pertussis*. De resultaten worden uitgedrukt in E/ml (range 1 - 500 E/ml). Het aantal E/ml wordt bepaald aan de hand van een ijklijn gemaakt met behulp van een verdunningsreeks van een referentieserum dat respectievelijk 100, 50, 25, 12,5, 6,3, 3,1 en 1,6 E/ml bevat³².

Toxoplasma, Toxocara en T. spiralis

In het Laboratorium voor Parasitologie en Mycologie (LPM) van het RIVM werden met behulp van ELISA de serummonsters onderzocht op *Toxoplasma gondii*, *Toxocara* en *T. spiralis* antistoffen in een verdunning van respectievelijk 1:20, 1:40 en 1:10^{49,50,51}. De cut-off waarden voor *Toxoplasma*, *Toxocara* en *T. spiralis* waren respectievelijk 0,10-0,21; 0,10-0,20 en 0,15-0,35. Indien voor *T. spiralis* antistoffen (Ig-totaal) aantoonbaar waren, werd onderzocht of in deze sera IgG- en/of IgM antistoffen aanwezig waren.

Hepatitis A

Antistoffen tegen hepatitis A zijn bepaald met behulp van een MEIA (IMx Abbott) voor Ig-totaal door het Laboratorium voor Virologie (VIR).

4.3 Dataverwerking en data-analyse

De data zijn dubbel ingevoerd met Epi-Info versie 5.01b⁵². Statistische analyse van de data is uitgevoerd met het statistisch pakket SAS (Statistical Analysis System, onder Windows versie 6.08)⁵³.

In tabel 1 is het aantal monsters weergegeven waarop de analyses betrekking hebben. De 11 interne controles voor het onderzoeken van consistentie van laboratorium uitslagen werden uit het analyse bestand verwijderd. Voor alle serologische bepalingen kwamen de uitslagen voor de interne controles overeen. Voor een aantal personen was onvoldoende serum beschikbaar. Dit betroffen over het algemeen monsters van zuigelingen en jonge kinderen. Voor *T. spiralis* is het aantal monsters met onvoldoende serum niet genoteerd. Omdat de bepalingen van *Toxoplasma* en *T. spiralis* op hetzelfde tijdstip zijn uitgevoerd, werd aangenomen dat de monsters met onvoldoende serum voor *T. spiralis* bepaling overeen kwamen met de monsters met onvoldoende serum voor de *Toxoplasma* bepaling. Voor vier personen kwam de geboortedatum in de vragenlijst niet overeen met de geboortedatum verkregen via de burgerlijke stand zodat waarschijnlijk een ander dan de uitgenodigd persoon had deelgenomen. Deze personen werden uit het analyse bestand verwijderd.

Het bestand met serologische data is gekoppeld aan gegevens uit de vragenlijst over o.a. leeftijd, geslacht, sociaal economische status, ervaren gezondheid, geloofsovertuiging of levensbeschouwing en vaccinatiestatus. Aangezien uit de vragenlijstevaluatie bleek dat zelf-gerapporteerde vaccinatiestatus niet overeen kwam met de vaccinatiegegevens uit het RVP-boekje is gebruik gemaakt van vaccinatiestatus volgens het RVP-boekje^{3,7}.

Als indicator voor de sociaal economische status is gebruik gemaakt van de hoogst voltooide opleiding van de deelnemers. Voor de deelnemers jonger dan 16 jaar werd deze bepaald aan de hand van hoogst voltooide opleiding van de ouders(s)/verzorger(s). Personen met lagere school, lager beroepsonderwijs, mavo of (m)ulo als hoogst voltooide opleiding werden gerekend tot de lage sociaal economische klasse. Personen met een mbo, mms, hbs, havo of vwo opleiding als hoogst voltooide opleiding werden ingedeeld in de middelste categorie van sociaal economische status. Personen die als hoogste opleiding een hoger beroepsopleiding of academische studie hadden afgerond, werden tot de hoogste sociaal economische klasse gerekend.

De ervaren gezondheid is gemeten in vijf klassen (van zeer goed tot slecht). In de analyse werd onderscheid gemaakt tussen personen die hun gezondheid als zeer goed of goed ervoeren en personen die hun gezondheid minder dan goed (gaat wel, soms goed soms slecht en slecht) vonden.

Tot de klasse met een risicogodsdiensdienst werden personen gerekend met een geloof (Oud-Gereformeerde Gemeenten, Gereformeerde Gemeenten, het Gekrookte Riet-Nederlands Hervormd en Gereformeerde Bond-Nederlands Hervormd) waarvan bekend is dat vaccinaties principieel worden afgewezen. Personen met een antroposofische levensbeschouwing werden eveneens tot een aparte klasse gerekend, aangezien personen met een dergelijke levensbeschouwing frequenter (met name) BMR vaccinatie afwijzen. De personen met een andere dan genoemde geloofsovertuiging of levensbeschouwing of zonder een geloof of levensbeschouwing werden gerekend tot de groep "zonder risico-godsdiensdienst". Op grond van het geboorteland van de deelnemer werd een indeling gemaakt in geboren in Nederland of in een ander land.

Voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest, *Toxoplasma*, *Toxocara* en hepatitis A zijn seroprevalenties berekend naar leeftijd, geslacht, gemeente, sociaal economische status, ervaren gezondheid en geboorteland op grond van onderstaande formule. Voor bof, mazelen, rubella en kinkhoest werd eveneens de seroprevalentie voor indeling naar geloofsgroepering berekend. Voor *T. spiralis* werd alleen de gemiddelde seroprevalentie berekend. Voor kinkhoest werd de bij de berekening van leeftijdspecifieke seroprevalenties voor IgA- en de IgG-antistoffen gebruik gemaakt van drie cut-off waarden: ≥ 5 E/ml, ≥ 10 E/ml en ≥ 15 E/ml. Bij de berekening van seroprevalentie per subgroep werd de cut-off waarde van ≥ 5 E/ml gebruikt.

Zoals hierboven is beschreven is uit de provincie Utrecht een naar inwonertal gewogen steekproef getrokken van gemeenten. Doordat bij de kans van een gemeente om in de steekproef terecht te komen, rekening is gehouden met het aantal inwoners (een grote gemeente heeft meer kans gehad om in de steekproef terecht te komen) zou wanneer uit het bevolkingsregister van elke gemeente een **aselecte** (dus **niet** naar leeftijdstratificeerde steekproef) getrokken zou zijn, elke inwoner in de provincie Utrecht dezelfde kans hebben gehad om in de steekproef terecht te komen. De frequentieverdelingen onder de deelnemers zouden in dat geval directe schattingen geven voor de frequentieverdeling van de populatie uit de provincie Utrecht.

Aangezien echter een leeftijdstratificeerde steekproef is getrokken, komt de leeftijdsverdeling van de uitgenodigde personen in het Pienter-project niet overeen met de werkelijke leeftijdsverdeling in de populatie uit de provincie Utrecht. Dat wil zeggen dat leeftijdstrata onder- dan wel oververtegenwoordigd zijn in de steekproef. Door de gevonden frequenties binnen een leeftijdsstratum te wegen naar het aandeel van de leeftijdsgroep in de populatie van elke gemeente, wordt de schatting voor de proportie in de populatie verkregen.

De schatter voor de proportie in de populatie (P_{mod}) uit de provincie Utrecht wordt gegeven door

$$P_{\text{mod}} = \frac{1}{n_c} \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{s=1}^s \frac{N_{is}}{N_i} \cdot p_{is}$$

De variantie van de schatter van de proportie voor de populatie wordt gegeven door

$$V(P_{\text{mod}}) \approx \frac{1 - \frac{n_c}{N_c}}{n_c(n_c - 1)} \sum_{i=1}^{n_c} (p_i - P_{\text{mod}})^2 + \frac{1}{n_c N_c} \sum_{i=1}^{n_c} N_i \sum_{s=1}^s \frac{p_{is}(1 - p_{is})}{n_{is} - 1} \left(\frac{N_{is}}{N_i}\right)^2$$

tussenclustervariantie + *binnenclustervariantie*

populatie

N_c aantal clusters (38 gemeenten in de provincie Utrecht)

N_i omvang van getrokken cluster (inwoners in gemeente)

N_{is} omvang van stratum s in cluster i
(inwoners per leeftijdsgroep in gemeente)

$$N_c = \sum_{i=1}^I N_i \text{ aantal eenheden}$$

p_{is} proportie in stratum s en cluster i

p_i proportie per cluster

steekproef

n_c aantal clusters (4 gemeenten)

n_i omvang van getrokken cluster (aantal in steekproef)

n_{is} omvang van stratum s in cluster i
(aantal per leeftijdsgroep in steekproef)

$$n_i = \sum_{s=1}^I N_i \text{ aantal eenheden}$$

P_{is} proportie in stratum s en cluster i

P_i proportie per cluster

Door de hierboven beschreven methode van analyse komen de ruwe percentages (aantal personen met/zonder antistoffen / aantal deelnemers) en de gewogen percentages niet (altijd) met elkaar overeen. Vanwege de vaak kleine aantal personen per subgroep bleek berekening van de binnencluster variantie niet altijd mogelijk. De berekening van de betrouwbaarheid-intervallen is in dat geval alleen gebaseerd op de tussencluster variantie. Dit geeft een onderschatting van de variantie en daarmee een te smal betrouwbaarheidsinterval

Voor *Toxoplasma* en *Toxocara* is tevens per geboorte-cohort het percentage seropositieven berekend. De resultaten voor *Toxoplasma* zijn vergeleken met peilstationonderzoeken uit 1980 en 1985. Door huisartsen van de peilstations van de Continue Morbiditeitsregistratie is in 1980 en 1985 van respectievelijk 798 en 678 gezonde bezoekers van de hun huisartspraktijk (bijvoorbeeld begeleiders van patienten, keurlingen) ouder dan tien jaar serum verzameld²⁴. Verschillen in seroprevalenties werden getoetst met behulp van de normale test voor proporties⁵⁴. Als significantie drempel is een p-waarde van 0.05 gehanteerd.

5. RESULTATEN VOOR BOF, MAZELEN, RUBELLA EN KINKHOEST

5.1 Leeftijdsspecifieke seroprevalentie en vaccinatiestatus

Bof, mazelen en rubella

In tabel 2 A-C zijn per leeftijdsgroep de percentages seronegatieve personen voor respectievelijk bof, mazelen en rubella weergegeven. In totaal waren 36 personen (2,4%¹) seronegatief voor bof, 28 personen (1,8%) voor mazelen en 36 personen (2,4%) voor rubella.

Onder nul-jarigen was 55,4%, 55,1% en 69,7% seronegatief voor respectievelijk bof, mazelen en rubella (tabel 2 A-C). De gemiddelde leeftijd voor nul-jarigen zonder aantoonbare antistoffen tegen bof, mazelen en rubella bedroeg respectievelijk 8, 5 en 8 maanden. Voor de zuigelingen jonger dan 6 maanden is het percentage seronegatieven voor bof, mazelen en rubella respectievelijk 30%, 10% en 30% ten opzichte van 77%, 78% en 86% van de zuigelingen ouder dan 6 maanden.

In de leeftijdsgroep 1-4 jarigen waren zes van de 32 kinderen (13,8%) seronegatief voor bof. Drie van deze kinderen zijn gevaccineerd tegen BMR en waren seropositief voor mazelen en rubella. De andere drie kinderen zijn niet tegen BMR gevaccineerd. Twee van hen kwamen vanwege hun leeftijd (12 en 13 mnd) nog niet in aanmerking voor BMR vaccinatie. Zij zijn seronegatief voor zowel bof, mazelen als rubella. Het derde kind kwam wel in aanmerking voor vaccinatie (leeftijd 4 jaar). Dit kind had alleen antistoffen tegen mazelen en behoorde tot de groep met een risico-godsdienst.

In de leeftijdsgroep van 5-9 jaar waren zeven kinderen seronegatief voor bof, mazelen en/of rubella. Van twee van deze kinderen is de vaccinatiestatus onbekend omdat het RVP-boekje tijdens het spreekuur niet is meegebracht. Bij één persoon die volgens het RVP-boekje was gevaccineerd tegen BMR werden geen antistoffen tegen mazelen gevonden. Eén kind behoorde tot de groep met een antroposofische levensbeschouwing en was volgens het RVP-boekje niet gevaccineerd tegen BMR. Bij dit kind zijn alleen antistoffen tegen rubella gevonden. De overige drie kinderen zijn alleen tegen mazelen gevaccineerd en hadden antistoffen tegen mazelen. Eén meisje was seronegatief voor rubella, één meisje voor bof en één jongen voor zowel bof als rubella.

Met uitzondering van één kind dat seronegatief was voor mazelen en volgens het RVP-boekje tegen BMR was gevaccineerd, waren alle deelnemers van 10-14 jaar seropositief voor bof, mazelen en rubella.

¹De gepresenteerde percentages zijn gecorrigeerd voor de methode van steekproef trekking en komen derhalve niet (altijd) overeen met ruwe percentages (aantal seronegatieven/aantal deelnemers). De formule voor berekening van deze percentages is beschreven in de methoden (hoofdstuk 4).

In de leeftijdsgroep van 15-19 jaar zijn drie personen seronegatief bevonden voor bof of rubella. Twee jongens hiervan zijn alleen tegen mazelen gevaccineerd; één was seronegatief voor bof en één voor rubella. Eén meisje was seronegatief voor bof; zij was volgens het RVP-boekje alleen gevaccineerd tegen mazelen en rubella.

In de leeftijdsgroep van 20-24 jaar waren twee personen seronegatief voor mazelen. Hiervan was één persoon volgens het RVP-boekje ingeënt tegen mazelen. Van één persoon was de vaccinatiestatus niet bekend.

In de leeftijdsgroep van 25-29 jaar bleek één vrouw seronegatief voor bof en rubella. Deze vrouw zou volgens het RVP-boekje zijn gevaccineerd tegen rubella. Bij één man die niet was gevaccineerd tegen BMR waren geen antistoffen tegen rubella aantoonbaar. Eén man in de leeftijdsgroep van 30-34 jaar was seronegatief voor mazelen.

In de leeftijdsgroepen van 35-44 jaar waren alle personen seropositief voor bof, mazelen en rubella. In de leeftijdsgroepen van 45-79 jaar zijn alle personen seropositief voor mazelen. In deze groep zijn vier personen seronegatief voor bof en vier personen (drie vrouwen) seronegatief voor rubella. Van deze seronegatieven had één persoon een antroposofische levenshouding; de overige seronegatieven behoorden tot de groep zonder risico-godsdienst.

Kinkhoest

In *tabellen 3A-C, 4A-C* en de *figuren 1A-C en 2A-C* zijn de leeftijdspecifieke populatiepercentages voor IgA- respectievelijk IgG-antistoffen (afkapwaarden 5, 10 en 15 E/ml) weergegeven naar leeftijd. Het aantal personen met IgA-antistoffen boven de 5 eenheden per ml, nam toe van 0% in de leeftijdsgroep van 0 jaar tot ongeveer 70% in de leeftijdsgroep van 30-34 jaar. In de leeftijdsgroepen van 35 tot en met 79 jaar varieerde dit percentage van 70% tot 85%.

Voor IgG-antistoffen van tenminste 5 eenheden per ml tegen pertussis toxine nam het populatiepercentage toe van 4% bij nuljarigen tot 51% bij 45-49 jarigen. Voor personen tussen de 50 en 79 jaar varieerde het populatiepercentage tussen de 25% en 52%.

In *figuren 3A-B* zijn de IgA- en IgG-antistofverdelingen gegeven. De gebruikte afkapwaarden zijn de mediaan en het laagste en hoogste percentiel van de niet naar leeftijd gewogen frequentie-verdelingen. Het populatiepercentage met IgA-antistofwaarden boven 2 eenheden per ml (laagste percentiel) nam toe met de leeftijd tot meer dan 90%. Het percentage met IgG-antistoffen boven de mediaan (3 E/ml), het laagste (1 E/ml) en hoogste percentiel (9 E/ml) nam sterk toe bij 5-9 jarigen. Deze percentages namen toe tot de leeftijd van 15 jaar en schommelden voor het laagste percentiel tussen de 64-87% in de oudere leeftijdsgroepen.

5.2 Seroprevalenties voor subgroepen

Bof, mazelen en rubella

In tabel 5A-C is voor de subgroepen ingedeeld naar gemeente, geslacht, sociaal economische status, geloofsovertuiging, ervaren gezondheid en geboorteland, het percentage seronegatieven voor respectievelijk bof, mazelen en rubella weergegeven.

Over de vier gemeenten werden verschillen in seroprevalenties waargenomen. In Woudenberg en Zeist was het percentage seronegatieven voor bof statistisch significant hoger dan in Utrecht. De verschillen bedroegen respectievelijk 2,8% (95%-CI 0,5-5,2%) voor Woudenberg ten opzichte van Utrecht en 3,1% (95%-CI 0,7-5,5%) voor Zeist ten opzichte van Utrecht. Het verschil in percentage seronegatieven voor Zeist ten opzichte van Amerongen bedroeg 2,6% (95%-CI 0,1-5,1%). Het verschil in seronegatieven voor bof tussen Amerongen en Utrecht was niet statistisch significant. In Woudenberg was het percentage seronegatieven voor rubella het hoogst (4,2%) en in Utrecht het laagst (0,9%). Alleen voor deze gemeenten was het verschil statistisch significant (verschil 3,3%; 95%-CI 0,8-5,8%). In Zeist was het percentage zonder aantoonbare antistoffen tegen mazelen het laagst (0,9%). In Woudenberg was dit percentage het hoogst (3,4%). De verschillen tussen de gemeenten waren niet statistisch significant.

In Woudenberg was het percentage personen dat behoorde tot een risico-godsdienst 28,4% ten opzichte van 0,7%, 0,4% en 7,3% in respectievelijk Utrecht, Zeist en Amerongen. In Zeist was het percentage personen met een antroposofische levenshouding het hoogst: 3,6% ten opzichte van 0,3%-0,4% voor de andere drie gemeenten. Zowel voor bof als voor mazelen is het percentage seronegatieven voor personen met een antroposofische levensbeschouwing het hoogst. Het verschil in seroprevalentie week echter niet statistisch significant af van de groep zonder een risicogodsdienst. Voor bof bedroeg het verschil 12,5% (95%-CI -2,2 - 27,1%); voor mazelen 4,2% (95%-CI -1,9 - 10,3%). Voor rubella was het percentage seronegatieven (7,0%) het hoogst bij personen die tot een geloof behoorden waarbij vaccinatie principieel wordt geweigerd. Het verschil (4,6 %) tussen deze groep en de groep zonder risicogodsdienst was niet significant (95%-CI -0,5 - 9,6%).

Zowel voor bof, mazelen als rubella werden voor geslacht, sociaal economische status, ervaren gezondheid en geboorteland geen verschillen gevonden in seroprevalentie.

Kinkhoest

Het populatiepercentage voor IgA-antistoffen van tenminste 5 E/ml was zowel voor mannen en vrouwen als voor drie sociaal economische klassen overeenkomstig (*tabel 6A*). Personen met een risicogodsdienst of een antroposofische levensbeschouwing hadden een hogere seroprevalentie voor IgA antistoffen van tenminste 5 E/ml (66,1% en 70,9%) ten opzichte van personen zonder risicogodsdienst (60,9%). Voor personen die hun gezondheid als minder dan goed ervoeren was de seroprevalentie voor IgA antistoffen van tenminste 5 E/ml iets hoger dan voor personen die hun gezondheid als goed ervoeren (60,9 t.o.v 64,5%). Dit gold eveneens voor personen die niet in Nederland waren geboren (61,1 t.o.v. 66,2%) (*tabel 6B*). Geen van de verschillen in seroprevalenties was statistisch significant.

Voor IgG-antistoffen van tenminste 5 E/ml was de seroprevalentie bij mannen iets hoger dan voor vrouwen (38% vs. 34,3%). Voor de hoogste sociaal economische klasse was het percentage hoger dan voor de middelste en lage sociaal economische klasse (43,3% ten opzicht van respectievelijk 34,9% en 34%). Voor personen met een antroposofische levensbeschouwing was de seroprevalentie voor IgG-antistoffen van tenminste 5 E/ml hoger dan voor personen zonder risicogodsdienst (53,3 t.o.v. 35,7%). Dit gold eveneens voor personen met een risicogodsdienst (40,7 t.o.v. 35,7%). Voor personen die hun gezondheid minder dan goed vonden, was de seroprevalentie 10,7% hoger dan voor personen die hun gezondheid als (zeer) goed ervoeren. Ook voor personen die niet in Nederland waren geboren, was de prevalentie circa 10% hoger dan voor personen die in Nederland waren geboren (45,9 vs. 35,6%). Geen van de verschillen in seroprevalenties waren statistisch significant.

6. RESULTATEN TOXOPLASMA GONDII, TOXOCARA, T. SPIRALIS EN HEPATITIS A

6.1 Leeftijdsspecifieke seroprevalentie

Toxoplasma

Gemiddeld had 43% van de personen uit de pilot antistoffen tegen *Toxoplasma* (tabel 7). Het percentage seropositieven voor *Toxoplasma* vertoonde een aanzienlijke toename met de leeftijd. In de leeftijdsgroep van 0-jarigen was het percentage seropositieven 4%. Aangezien dit kind jonger is dan 6 maanden betrof dit waarschijnlijk maternale immuniteit. Voor personen jonger dan 20 jaar bedroeg de seroprevalentie minder dan 10%. De prevalentie steeg voor de oudere leeftijdsgroepen tot 77,4% bij 50-54 jarigen. Voor de oudste leeftijdsgroepen schommelde de prevalentie tussen de 71% (60-64 jaar) en 87% (75-79 jaar). In *figuur 4* zijn zowel de prevalenties naar leeftijdsgroep voor de pilot voor het Pienter-project als voor de peilstation metingen van 1980 en 1985 weergegeven. Het percentage seropositieven in dit pilot-onderzoek lag met name voor de leeftijdsgroepen jonger dan 50 jaar onder de percentages van de peilstations. In de leeftijdsgroep van 10-14 jaar was het percentage seropositieven in de peilstationmetingen van 1980 en 1985 respectievelijk 37% en 48% terwijl dit percentage in dit pilot-onderzoek 8% bedroeg. In *figuur 5* zijn voor dezelfde onderzoeken de percentages seropositieven weergegeven naar geboortecohort. Het verschil in seroprevalentie tussen de pilot voor het Pienter-project met de resultaten voor de peilstations was bij weergave naar geboortecohort veel kleiner dan bij weergave naar kalenderleeftijd.

Toxocara

Gemiddeld werd bij 19% van de onderzochte personen antistoffen tegen *Toxocara* gevonden. Het percentage seropositieven nam toe met de leeftijd en oudere geboorte-cohorten (*tabel 8, figuur 6A-B*). Bij de personen jonger dan 30 jaar schommelde het percentage seropositieven tussen de 4% en 15%. Voor personen ouder dan 45 jaar bedroeg de seroprevalentie circa 30%.

T.spiralis

Bij twee personen uit Woudenberg waren antistoffen voor *T. spiralis* aantoonbaar. Bij beide personen werden IgM-antistoffen en geen IgG-antistoffen aangetoond. De personen waren 20 en 74 jaar oud.

Hepatitis A

De seroprevalentie voor hepatitis A bedroeg 28%. Het percentage personen met antistoffen tegen hepatitis A nam toe van 0% onder nuljarigen tot 71% onder 75-79 jarigen (*tabel 9, figuur 7*). Voor personen jonger dan 30 jaar was de seroprevalentie kleiner dan 7%. Deze

steeg echter naar 16% voor 35-39 jarigen, naar 39% voor 45-49 jarigen en naar 62% en hoger voor de oudere leeftijdsgroepen.

6.2 Seroprevalenties voor subgroepen

Toxoplasma

In de verschillende gemeenten was geen verschil in percentage *Toxoplasma* seropositieven (tabel 10). Het percentage vrouwen met antistoffen tegen *Toxoplasma* (41,9%) was ongeveer gelijk aan het percentage mannen (42,3%). Voor personen met een slechte ervaren gezondheid was het percentage met antistoffen tegen *Toxoplasma* (54,0%) significant hoger dan bij personen met een goed ervaren gezondheid (42,7%). Het verschil bedroeg 11,3% (95%-CI 4,4-18,1%). Voor de overige subgroepen ingedeeld naar sociaal economische status en geboorteland zijn geen verschillen in de seroprevalentie van antistoffen tegen *Toxoplasma* gevonden (tabel 10).

Toxocara

In Amerongen was het percentage seropositieven voor *Toxocara* (30,8%) significant hoger dan in de andere gemeenten (tabel 11). Het verschil in percentage seropositieven met Utrecht bedroeg 14,5% (95%-CI 4,2-24,9%), met Zeist 13,9% (95%-CI 5,6-22,2) en met Woudenberg 18,7% (95%-CI 11,0-26,3%). Het percentage mannen met antistoffen tegen *Toxocara* (23,8%) is hoger dan het percentage vrouwen (15,5%). Het verschil (8,3%) was niet significant (95%-CI -2,8 - 19,3%). Voor sociaal economische status en geboorteland werden geen verschillen in de seroprevalentie van antistoffen tegen *Toxocara* gevonden (tabel 11).

Hepatitis A

In tabel 12 zijn de seroprevalenties voor hepatitis A naar subgroepen weergegeven. De seroprevalentie was voor vrouwen en mannen overeenkomstig. In Zeist was de prevalentie het hoogst (31,3%); in Woudenberg het laagst (22,5%). Voor personen die behoorden tot de lage of middelste sociaal economische klasse was de seroprevalentie voor hepatitis A respectievelijk 27,0 en 30,8% ten opzichte van 19,7% voor personen uit de hoogste sociaal economische klasse. Voor personen die hun gezondheid minder dan goed vonden, was de seroprevalentie 14,7% (95%CI -2,5% - 31,9%) hoger dan voor personen met een goede ervaren gezondheid. Voor personen die niet in Nederland waren geboren was de seroprevalentie van hepatitis A twee keer zo hoog als voor personen die in Nederland waren geboren (52,9% vs. 26,0%). Het verschil tussen de percentages was niet statistisch significant (verschil 26,9%; 95% CI -8% - 61,8%) (tabel 12).

7. BESCHOUWING ZIEKTEN UIT HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA: BOF, MAZELN, RUBELLA EN KINKHOEST

Bof, mazelen en rubella

Het percentage personen met aantoonbare antistoffen tegen bof, mazelen en rubella in de pilot voor het PIENTER-project was zeer hoog. De seroprevalenties bedroegen 97,6%, 98,2% en 97,6% voor respectievelijk bof, mazelen en rubella. In het huisartsen peilstationonderzoek uitgevoerd in 1980 en 1985 bleek de seroprevalentie van antistoffen tegen zowel rubella als mazelen evenals in deze pilot zeer hoog. In 1980 werd bij 98% en 97% van de personen ouder dan tien jaar (1980 vanaf cohort 1970 jaar, in 1985 vanaf cohort jaar 1975) antistoffen tegen resp. mazelen en rubella gevonden, in 1985 was dit percentage resp. 98% en 99%⁵⁵. In de pilot was de seroprevalentie voor personen ouder dan 10 jaar 99%.

Rubella vaccinatie is gestart in 1974 voor meisjes van 11 jaar. Vrouwen geboren vanaf 1963 (in deze pilot jonger dan 31 jaar) zijn derhalve voor rubella vaccinatie in aanmerking gekomen. Voor mannen en vrouwen werd in 1987 het BMR-vaccin geïntroduceerd. Vaccinatie vindt plaats op 14 maanden en 9 jaar. Rubella vaccinatie is derhalve beschikbaar voor mannen geboren vanaf 1978 (in deze pilot jonger dan 16 jaar) . Aangezien mazelen vaccinatie in 1976 is ingevoerd voor kinderen van 14 maanden, zijn personen geboren vanaf 1975 (in deze pilot jonger 19 jaar) voor mazelen vaccinatie in aanmerking gekomen. Door de introductie van het BMR-vaccin in 1987 kwam bof vaccinatie beschikbaar voor personen geboren vanaf 1978 (in deze pilot jonger dan 16 jaar).

De meeste personen in de onderzoekspopulatie van de peilstations kwamen nog niet in aanmerking voor het RVP. Derhalve werd aangenomen dat gevonden antistoffen het resultaat waren van een natuurlijke infectie. Aangezien het pilot-onderzoek voor het PIENTER-project bijna tien jaar na het laatste peilstation-onderzoek is uitgevoerd en kinderen jonger dan tien jaar in het onderzoek zijn opgenomen, bestaat de populatie uit een groter aantal kinderen die reeds in aanmerking zijn gekomen voor vaccinatie.

Zowel de cohorten die voor vaccinatie in aanmerking zijn gekomen als de cohorten die niet gevaccineerd zijn, lijken goed beschermd te zijn tegen bof, mazelen en rode hond. Mogelijke gevolgen van de invoering van vaccinatie op de immuniteit zijn (nog) niet zichtbaar. Het is echter nog niet mogelijk in serologische testen een onderscheid te maken tussen vaccin geïnduceerde en immuniteit ten gevolge van een natuurlijke infectie.

Het percentage personen dat seronegatief werd bevonden, was voor mazelen (1,8%) lager dan voor bof en rubella (2,4%). Dit kleine verschil zou veroorzaakt kunnen zijn door de grotere infectiositeit van mazelen ten opzichte van bof en rubella. Bovendien is de mazelen vaccinatie eerder geïntroduceerd dan vaccinatie tegen bof en rubella.

Ruim de helft van het aantal personen zonder aantoonbare antistoffen voor bof, mazelen en/of rubella behoorden tot de nuljarigen. Aangezien de eerste BMR-vaccinatie op 14 maanden wordt gegeven, was deze leeftijdsgroep nog niet gevaccineerd. Uit het pilot-onderzoek bleek dat 70%, 90% en 70% van de zuigelingen jonger dan 6 maanden antistoffen hadden tegen respectievelijk bof, mazelen en rode hond ten opzichte van respectievelijk 23%, 22% en 23% van de zuigelingen die ouder waren dan 6 maanden. De hogere seroprevalentie bij zuigelingen jonger dan 6 maanden is het gevolg van maternale antistoffen²².

Drie personen van 1-4 jaar, die volgens het RVP-boekje zijn gevaccineerd, waren seronegatief voor bof. Het booster-vaccin gegeven op 9-jarige leeftijd, biedt de mogelijkheid deze personen als nog te beschermen. Voor rubella bleek één vrouw van 25-29 jaar ondanks vaccinatie volgens het RVP-boekje, niet beschermd. Deze vrouw kan bij zwangerschap risico lopen. Aangezien de gegevensverwerking anoniem was, kon deze vrouw hier niet over worden ingelicht. Hetzelfde gold voor mazelen voor drie personen van respectievelijk 5, 12 en 21 jaar. Gezien de leeftijd van deze personen kan door booster-vaccinatie op 9 jaar nog één persoon worden beschermd tegen mazelen. Bovendien hoeft het ontbreken van specifieke antistoffen niet te betekenen dat de betrokkenen niet beschermd is. Personen kunnen zonder specifieke antistoffen beschermd zijn door 'memory' immuniteit. De eerder aanwezige antistoftiter is in dat geval teruggelopen, maar bij contact met de ziekteverwekker zal een versterkte antistofrespons op gang komen op basis van het door eerder contact met de verwekker opgebouwde immunologisch geheugen. Het is mogelijk dat doordat gestart is met een 1 op 200 verdunning de gebruikte test niet gevoelig genoeg was om antistoffen aan te tonen. Om meer inzicht te krijgen in de met de tijd teruglopende immuniteit (waning immunity) zou het zinvol zijn ook kwantitatief onderzoek te verrichten ten einde de titer niveau's in de diverse leeftijdsgroepen te kunnen vergelijken.

Voor zowel bof, mazelen als rubella was het percentage seronegatieven voor mannen iets hoger dan voor vrouwen. Voor rubella zou dit verklaard kunnen worden door de latere introductie van vaccinatie voor jongens (1987) dan voor meisjes (1976).

Van een aantal levensbeschouwelijke groeperingen is bekend dat vaccinaties geweigerd worden op grond van het geloof. Onder deze groeperingen zijn in de pilot op grond van het advies van deskundigen (theologen) gerekend 't Gekrookte Riet en de Gereformeerde Bond van de Nederlands Hervormde Kerk, Gereformeerde Gemeenten (in Nederland en Noord-Amerika), Gereformeerde Gemeenten in Nederland en de Oud-Gereformeerde Gemeenten. Uit de resultaten van de vragenlijst evaluatie is gebleken dat hoewel vaccinatiestatus en attitude van personen die tot een dergelijk geloof behoorden, verschilden van de overige deelnemers, het merendeel zich had laten vaccineren³. Daarnaast is uit het non-respons onderzoek gebleken dat personen die zich tot een van de genoemde geloofsgroeperingen behoorden en principieel tegen vaccinaties waren minder frequent deelnamen aan deze pilot². Voor de seroprevalenties van bof, mazelen en rubella werden kleine verschillen gevonden tussen personen die tot een

geloofsgroepering behoorden waarvan bekend is dat vaccinaties principieel worden geweigerd en personen zonder of met een andere geloofsovertuiging. Voor bof, mazelen en rubella bedroegen de percentages voor personen met of zonder een dergelijk geloof respectievelijk 3,1% versus 2,5%, 0,9% versus 1,9% en 7,0% versus 2,4%. Het percentage seronegatieven voor bof, mazelen en/of rubella was het hoogst in Woudenberg. Het percentage personen zonder aantoonbare antistoffen in Woudenberg voor personen met of zonder geloof waarbij vaccinaties worden geweigerd verschilde weinig. Het hogere percentage personen in Woudenberg met een geloofsgroepering waarbij vaccinaties principieel worden geweigerd is derhalve waarschijnlijk niet de oorzaak van het hogere percentage seronegatieven in deze gemeente.

Antroposofen hebben met name een andere mening over BMR-vaccinatie. In de pilot voor het Pienter-project hebben slechts 12 personen met een antroposofische levensbeschouwing deel genomen. Bij alle 12 personen waren antistoffen voor rubella aantoonbaar. Voor zowel bof als mazelen was het percentage seronegatieven onder de antroposofen echter hoger dan voor de overige deelnemers. Voor bof bedroegen deze percentages respectievelijk 15,0% ten opzichte van 2,5% en voor mazelen 6,1% ten opzichte van 1,9%.

In een Amsterdams onderzoek uit 1985/1986 werd gevonden dat onder allochtone vrouwen het percentage met onvoldoende antistoffen tegen rubella (Turkije 10%, Azië 27%) groter was dan bij Nederlandse vrouwen (4%)⁵⁶. In een onderzoek dat naar aanleiding van de resultaten van de Amsterdamse studie is uitgevoerd, werd echter geen verschil in immuunstatus gevonden tussen immigranten en Nederlanders voor bof, mazelen en rubella en poliomyelitis⁵⁷. In de pilot voor het Pienter-project was voor zowel bof als mazelen het percentage personen met aantoonbare antistoffen voor personen die niet in Nederland waren geboren iets hoger dan voor personen die in Nederland waren geboren. Voor bof bedroegen de percentages respectievelijk 2,5% en 0,8% en voor mazelen 1,9% en 0,0%. Voor rubella was het percentage voor personen die niet in Nederland waren geboren 2,3% ten opzichte van 3,6% voor personen die in Nederland waren geboren. Aangezien de omvang van de pilot en het aantal personen dat niet in Nederland was geboren beperkt waren, was het echter niet mogelijk hierop betrouwbare conclusies te baseren en om deze kleine verschillen verder naar land van herkomst in relatie tot leeftijd te duiden.

Kinkhoest

In de pilot voor het Pienter-project nam het percentage personen met IgA-antistoffen tegen whole cell sonicaat van *Bordetella pertussis* toe met het toenemen van de leeftijd. IgA-antistoffen worden geïnduceerd door natuurlijke infectie en niet door vaccinatie. Dit duidt er op dat met het toenemen van de leeftijd een groter percentage met *Bordetella* (para)pertussis in aanraking is gekomen. Wanneer een IgA-antistofniveau van tenminste 5 eenheden per ml werd gebruikt zijn de percentages voor mannen en vrouwen overeenkomstig. In het peilstation-onderzoek onder circa 800 personen vanaf tien jaar in 1980 werd voor mannen

hogere IgA-antistofwaarden gevonden dan voor vrouwen. De oorzaak hiervan is niet bekend.⁵⁸

Het percentage personen met IgA-antistoffen van tenminste 5 eenheden was hoger in de pilot voor het Pienter-project dan de percentages die zijn gerapporteerd over deze peilstationstudie. Onder 10-14 jarigen werd in 1980 bij circa 20% van de personen IgA-antistoffen van tenminste 5 eenheden per ml aangetoond, terwijl dit percentage in de pilot van het Pienter-project circa 30% bedroeg. Voor personen van 55-59 jaar bedroeg dit percentage in het peilstation-onderzoek in 1980 circa 65% ten opzichte van circa 80% in de pilot van het Pienter-project.⁵⁸ Dit zou kunnen betekenen dat de circulatie van *Bordetella (para) pertussis* is toegenomen.

Voor de IgG-bepalingen kunnen de resultaten van de pilot voor het Pienter-project niet vergeleken worden met de resultaten van de peilstationstudie aangezien in 1980 de IgG-antistofbepalingen niet werden uitgevoerd met een anti-LPF. Wanneer de resultaten worden vergeleken met een beperkte studie onder gevaccineerde kinderen in de leeftijd van 1,5 tot 12 jaar bij wie wel IgG concentraties tegen pertussis toxine zijn gemeten, zijn percentages personen met IgG-antistoffen van tenminste 5 en 10 eenheden per ml in de pilot van het Pienter-project lager.⁵⁹ Voor kinderen van 10-14 jaar bedroegen deze percentages in de pilot voor het Pienter-project circa 34% en 22%. In de studie onder kinderen van 1,5-12 jaar bedroegen de percentages personen met IgG-antistoffen van tenminste 5 en 10 eenheden per ml voor kinderen van 8-12 jaar circa 60%-80% respectievelijk 35-40%.⁵⁹ Overeenkomstig met de resultaten van beide studies in het verleden, nam het percentage personen met IgG-antistoffen na de leeftijd van 4 jaar toe. Dit wordt veroorzaakt door het weer gaan optreden van natuurlijke infecties.

Door de beperkte omvang van de pilot, geen landelijke representativiteit en het verschil in studie-opzet met eerdere studies, is vergelijking van de resultaten met studies uit het verleden moeilijk en zijn geen betrouwbare conclusies mogelijk. Doordat de serologische testen voor kinkhoest geen indicator voor bescherming zijn, is het niet mogelijk uitspraken te doen de bescherming van de bevolking tegen kinkhoest. Hierdoor is interpretatie van de kleine verschillen voor diverse subgroepen in prevalenties voor IgA antistoffen en IgG antistoffen van tenminste 5 eenheden per ml eveneens moeilijk. De seroprevalentie voor zowel IgG-antistoffen als IgA-antistoffen van meer dan 5 eenheden per ml was iets hoger voor personen met een antroposofische levensbeschouwing ten opzichte van personen zonder een geloof waarbij vaccinaties principieel worden geweigerd (IgG: 53,3% versus 35,7%; IgA 70,9% versus 60,9%). Aangezien antroposofen met name over vaccinaties van BMR een andere mening hebben, is het niet duidelijk waardoor een mogelijk verschil in kinkhoest antistoffen veroorzaakt is. Personen die behoorden tot een geloofsgroepering waarbij vaccinaties principieel worden geweigerd, hadden evenals personen met een antroposofische

levensbeschouwing een hogere seroprevalentie voor IgA-antistoffen (66,1%). Verhoging van IgA-antistoffen duidt op een hoger percentage personen dat een natuurlijke infectie doormaakte, aangezien deze antistoffen niet door vaccinatie worden geïnduceerd.

Voor personen die hun gezondheid als minder dan goed ervoeren ten opzichte van personen met een goede ervaren gezondheid en voor personen die niet in Nederland ten opzichte van personen die in Nederland zijn geboren werden eveneens hoger percentages IgG- en IgA-antistoffen van tenminste 5 eenheden per ml aangetoond. De relatie tussen ervaren gezondheid en seroprevalentie hangen mogelijk samen met andere factoren waarvoor niet is gecorrigeerd. De verhoogde percentages IgA en IgG antistoffen voor personen die niet in Nederland zijn geboren zouden kunnen wijzen op een hogere infectiedruk in het land van herkomst.

8. BESCHOUWING: TOXOPLASMA GONDII, TOXOCARA, T. SPIRALIS EN HEPATITIS A

Toxoplasma

In dit pilot-onderzoek werd bij 43% van de onderzochte personen in de leeftijd van 0-79 jaar antistoffen tegen *Toxoplasma* gevonden. Voor personen vanaf 10 jaar bedroeg de seroprevalentie in de pilot voor het Pienter-project ruim 50%. In de peilstation onderzoeken van 1980 en 1985 werd bij respectievelijk 62% en 73% van personen vanaf 10 jaar antistoffen tegen *Toxoplasma* aangetoond.³⁷

Het verschil in percentage seropositieven tussen de peilstations en dit pilot-onderzoek was kleiner bij weergave naar cohort dan bij de weergave per kalenderleeftijd. Hieruit blijkt dat er sprake is van een cohort-effect. Door de aanwezigheid van dit cohort-effect kan de toename met de kalenderleeftijd niet longitudinaal worden geïnterpreteerd. Op basis van deze resultaten kan derhalve niet worden geconcludeerd of permanente infectiedruk aanwezig is.

Evenals in de peilstations, is in de pilot in de leeftijdsgroepen 20-40 jaar een stijging in de prevalentie van antistoffen tegen *Toxoplasma* waarneembaar. Dit kan consequenties hebben voor vrouwen die in deze fase zwanger raken³⁶. Het percentage seropositieven bij vrouwen verschilde niet van het percentage bij mannen. Dit komt overeen met resultaten van andere studies³⁴

Het percentage seropositieven in de peilstations en het pilot-onderzoek was voor de jongere cohorten lager. Voor zowel het peilstation 1980 als dit pilot-onderzoek is een sterke daling na 1965 zichtbaar. Voor *Toxoplasma* lijkt de infectiedruk vanuit het milieu de afgelopen jaren niet zijn afgenomen [persoonlijke mededeling Van Knapen]. Vermindering van transmissie via besmet vlees zou derhalve in belangrijke mate hebben kunnen bijdragen aan de daling van het percentage *Toxoplasma* seropositieven in de jongere geboortecohorten. Uit recente een studie de seroprevalentie blijkt dat de seroprevalentie onder varkens in Nederland laag is; bij 1,8% van de varkens werden antistoffen tegen *Toxoplasma gondii* aangetoond. De seroprevalentie onder varkens bedroeg in 1969 echter meer dan 50%⁶⁰.

Toxocara

Bij 19% van de onderzochte personen zijn antistoffen tegen *Toxocara* aangetoond. In het peilstation onderzoek van 1980 werden bij 9% van de onderzochte personen antistoffen tegen *Toxocara* gevonden³⁷. Bij het simultaan testen van 100 sera uit het peilstation onderzoek in 1980 en 100 sera uit de pilot voor het Pienter-project was het percentage personen met antistoffen overeenkomstig. De duidt er op dat het verschil in percentages niet reëel is. Mogelijk zijn de verschillen in uitslagen veroorzaakt door de verschillende partijen antigeen die zijn gebruikt. Het is derhalve niet mogelijk een betrouwbare uitspraak te doen over eventueel verandering in infectiedruk voor toxocara sinds 1980. Het is van groot belang dat in

vervolgstudies controles van voorafgaande studies worden meegenomen, zodat betrouwbare vergelijkingen mogelijk zijn. In beide onderzoeken nam de prevalentie toe op hogere leeftijd en was de seroprevalentie hoger voor oudere geboortecohorten.

Grondcontact, in de vorm van tuinieren of in zandbakken spelen wordt verondersteld een risicofactor te zijn voor het voorkomen van antistoffen tegen *Toxocara*. In een onderzoek naar samenhang tussen seropositiviteit en epidemiologische variabelen is echter geen associatie gevonden tussen seroprevalentie en bezoek aan zandbakken of andere zand-speelplaatsen⁶¹. Tuinieren zou een bijdrage kunnen leveren tot een verhoogd risico tot het oplopen van een *Toxocara* infectie. Onderzoek in de bloedmonsters van een door het RIVM uitgevoerde studie naar de seroprevalentie van arbeiders in plantsoendiensten zou interessant kunnen zijn omdat mogelijk sprake is van een verhoogde expositie. In het landelijke Pienter-project zijn vragen over tuinieren en spelen in de zandbak in de vragenlijst opgenomen. De hypothese dat grondcontact voor het risico op een *Toxocara* infectie van belang is, kan hiermee mogelijk worden onderzocht.

In het pilot-onderzoek werd onder mannen een hogere seroprevalentie gevonden dan onder vrouwen (23,8% t.o.v. 15,5%). Dit zou mogelijk verband kunnen houden met frequenter of intensiever contact met grond of modder bijvoorbeeld via de vacht van de hond (wilder spelen met de hond) of tuinieren. Hierdoor zouden mannen een hogere risico kunnen lopen op een *Toxocara* infectie. Een infectie ten gevolge van direct contact met ontlasting van een hond is onwaarschijnlijk, aangezien eieren uit de ontlasting pas na ongeveer vier weken infectieus zijn.^{55,62}

In de pilot voor het Pienter-project was in Amerongen het percentage seropositieven aanzienlijk hoger (31,8%) dan in de andere steden (15%). De urbanisatiegraad van Amerongen (B1) is lager dan in Woudenberg, Zeist en Utrecht (respectievelijk B3, C3 en C5). In het peilstationonderzoek zijn op grond van urbanisatiegraad geen belangrijke verschillen in het voorkomen van antistoffen tegen *Toxocara* vastgesteld³⁷. Pereira vond echter een hogere prevalentie van *Toxocara* antistoffen bij kinderen die op het platteland woonden ten opzichte van kinderen die in stedelijk gebied woonden⁶³.

T. spiralis

Bij 2 van de 795 personen werden antistoffen tegen *T. spiralis* gevonden. Dit bleken echter in beide gevallen IgM-antistoffen te zijn; er werden geen IgG-antistoffen aangetoond. In peilstationonderzoek in 1980 werd eveneens bij een aantal personen IgM-antistoffen aangetoond³⁷. De betekenis van het vinden van IgM antistoffen is niet duidelijk. Mogelijk duiden IgM-antistoffen op een lage infectiedosis *T.spiralis*³⁷.

Hepatitis A

De seroprevalentie voor hepatitis A antistoffen bedroeg circa 28%. Het percentage personen met antistoffen nam toe van 0% bij nuljarigen tot circa 60-80% voor personen van 55-79 jaar. In deze seroprevalenties is de daling van de incidentie van hepatitis A infecties die begon na de Tweede Wereldoorlog door verbetering van hygiene terug te vinden.⁶⁴ De resultaten komen overeen met de seroprevalentie van antistoffen tegen hepatitis A onder bloeddonoren. Hierbij werd gerapporteerd dat personen in de tienerleeftijd voor minder dan 5%, 50% van de personen van 40 jaar en 80% vanaf de leeftijd van 55 jaar antistoffen tegen hepatitis A bezaten.⁶⁵ Personen zonder hepatitis A antistoffen lopen bij verblijf in tropische gebieden een risico om met hepatitis A besmet te raken.

De prevalentie van hepatitis A antistoffen bleek voor personen die niet in Nederland zijn geboren hoger te zijn dan voor personen die in Nederland waren geboren (52,9% versus 26,0%). Dit houdt waarschijnlijk verband met een hogere infectiedruk in het land van herkomst; in ontwikkelingslanden komt hepatitis A veel voor⁶⁶.

Er werden geen verschillen gevonden tussen mannen en vrouwen^{39,38}. Voor personen die hun gezondheid minder dan goed vonden was de seroprevalentie van hepatitis A antistoffen hoger dan voor personen met een goede ervaren gezondheid. Dit verschil wordt mogelijk veroorzaakt door relatie tussen immuniteit en factoren die zowel samenhangen met immuniteit als ervaren gezondheid. Voorbeeld hiervan is sociaal economische status. In dit onderzoek was een lage sociaal economische status gerelateerd aan een hogere seroprevalentie voor hepatitis A antistoffen. Tussen ervaren gezondheid en sociaal economisch status bestaat een positieve associatie. Aangezien de omvang van de pilot beperkt was, zijn geen analyses uitgevoerd waarbij hiervoor is gecorrigeerd.

9. BEPERKINGEN VAN HET PILOT-ONDERZOEK VOOR HET PIENTER-PROJECT

Het pilot-onderzoek had een tweeledig doel: ten eerste de beoordeling van de haalbaarheid van de opzet en het ontwerp van een in de praktijk getoetst protocol voor de uiteindelijke landelijke gegevensverzameling, ten tweede de toetsing van de mogelijkheid om met de gekozen opzet een representatieve dataset te verkrijgen¹. Aangezien de pilot uitgevoerd is in vier gemeenten uit de provincie Utrecht, zijn de resultaten niet landelijk representatief.

De seroprevalenties die in de pilot zijn gevonden voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest en de seroprevalentie van antistoffen tegen *Toxoplasma*, *Toxocara*, *T. spiralis* en hepatitis kunnen derhalve niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar populatiepercentages voor Nederland. Uit het non-respons onderzoek is tevens gebleken dat de respons onder allochtonen laag was. Daarnaast deden personen die een geloof aanhangen waarbij vaccinaties worden geweigerd minder frequent mee als zij niet waren ingeënt².

Door de beperkte omvang van dit onderzoek was het niet mogelijk voor subgroepen, zoals leeftijd, geloof en geboorteland, niet mogelijk betrouwbare uitspraken te doen over seroprevalenties. Er zijn bovendien geen analyses uitgevoerd waarbij gecorrigeerd werd voor confounders.

Eind 1995 zal het landelijk onderzoek van start gaan, waarbij in vijf geografische regio's uit totaal 40 gemeenten een naar leeftijd gestratificeerde steekproef wordt getrokken van 380 personen. In totaal zullen 15.600 personen worden uitgenodigd. Zoals reeds in hoofdstuk 1 is besproken, zullen de verzamelde sera voor verschillende doeleinden worden gebruikt. De evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma door onderzoek naar de immuniteit van ziekten waartegen wordt gevaccineerd heeft prioriteit. Echter de serumbank zal tevens worden gebruikt voor onderzoek naar andere infectie ziekten. Het is derhalve van belang een representatieve steekproef uit de bevolking te nemen waarbij onder andere alle leeftijdsgroepen, sociaal-economische klassen en geografische gebieden zijn gerepresenteerd.⁶⁷

Behoudens enkele aanpassingen heeft het landelijke onderzoek een overeenkomstige opzet als het pilot-onderzoek. Het onderzoek zal in samenwerking met ruim 30 GGD'en worden uitgevoerd. Er zijn maatregelen genomen om de respons met name onder allochtonen te verhogen¹. Evenals in het pilot onderzoek maakt non-respons onderzoek deel uit van de studie, zodat de resultaten gebaseerd zijn op een goed gedefinieerde populatie^{2,6}. Door telefonische benadering voor het spreekuur van bloedafname wordt bovendien getracht door middel van goede informatie de respons positief te beïnvloeden. Naast het landelijke onderzoek zal onderzoek worden uitgevoerd in acht gemeenten met de laagste vaccinatiegraad, om te trachten inzicht te krijgen in de immunestatus van ongevaccineerden.

LITERATUUR

- ¹ Conyn-van Spaendonck MAE, Eijndhoven MJA van, Kessel RPM van, Melker HE de, Meijer JG, Suijkerbuijk AWM, Zwan van der CW. Pilot-onderzoek voor het Pienter-project: Logistieke evaluatie (evaluatie-rapportage deel I). RIVM rapportnummer 213675001, 1995.
- ² Geubbels ELPE, Wit MAS de, Melker HE de, Suijkerbuijk AWM, Conyn-van Spaendonck MAE. Pilot-onderzoek voor het Pienter-project: Non-respons-onderzoek (evaluatie-rapportage deel II). RIVM rapportnummer 213675002, 1995.
- ³ Melker HE de, Suijkerbuijk AWM, Heisterkamp SH, Conyn-van Spaendonck MAE. Pilot-onderzoek voor het Pienter-project: Vragenlijstevaluatie (evaluatie-rapportage deel III). RIVM rapportnummer 213675003, 1995.
- ⁴ Conyn-van Spaendonck MAE, Melker HE de, Suijkerbuijk AWM, Sprenger MJW. Het PIENTER-project: serumverzameling t.b.v. volksgezondheidsonderzoek. Infectieziekten-bulletin 1995;7:145-7.
- ⁵ Suijkerbuijk AWM, Melker HE de, Eijndhoven MJA, Kessel RPM van, Meijer JG, Conyn-van Spaendonck MAE. Organisatie van de pilot-studie van het PIENTER-project. Infectieziekten-bulletin 1995;7:148-50.
- ⁶ Wit MAS de, Melker HE de, Geubbels ELPE, Suijkerbuijk AWM, Heisterkamp SH, Conyn-van Spaendonck MAE. Non-respons in het PIENTER-project. Infectieziekten-bulletin 1995;7:150-6.
- ⁷ Melker HE de, Suijkerbuijk AWM, Conyn-van Spaendonck MAE. Validiteit van zelfgerapporteerde vaccinatiestatus. Infectieziekten-bulletin 1995;7:156-61.
- ⁸ Burgemeijer R, Bolscher N. Vaccinaties bij kinderen. Uitvoering en achtergronden van het Rijksvaccinatieprogramma en andere vaccinaties bij kinderen. Van Gorcum, Assen. Nederland, 1993.
- ⁹ Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE, Plantinga AD. Plan voor evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma; Een discussienota RIVM 1994.
- ¹⁰ Bijkerk H, Bilkert-Mooiman MAJ, Houtters HJ. De inentingstoestand bij aangegeven patiënten met mazelen tijdens de epidemie 1987/1988. Ned Tijdsch Geneesk. 1989;133(1):29-32.
- ¹¹ Rümke HC. Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Ned Tijdsch Geneesk. 1989 ;133(17):866-868.
- ¹² Wijngaarden JK van, Loon AM van, Kerkhof H van den. De huidige poliobesmettingen in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 2120-2.

- ¹³ Conyn-van Spaendonck MAE, Oostvogel PM, Loon AM van, Wijngaarden JK van, Kromhout D. Circulation of poliovirus during the poliomyelitis outbreak in the Netherlands in 1992/1993. (accepted for publication in Am J Epid).
- ¹⁴ Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson W, Williams WW, Kleger B, Kimber RG, Tavis D. High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 573-8.
- ¹⁵ Nokes DJ, Wright J, Morgan-Capner P, Anderson RM. Serological study of the epidemiology of mumps virus infection in north-west England *Epidemiol. Infect.* 1990;105:175-195.
- ¹⁶ Grenfell BT, Anderson RM. The estimation of age-related rates of infection from case notifications and serological data. *J Hyg Camb.* 1985;95:419-36.
- ¹⁷ Galazka A. Rubella in Europe. Expanded programme on Immunization, WHO Geneva Switzerland. *Epidemiol. Infect.* 1991;107(1):43-54.
- ¹⁸ Conyn-van Spaendonck MAE, Hannik CHA, Bijkerk H et al. Immuunstatus in 1980 van de Nederlandse bevolking vanaf 10 jaar tegen poliomyelitis, rubella en morbilli; een serologisch onderzoek. *Ned Tijdsch Geneesk.* 1984;128(40):1884-1887.
- ¹⁹ Roord JJ, Geelen SPM, Heymans HSA, Flier A. Infecties op de kinderleeftijd. In: Furth van R, Geus de A, Hoepelman AIM, Meer van der JWM, Verhoef J. (red). *Leerboek infectieziekten*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum bv, 1992:380-403.
- ²⁰ Rümke HC, Plantinga AD, Conyn-van Spaendonck MAE. Vaccinatie tegen bof succesvol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1993;137:2109-10.
- ²¹ Hirasig RA, Schaapsveld K. Vaccinatie tegen bof succesvol. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1498-1500.
- ²² Markowitz LE, Preblud SE, Fine PEM et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:101-110.
- ²³ Zwan CW van der, Plantinga AD, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Mazelen vaccinatie in Nederland; epidemiologie en de invloed van vaccinatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2390-95.

- ²⁴ Van der Veer M, Van Noorle Jansen LM, Nagel J, Van Steenis G, Plantinga AD, Rümke HC. Antistofpatronen in een doorsnede van Nederlandse bevolking. Onderzoek peilstations in 1980 en 1985. RIVM rapportnr. 927901007, 1993.
- ²⁵ Novotny T, Jennings CE, Doran M, March CR, Hopkins RS, Wassilak SG et al. Measles outbreak in religious groups exempt from immunizations laws. *Public Health Rep* 1988;103:49-54.
- ²⁶ Ehrengut W. Measles encephalitis: age disposition and vaccination. *Arch Ges Virusforsch* 1965;16:311-4.
- ²⁷ Miller C. Frequency of complications of measles, 1963. *BMJ* 1964;ii;75-8.
- ²⁸ Druuten JAM van, Boo Th de, Doesburg WH, Peer P, Reintjes AGM, Bos JM, Plantinga AD, Ruitenbergh EJ, Veen J van der. Rubella vaccinatie, effecten op lange termijn van alternatieve strategie. *T Soc Gezondheidsz.* 1986;64:210-218.
- ²⁹ Nagel J, Graaf S de, Schijf-Evers D. Onderzoek naar de immuunstatus t.a.v. kinkhoest bij 1-12 jaar oude kinderen. RIVM-rapport nr. 448303001, 1985.
- ³⁰ Melker HE de, Conyn-van Spaendonck MAE, Rümke HC, Sprenger MJW, Schellekens JPF. Kinkhoest in Nederland, 1989-1994. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 1280-86.
- ³¹ Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines [review]. *Rev Infect Dis* 1987;9:866-83.
- ³² Melker HE de, Schellekens JFP, Boshuis HGL, Conyn-van Spaendonck MAE. Kinkhoest surveillance 1989-1993: de mogelijke rol van serodiagnostiek. RIVM-rapport nr. 128507001, 1994.
- ³³ Sluiters JF. Infecties met rondwormen. In: Mouton RP, Michel MF, Kaay van der HJ (red.). *Medische microbiologie. Leerboek voor bacteriologie, mycologie en parasitologie.* Utrecht-Antwerpen: Bohn, Scheltema en Holkema bv, 1992: 520-539.
- ³⁴ Walker J, Nokes DJ, Jennings R. Longitudinal study of toxoplasma seroprevalence in South Yorkshire. *Epidemiol. Infect.* 1992;108:99-106.
- ³⁵ Knapen F, Conyn-van Spaendonck MAE. Toxoplasmose. In: Furth van R, Geus de A, Hoepelman AIM, Meer van der JWM, Verhoef J (red). *Leerboek infectieziekten, Houten: Bohm Stafleu Van Loghum bv, 1992:494-499.*
- ³⁶ Conyn-van Spaendonck MAE. Prevention of congenital toxoplasmosis in the Netherlands. Thesis; Rotterdam 1991.

- ³⁷ Conyn-van Spaendonck MAE, Knapen van F, Noorle Jansen LM, Leusden van J. Onderzoek naar het voorkomen van antistoffen ten opzichte van *Toxoplasma gondii*, *Toxocara* sp. en *Trichinella spiralis* in 1980 (peilstations). RIVM rapport nr. 927901004; Bilthoven 1989.
- ³⁸ Hadler SC, Margolis HS. Viral hepatitis. In: Evans AS (red). *Viral Infections of Humans; Epidemiology and control*. New York: Plenum medical book company, 1989; 352-361.
- ³⁹ Maguire H, Heptonstall J, Begg NT. The epidemiology and control of hepatitis A. *CDR* 1992; 2(1):R114-7.
- ⁴⁰ Sleggs JH, Murray R. Decline in hepatitis attack rate over two decades and effectiveness of immunoglobuline prophylaxis. *Tropical doctor* 1986;16:54-6.
- ⁴¹ André FE, D'Hondt ED, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992;1(1):S16-8.
- ⁴² Steffen R. Risk of hepatitis A in travellers. *Vaccine* 1992;1:S59-62.
- ⁴³ Studer S, Joller-Jemelka HI, Steffen R, Grob PJ. Prevalence of hepatitis A antibodies in Swiss travellers. *Eur J Epidemiol* 1993;9:5-4.
- ⁴⁴ Mele A, Sagliocca L, Palumbo F, Stazi MA, Rosmini F, Ferrigno L, Corona R, Osborn J, Gill ON, Pasquini P. Travel-associated hepatitis A: effect of place of residence and country visited. *J Public Health Med* 1991;13:256-9.
- ⁴⁵ Desmyter J, Wilterdink JB. Hepatitisvirussen. In: Wilterdink JB (red). *Medische virologie*. Houten: Stafleu Van Loghum bv, 1992:254-61.
- ⁴⁶ Berbers GAM, Marzec AHJO, Bastmeijer M, Gageldonk PGM, Plantinga AD. Blocking Elisa for detection of mumps virus antibodies in human sera. *J. Virol. Methods* 1993;42:155-168.
- ⁴⁷ Harlow E, Lane E. *Antibodies, a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory USA 1988.
- ⁴⁸ Harmsen T, Jongerius MC, Zwan CW van der, Plantinga AD, Kraaijeveld CA, Berbers GAM. Comparison of a neutralization enzyme immunoassay and an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for evaluation of immune status of children vaccinated for mumps. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2139-44.
- ⁴⁹ Ruitenbergh EJ, Knapen F van. The enzyme-linked immunosorbent assay and its application to parasitic infections. *J Inf Dis* 1977; 136: S267-73.

- ⁵⁰ Knapen F van, Leusden J van, Polderman AM, Franchimont JH. Visceral Larva Migrans: examinations by means of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay of Human sera for antibodies to excretory-secretory antigens of the second-stage larvae of *Toxocara canis*. *Z Parasitenkd* 1983; 69: 113-8.
- ⁵¹ Knapen F van, Franchimont JH, Verdonk AR, Stumpf, Undeutsch K. Detection of specific immunoglobulins (IgG, IgM, IgA, IgE) and total IgE levels in human trichinosis by means of the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 973-6.
- ⁵² EPI-info 5.01b. USD, Inc., Stone Mountain, Georgia, 1990.
- ⁵³ SAS Institute, Inc. Statistical Analysis System. Cary, NC: SAS Institute, 1989.
- ⁵⁴ Kirkwood BR. Essentials of medical statistics. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1988.
- ⁵⁵ Buijs J. *Toxocara* infection and airway function an experimental and epidemiological study. Thesis; Utrecht 1993.
- ⁵⁶ Buiker M, Schout C. Antistoffen tegen rode hond bij zwangeren uit verschillende etnische groepen in Amsterdam, 1985-1986- een onderzoek in zes verloskundigenpraktijken. Amsterdam: GG&GD Afdeling Infectieziekten en Stafbureau Epidemiologie en Documentatie, 1987
- ⁵⁷ Zwan van der CW, Kik D, Berbers GAM, Plantinga AD, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Onderzoek naar de immunusstatus ten opzichte van bof, mazelen, rubella, poliomyelitis, difterie en tetanus bij immigranten in 's-Hertogenbosch van maart 1990 tot maar 1992. RIVM-rapport nr. 213676002, 1995.
- ⁵⁸ Nagel J, Poot-Scholten, Conyn-van Spaendonck MAE, Noorle Jansen van LM, Hannik ChA, Ruitenberg EJ. Onderzoek naar de immunisatie ten opzichte van kinkhoest met behulp van ELISA in 1980 (peilstations). RIVM rapportnummer 927901005, 1983.
- ⁵⁹ Nagel J, Graaf S de, Schijf-Evers D. Onderzoek naar de immunusstatus t.a.v. kinkhoest bij 1-12 jaar oude kinderen. RIVM rapportnummer 448303001, 1985.
- ⁶⁰ Knapen van F, Kremers AFT, Franchimont JH, Narucka U. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in cattle and swine in the Netherlands: towards an integrated control of livestock production. *Veterinary Quarterly* 1995; 17: 87-91.
- ⁶¹ Whorley G, Green JA, Frothingham TE, Sturners RA, Walls KW, Pakalnis VA, Ellis GS. *Toxocara canis* infection: Clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarten children. *J Inf Dis* 1984; 49,591-7.

- ⁶² Glickman LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Revue* 1981;3:230-250.
- ⁶³ Pereira LH, Staudt M, Tanner CE, Embil JA. Exposure to *Toxoplasma gondii* and cat ownership in Nova Scotia. *Pediatrics* 1992;89:1169-1172.
- ⁶⁴ Leentvaar-Kuijpers A. Wie komt in Nederland in aanmerking voor immunisatie met een geïnactiveerd hepatitis A-vaccin? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 941-2.
- ⁶⁵ Zaaijer HI, Leentvaar-Kuijpers A, Rotman H, Lelie PN. Hepatitis A antibody titres after infection and immunization: Implications for passive and active immunization. *J Med Virol* 1993; 4: 22-7.
- ⁶⁶ Wilson ME. *A World Guide to Infections*. Oxford: Oxford university press, 1991:211.
- ⁶⁷ Evans A. *Serological Surveys The role of the WHO Reference Serum Banks*. Wld Hlth Org. tech. Rep. Serie.

BIJLAGE I: TABELLEN

Tabel 1. Beschikbare sera voor serologische bepalingen.

	Bof	Mazelen	Rubella	Kinkhoest	Toxoplasma	Toxocara	T. spiralis	Hepatitis A
Totaal	831	831	831	831	831	831	831	831
Niet uitgenodigd	4	4	4	4	4	4	4	4
Interne controles	11	11	11	11	11	11	11	11
Onvoldoende serum	2	-	2	16	21	23	21	18
Beschikbare sera	814	816	814	800	795	793	795	798

Tabel 2A. Leeftijd-specifieke seroprevalentie voor bof voor deelnemers aan de pilot-studie voor het PIENTER- project

leeftijds- groepen (jaren)	BOF		
	aantal seronegatief/ aantal onderzocht	seronegatief (%) *	(95 %) CI
0	20/32	55,4	42,6 - 68,0
1-4	6/32	13,8	0,0 - 31,7
5-9	3/66	3,9	1,1 - 6,7
10-14	0/57	0,0	0,0
15-19	2/43	2,6	0,0 - 7,5
20-24	0/41	0,0	0,0
25-29	1/36	2,3	0,0 - 6,6
30-34	0/44	0,0	0,0
35-39	0/50	0,0	0,0
40-44	0/54	0,0	0,0
45-49	1/46	2,8	0,0 - 8,6
50-54	0/49	0,0	0,0
55-59	0/52	0,0	0,0
60-64	0/54	0,0	0,0
65-69	1/66	1,6	0,0 - 4,9
70-74	0/39	0,0	0,0
75-79	2/52	3,4	0,0 - 7,7
total	36/814	2,4	0,8 - 4,0

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 2B. Leeftijd-specifieke seroprevalentie voor mazelen voor de deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijdsgroepen (jaren)	MAZELEN		
	aantal seronegatief/ aantal onderzocht	seronegatief (%) *	(95 %) CI
0	19/33	55,1	39,0- 71,2
1-4	2/32	3,8	0,0 - 11,1
5-9	3/66	4,0	1,1 - 6,9
10-14	1/57	1,3	0,0 - 3,7
15-19	0/43	0,0	0,0
20-24	2/41	4,2	0,0 - 10,7
25-29	0/36	0,0	0,0
30-34	1/44	1,5	0,0 - 4,2
35-39	0/50	0,0	0,0
40-44	0/54	0,0	0,0
45-49	0/46	0,0	0,0
50-54	0/49	0,0	0,0
55-59	0/52	0,0	0,0
60-64	0/54	0,0	0,0
65-69	0/66	0,0	0,0
70-74	0/40	0,0	0,0
75-79	0/52	0,0	0,0
total	28/816	1,8	0,7 - 2,9

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 2C. Leeftijd-specifieke seroprevalentie voor rubella voor de deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

leeftijds- groepen (jaren)	RUBELLA		
	aantal seronegatief/ aantal onderzocht	seronegatief (%) *	(95 %) CI
0	22/32	69,7	56,2 - 83,2
1-4	3/32	6,3	0,0 - 13,8
5-9	4/66	5,4	0,0 - 12,5
10-14	0/57	0,0	0,0
15-19	1/43	1,9	0,0 - 5,4
20-24	0/41	0,0	0,0
25-29	2/36	4,5	0 - 12,9
30-34	0/44	0,0	0,0
35-39	0/50	0,0	0,0
40-44	0/54	0,0	0,0
45-49	0/46	0,0	0,0
50-54	1/49	1,6	0,0 - 4,5
55-59	1/52	1,6	0,0 - 4,5
60-64	0/54	0,0	0,0
65-69	0/66	0,0	0,0
70-74	1/39	2,5	0,0 - 7,2
75-79	1/52	1,5	0,0 - 4,2
total	36/814	2,4	1,0 - 3,8

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 3A. Leeftijdsspecifieke seroprevalentie voor IgA-antistoffen kinkhoest ≥ 5 E/ml voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijds- groepen (jaren)	KINKHOEST IgA ≥ 5 E/ml		
	aantal ≥ 5 E/ml/ aantal onderzocht	IgA ≥ 5 E/ml (%)*	(95 %) CI
0	0/22	0	0 - 0
1-4	4/32	14,1	0 - 36,4
5-9	13/66	23,3	7,4 - 39,2
10-14	18/57	30,4	16,5 - 44,3
15-19	15/43	39,8	16,3 - 63,3
20-24	27/41	65,8	52,5 - 79,1
25-29	20/35	58,9	38,7 - 79,1
30-34	29/44	71,1	51,3 - 90,9
35-39	34/50	70	55,7 - 84,3
40-44	40/54	76,6	65,4 - 87,8
45-49	39/46	85,3	70,4 - 100
50-54	36/48	75,6	64,8 - 86,4
55-59	43/52	83,1	71,1 - 95,1
60-64	34/53	64,8	54,2 - 75,4
65-69	49/66	74,4	59,1 - 89,7
70-74	33/38	85	72,5- 97,5
75-79	41/52	80,2	64,9 - 95,5
total	475/799	61,3	55,6 - 67,0

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 3B. Leeftijdsspecifieke seroprevalentie voor IgA-antistoffen kinkhoest ≥ 10 E/ml voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijdsgroepen (jaren)	KINKHOEST IgA ≥ 10 E/ml		
	aantal ≥ 10 E/ml/ aantal onderzocht	IgA ≥ 10 E/ml (%)*	(95 %) CI
0	0/22	0	0 - 0
1-4	2/32	3,8	0 - 11,1
5-9	10/66	17,8	5,5 - 30,1
10-14	9/57	15,2	7,2 - 23,2
15-19	8/43	14,4	2,2 - 26,6
20-24	13/41	31,3	21,9 - 40,7
25-29	10/35	30,5	8,9 - 52,1
30-34	15/44	37,7	15,7 - 59,7
35-39	18/50	38,9	16,3 - 61,4
40-44	19/54	35,4	17,6 - 53,2
45-49	25/46	55,6	38,0 - 73,2
50-54	15/48	31,1	20,3 - 41,9
55-59	25/52	49,7	34,0 - 65,4
60-64	22/53	43,1	28,2 - 58,0
65-69	26/66	40,1	30,3 - 49,9
70-74	22/38	58,9	40,7 - 77,1
75-79	25/52	47,4	35,4 - 59,4
total	264/799	33,2	27,7 - 38,7

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 3C. Leeftijdsspecifieke seroprevalentie voor IgA-antistoffen kinkhoest ≥ 15 E/ml voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijdsgroepen (jaren)	KINKHOEST IgA ≥ 15 E/ml		
	aantal ≥ 5 E/ml/ aantal onderzocht	IgA ≥ 15 E/ml (%)*	(95 %) CI
0	0/22	0	0 - 0
1-4	0/32	0	0 - 0
5-9	6/66	10,8	1,2 - 20,4
10-14	3/57	3,8	0 - 8,3
15-19	3/43	6,6	0 - 14,4
20-24	6/41	13,3	2,7 - 23,9
25-29	5/35	15,9	0 - 38,6
30-34	6/44	12,6	0 - 39,8
35-39	9/50	20,8	0 - 41,8
40-44	12/54	21,3	9,1 - 33,5
45-49	12/46	26,6	7,6 - 45,6
50-54	8/48	16,9	6,1 - 27,7
55-59	14/52	26,8	17,2 - 36,4
60-64	14/53	23,9	12,9 - 34,9
65-69	15/66	19,8	6,7 - 32,9
70-74	17/38	47,2	29,8 - 64,6
75-79	19/52	34,6	19,1 - 50,1
total	149/799	17,1	12,2 - 22,0

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 4A. Leeftijdsspecifieke seroprevalentie voor IgG-antistoffen kinkhoest ≥ 5 E/ml voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijdsgroepen (jaren)	KINKHOEST IgG ≥ 5 E/ml		
	aantal ≥ 5 E/ml/ aantal onderzocht	IgG ≥ 5 E/ml (%)*	(95 %) CI
0	1/22	3,6	0 - 10,5
1-4	2/32	4,4	0 - 9,9
5-9	13/66	23,7	4,9 - 42,5
10-14	19/57	33,7	22,9 - 44,5
15-19	19/43	44	17,5 - 70,5
20-24	18/41	46,4	23,1 - 69,7
25-29	11/35	32,8	10,1 - 55,5
30-34	13/44	24,8	8,9 - 40,7
35-39	18/50	37,6	22,9 - 52,3
40-44	25/54	45,9	35,3 - 56,5
45-49	23/46	50,6	36,5 - 64,7
50-54	19/48	40,3	27,6 - 53,0
55-59	27/52	51,8	33,8 - 69,8
60-64	16/53	25,3	6,7 - 43,9
65-69	28/66	42,3	27,0 - 57,6
70-74	14/38	37,8	19,6 - 56,0
75-79	17/52	31,7	18,2 - 45,2
total	283/799	35,6	25,8 - 45,4

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 4B. Leeftijdsspecifieke seroprevalentie voor IgG-antistoffen kinkhoest ≥ 10 E/ml voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijds- groepen (jaren)	KINKHOEST IgG ≥ 10 E/ml		
	aantal ≥ 10 E/ml/ aantal onderzocht	IgG ≥ 10 E/ml (%)*	(95 %) CI
0	1/22	3,6	0 - 10,5
1-4	1/32	1,9	0 - 5,6
5-9	11/66	19,5	4,8 - 34,2
10-14	15/57	21,8	7,3 - 36,3
15-19	13/43	34,9	9,0 - 60,8
20-24	9/41	26,4	0,7 - 52,1
25-29	7/35	21,1	0 - 42,3
30-34	7/44	13,9	2,9 - 24,9
35-39	14/50	29,3	17,5 - 41,1
40-44	19/54	32,3	18,0 - 46,6
45-49	13/46	30,2	13,1 - 47,3
50-54	9/48	17	3,3 - 30,7
55-59	21/52	40,6	25,9 - 55,3
60-64	12/53	20,3	8,1 - 32,5
65-69	18/66	25,3	14,3 - 36,3
70-74	7/38	16,1	2,6 - 29,6
75-79	11/52	20,7	10,3 - 31,1
total	188/799	23,2	15,2 - 31,2

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 4C. Leeftijdspecifieke seroprevalentie voor IgG-antistoffen kinkhoest ≥ 15 E/ml voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

leeftijds- groepen (jaren)	KINKHOEST IgG ≥ 15 E/ml		
	aantal ≥ 5 E/ml/ aantal onderzocht	IgG ≥ 15 E/ml (%)*	(95 %) CI
0	1/22	3,6	0- 10,5
1-4	1/32	1,9	0 - 5,6
5-9	6/66	11,3	0 - 22,7
10-14	11/57	15,8	3,8 - 27,8
15-19	11/43	20,4	5,3 - 35,5
20-24	7/41	21,8	0,0- 47,7
25-29	5/35	14,8	2,1 - 27,5
30-34	5/44	9,6	2,2 - 17,0
35-39	12/50	24,7	14,1 - 35,3
40-44	12/54	21,5	8,8 - 34,2
45-49	8/46	18,8	7,0 - 30,6
50-54	7/48	13,8	1,5 - 26,1
55-59	13/52	24,9	16,5 - 33,3
60-64	9/53	15,7	2,8 - 28,6
65-69	15/66	21,3	12,3 - 30,3
70-74	5/38	11,7	0 - 26,4
75-79	8/52	14,9	5,7 - 24,1
total	136/799	16,4	12,1 - 20,7

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 5A Seroprevalentie voor bof voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

Subgroep	BOF		
	aantal seronegatief/ aantal onderzocht	seronegatief (%)*	(95%) CI
Stad			
Utrecht	3/127	0,8	0,3 - 1,5
Zeist	12/196	4,0	1,6 - 6,3
Amerongen	9/221	1,4	0,6 - 2,2
Woudenberg	12/270	3,7	1,4 - 6,1
Geslacht			
man	22/342	3,7	1,6 - 5,8
vrouw	14/472	2,2	0,3 - 4,1
SES			
hoog	16/205	2,3	0,3 - 4,3
midden	13/201	2,2	0,0 - 4,4
laag	6/353	1,5	0,0 - 2,9
Religie			
geen risico	30/699	2,5	0,9 - 4,1
risico	3/97	3,1	0,5 - 5,6
antroposofisch	2/12	15,0	0,4 - 29,5
Ervaren gezondheid			
goed	31/644	2,6	1,0 - 4,3
slecht	5/163	1,7	0,7 - 2,7
Geboorte in NL			
ja	35/734	2,5	1,0 - 4,0
nee	1/48	0,8	0,0 - 1,6

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 5B. Seroprevalentie voor mazelen voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project.

MAZELEN			
Subgroep	aantal seronegatief/ aantal onderzocht	seronegatief (%)*	(95%) CI
Stad			
Utrecht	3/128	1,6	0,0 - 3,8
Zeist	5/196	0,9	0,1 - 1,6
Amerongen	9/221	1,6	0,5 - 2,6
Woudenberg	11/271	3,4	1,2 - 5,5
Geslacht			
man	20/344	3,4	1,7 - 5,1
vrouw	8/472	1,5	0,0 - 3,3
SES			
hoog	9/206	1,1	0,2 - 2,0
midden	15/202	2,5	0,6 - 5,0
laag	3/353	0,5	0,0 - 4,1
Religie			
geen risico	24/701	1,9	0,6 - 3,2
risico	2/97	0,9	0,0 - 1,8
antroposofisch	1/12	6,1	0,2 - 12,0
Ervaren gezondheid			
goed	22/646	1,6	0,7 - 2,4
slecht	6/163	2,9	1,5 - 4,4
Geboorte in NL			
ja	28/736	1,9	0,9 - 2,9
nee	0/48	0,0	0,0

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 5C. Seroprevalentie voor rubella voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

Subgroep	RUBELLA		
	aantal seronegatief/ aantal onderzocht	seronegatief (%)*	(95%) CI
Stad			
Utrecht	3/127	0,9	0,3 - 1,5
Zeist	7/196	1,4	0,3 - 2,5
Amerongen	12/221	2,9	1,1 - 4,8
Woudenberg	14/270	4,2	1,8 - 6,7
Geslacht			
man	24/342	3,7	1,0 - 6,4
vrouw	12/472	2,0	0,2 - 3,8
SES			
hoog	12/205	1,6	0,5 - 2,7
midden	16/201	2,5	0,0 - 5,9
laag	6/353	1,2	0,0 - 2,5
Religie			
geen risico	31/699	2,4	0,7 - 4,1
risico	5/97	7,0	2,2 - 11,7
antroposofisch	0/12	0,0	0,0
Ervaren gezondheid			
goed	28/644	2,1	0,9 - 3,3
slecht	8/163	3,2	1,5 - 4,9
Geboorte in NL			
ja	34/734	2,3	0,9 - 3,7
nee	2/48	3,6	0,8 - 6,5

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 6A. Seroprevalentie voor IgA-antistoffen kinkhoest ≥ 5 E/ml voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

KINKHOEST ≥ 5 E/ml IgA			
Subgroep	aantal ≥ 5 E/ml aantal onderzocht	aantal ≥ 5 E/ml (%)*	(95%) CI
Stad			
Utrecht	96/126	75,4	66,1 - 84,7
Zeist	115/192	61,8	55,0 - 68,6
Amerongen	115/216	54,2	47,8 - 60,6
Woudenberg	150/266	53,4	47,1 - 59,7
Geslacht			
man	200/336	59,7	54,6 - 64,8
vrouw	276/464	61,4	47,5 - 75,3
SES			
hoog	112/200	64,5	49,1 - 79,9
midden	109/197	64,1	52,4 - 75,8
laag	225/348	61,4	54,0 - 68,8
Religie			
geen risico	411/687	60,9	50,7 - 71,1
risico	55/95	66,1	22,2 - 100
antroposofisch	9/12	70,9	3,1 - 100
Ervaren gezondheid			
goed	351/631	60,9	51,3 - 70,5
slecht	121/162	64,5	44,7 - 84,3
Geboorte in NL			
ja	423/720	61,1	51,0 - 71,2
nee	33/48	66,2	22,5 - 100

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 6B. Seroprevalentie voor IgG-antistoffen kinkhoest ≥ 5 E/ml voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER-project

KINKHOEST ≥ 5 E/ml IgG			
Subgroep	aantal ≥ 5 E/ml aantal onderzocht	aantal ≥ 5 E/ml (%)*	(95%) CI
Stad			
Utrecht	43/126	31,4	21,4 - 41,4
Zeist	71/192	37,2	30,0 - 44,4
Amerongen	86/216	42,8	35,9 - 49,7
Woudenberg	83/266	31,0	25,1 - 36,9
Geslacht			
man	122/336	38,0	34,1 - 41,9
vrouw	161/464	34,3	24,0 - 44,6
SES			
hoog	77/200	43,4	36,3 - 50,5
midden	63/197	34,9	24,7 - 45,1
laag	126/348	34,0	26,0 - 42,0
Religie			
geen risico	244/687	35,7	31,1 - 40,3
risico	31/95	40,6	10,2 - 71,0
antroposofisch	7/12	53,3	2,2 - 100
Ervaren gezondheid			
goed	351/631	34,3	28,4 - 40,2
slecht	121/162	45,0	27,8 - 62,2
Geboorte in NL			
ja	252/720	35,6	30,1 - 41,1
nee	22/48	45,9	15,4 - 76,4

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 7. Leeftijd-specifieke seroprevalentie voor Toxoplasma voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

leeftijdsgroepen (jaren)	Toxoplasma gondii		
	aantal seropositief/aantal onderzocht	seropositief (%) [*]	(95 %) CI
0	1/15	3,6	0,0 - 10,4
1-4	0/31	0	0,0
5-9	6/66	9,5	0,0 - 19,0
10-14	5/57	7,3	1,0 - 13,6
15-19	4/43	7,3	1,8 - 12,8
20-24	9/41	20,7	7,6 - 33,8
25-29	7/35	22,0	3,6 - 40,4
30-34	21/44	45,9	25,4 - 66,4
35-39	24/50	47,8	33,7 - 61,9
40-44	34/54	62,1	49,7 - 74,5
45-49	27/46	59,7	39,5 - 79,9
50-54	38/49	77,4	68,6 - 86,2
55-59	40/52	77,0	66,7 - 87,3
60-64	41/54	71,4	55,0 - 87,8
65-69	53/66	79,1	67,6 - 90,6
70-74	29/39	72,4	51,7 - 93,1
75-79	45/52	87,4	77,8 - 97,0
totaal	384/795	42,6	40,0 - 45,2

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 8. Leeftijd-specifieke seroprevalentie voor Toxocara voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

leeftijds- groepen (jaren)	Toxocara		
	aantal seropositief/ aantal onderzocht	seropositief (%) [*]	(95%) CI
0	2/14	10,0	0,0 - 28,6
1-4	1/30	4,2	0,0 - 12,0
5-9	7/66	9,4	0,7 - 18,1
10-14	7/57	15,6	0,0 - 31,3
15-19	4/43	6,5	0,0 - 13,8
20-24	6/41	13,8	0,3 - 27,3
25-29	4/35	11,7	0,3 - 23,1
30-34	8/44	19,2	4,9 - 33,5
35-39	7/50	14,4	6,6 - 22,2
40-44	10/54	18,4	9,1 - 27,6
45-49	13/46	28,5	10,9 - 46,1
50-54	15/49	28,6	10,6 - 46,6
55-59	14/52	28,5	7,5 - 49,5
60-64	19/54	36,0	23,3 - 48,7
65-69	22/66	32,3	19,0 - 45,5
70-74	9/39	22,4	2,8 - 42,0
75-79	21/52	39,4	24,1 - 54,7
total	169/793	19,0	11,2 - 26,8

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 9. Leeftijd-specifieke seroprevalentie voor Hepatitis A voor deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

leeftijds- groepen (jaren)	Hepatitis A		
	aantal seropositief/ aantal onderzocht	seropositief (%) [*]	(95%) CI
0	0/18	0	0,0 - 0,0
1-4	0/32	0	0,0 - 0,0
5-9	1/66	2,8	0,0 - 9,7
10-14	1/57	1,3	0,0 - 3,7
15-19	3/43	6,6	0,0 - 14,4
20-24	1/41	2,1	0,0 - 8,2
25-29	2/36	5,8	0,0 - 16,0
30-34	5/44	11	0,0 - 23,7
35-39	7/49	15,9	0,2 - 31,6
40-44	18/54	34,2	19,5 - 48,9
45-49	18/46	38,7	24,0 - 53,4
50-54	29/49	62	47,5 - 76,5
55-59	39/52	75,5	64,5 - 86,5
60-64	35/54	64,3	52,7 - 75,9
65-69	50/65	75,9	64,7 - 87,1
70-74	32/39	82	65,3 - 98,7
75-79	38/52	71	50,6 - 91,4
total	279/797	27,3	23,6 - 31,0

* gewogen voor de naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 10. Seroprevalentie voor *Toxoplasma gondii* voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project,

Subgroep	Toxoplasma gondii		
	aantal seropositief/ aantal onderzocht	seropositief (%) [*]	(95%) CI
Stad			
Utrecht	62/125	42,9	33,0 - 52,8
Zeist	85/188	41,2	35,0 - 47,4
Amerongen	102/214	42,5	36,5 - 48,5
Woudenberg	135/268	43,7	38,6 - 48,9
Geslacht			
man	152/333	42,3	37,8 - 46,9
vrouw	232/462	41,9	41,2 - 42,7
SES			
hoog	71/195	47,2	37,3 - 50,1
midden	67/130	35,0	30,8 - 39,4
laag	208/349	43,7	39,4 - 54,6
Ervaren gezondheid			
goed	273/626	42,7	41,5 - 44,0
slecht	107/162	54,0	47,3 - 60,7
Geboorte in NL			
ja	336/715	42,0	39,8 - 44,3
nee	27/48	51,3	39,9 - 62,6

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 11. Seroprevalentie voor *Toxocara* voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project,

Subgroep	Toxocara		
	aantal seropositief/ aantal onderzocht	seropositief (%) [*]	(95%) CI
Stad			
Utrecht	21/125	16,3	8,2 - 24,3
Zeist	35/187	16,9	11,7 - 22,1
Amerongen	72/214	30,8	24,3 - 37,3
Woudenberg	41/267	12,1	8,1 - 16,2
Geslacht			
man	82/331	23,8	16,4 - 31,2
vrouw	87/462	15,5	7,3 - 23,8
SES			
hoog	35/194	16,0	10,9 - 24,2
midden	33/196	22,3	7,2 - 37,4
laag	81/349	17,5	10,8 - 24,1
Ervaren gezondheid			
goed	126/624	19,6	12,2 - 27,0
slecht	43/162	19,9	10,9 - 28,9
Geboorte in NL			
ja	144/713	17,9	10,3 - 25,5
nee	14/48	33,8	9,0 - 58,6

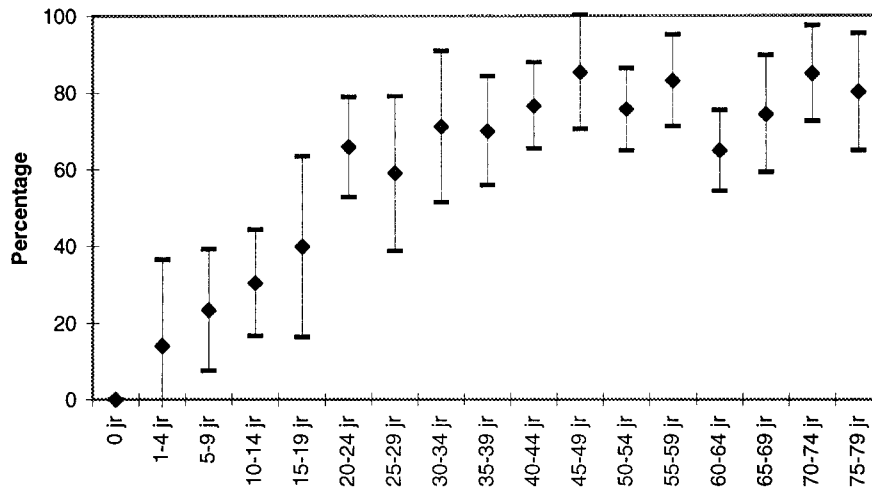
* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

Tabel 12. Seroprevalentie voor hepatitis A voor subgroepen van deelnemers aan de pilot voor het PIENTER- project

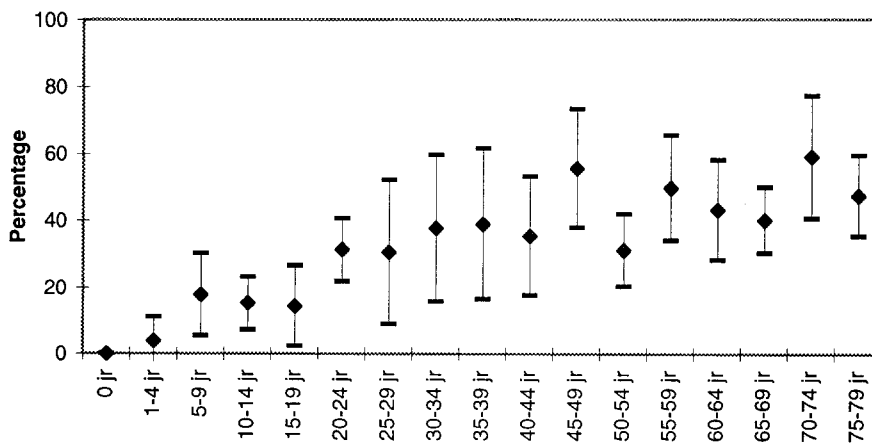
Subgroep	Hepatitis A		
	aantal seropositief/ aantal onderzocht	seropositief (%) [*]	(95%) CI
Stad			
Utrecht	50/125	28,1	21,5 - 34,7
Zeist	68/188	31,3	25,8 - 36,8
Amerongen	74/216	27,4	23,0 - 31,8
Woudenberg	88/269	22,5	18,5 - 26,5
Geslacht			
man	111/333	28,5	23,1 - 33,9
vrouw	169/465	27,0	23,2 - 30,8
SES			
hoog	40/194	19,7	16,4 - 23,0
midden	45/198	27,0	20,6 - 33,4
laag	155/351	30,8	23,3 - 38,3
Ervaren gezondheid			
goed	180/629	25,9	23,9 - 27,9
slecht	96/162	40,6	23,5 - 57,7
Geboorte in NL			
ja	237/719	26,0	22,8 - 29,2
nee	27/47	52,9	18,2 - 87,6

* gewogen voor naar leeftijd gestratificeerde steekproef-trekking, zie voetnoot op pagina 26

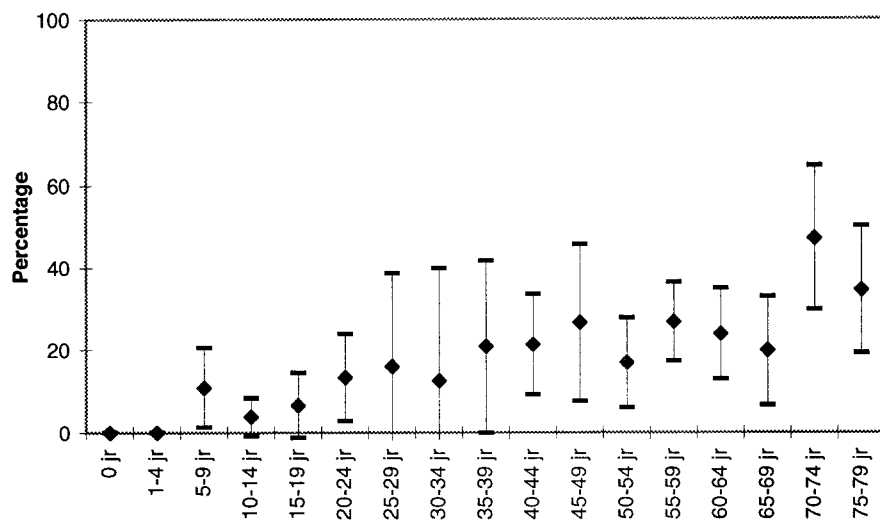
BIJLAGE II: FIGUREN



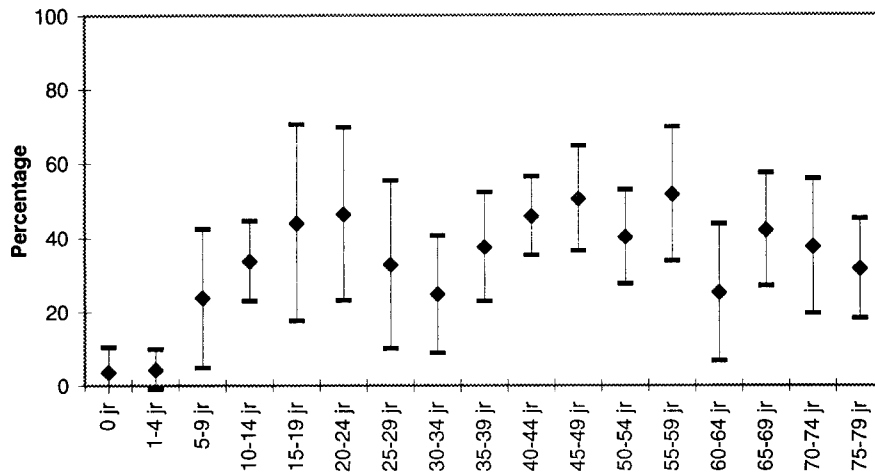
Figuur 1A, IgA-antistoffen tegen whole cell sonicaat van Bordetella pertussis van ≥ 5 E/ml (% en 95%-c.i.-interval)



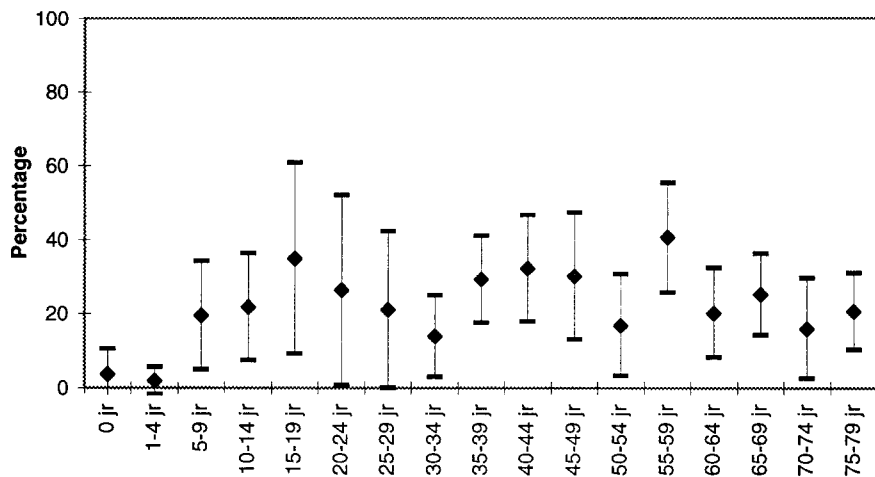
Figuur 1B. IgA-antistoffen tegen whole cell sonicaat van Bordetella pertussis van ≥ 10 E/ml (% en 95%-c.i.-interval)



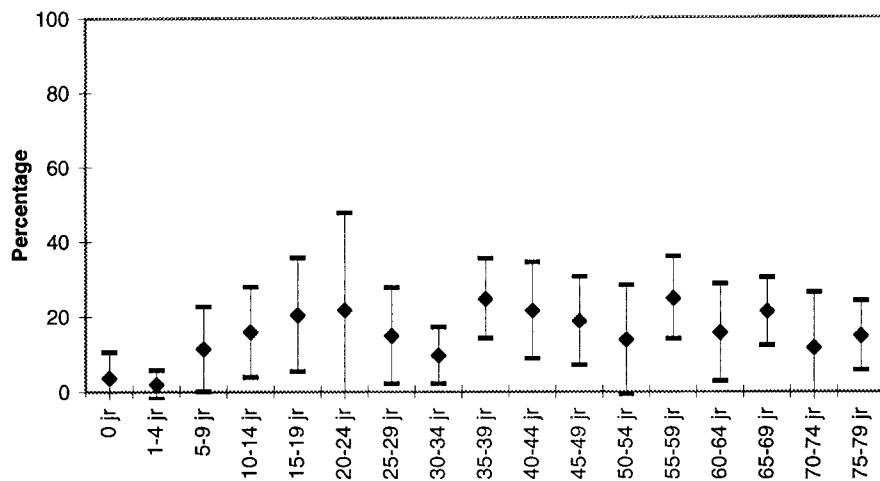
Figuur 1C. IgA-antistoffen tegen whole cell sonicaat van Bordetella pertussis van ≥ 15 E/ml (% en 95%-c.i.-interval)



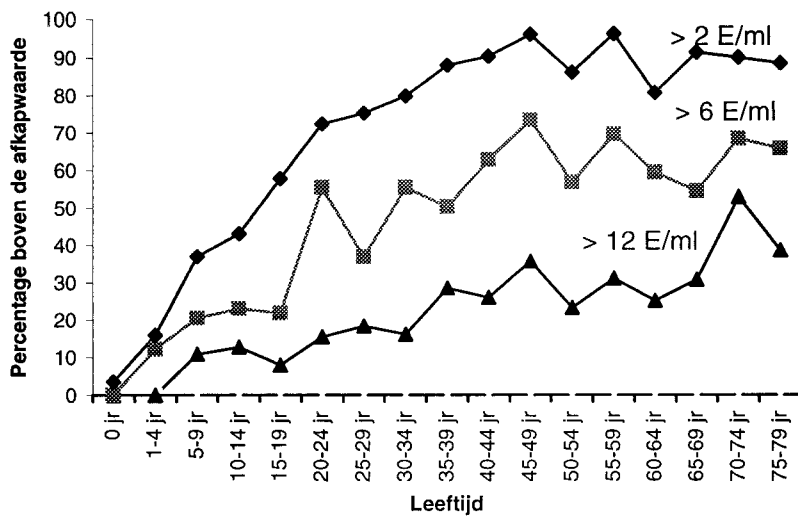
Figuur 2A. IgG-antistoffen tegen pertussis toxine van ≥ 5 E/ml (% en 95%-c.i.-interval)



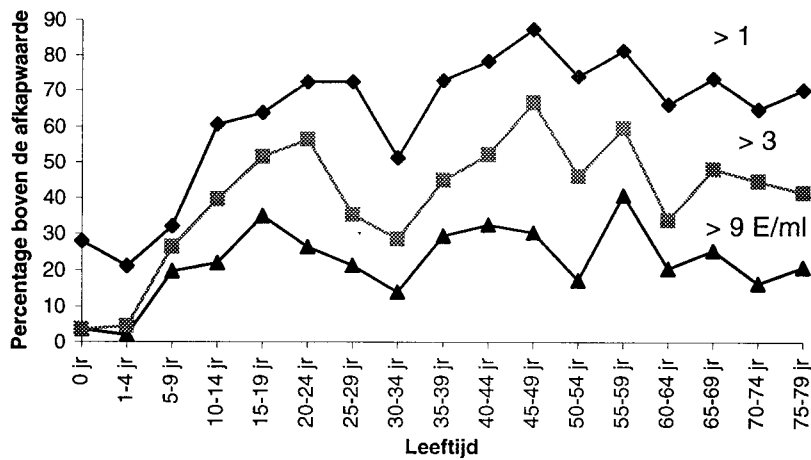
Figuur 2B. IgG-antistoffen tegen pertussis toxine van ≥ 10 E/ml (% en 95%-c.i.-interval)



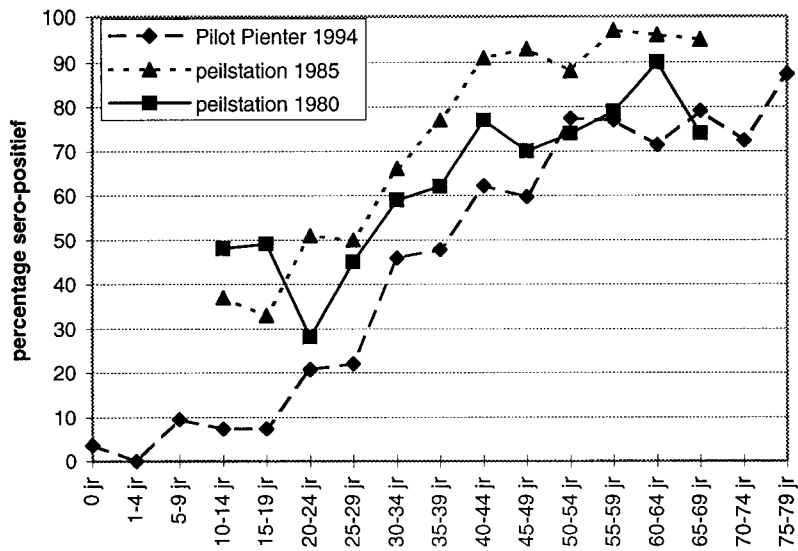
Figuur 2C. IgG-antistoffen tegen pertussis toxine van ≥ 15 E/ml (% en 95%-c.i.-interval)



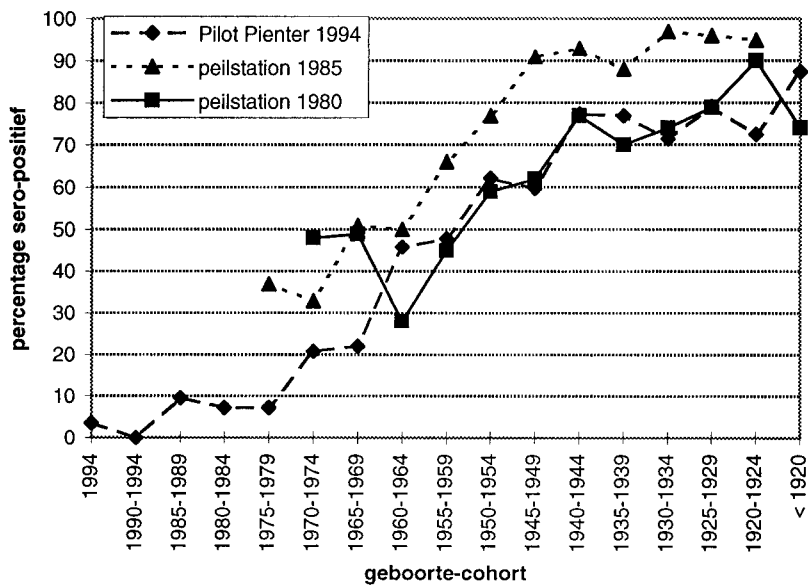
Figuur 3A. IgA-antistofverdeling tegen whole cell sonicaat van Bordetella pertussis (cut-off waarden 2, 6 en 12 E/ml)



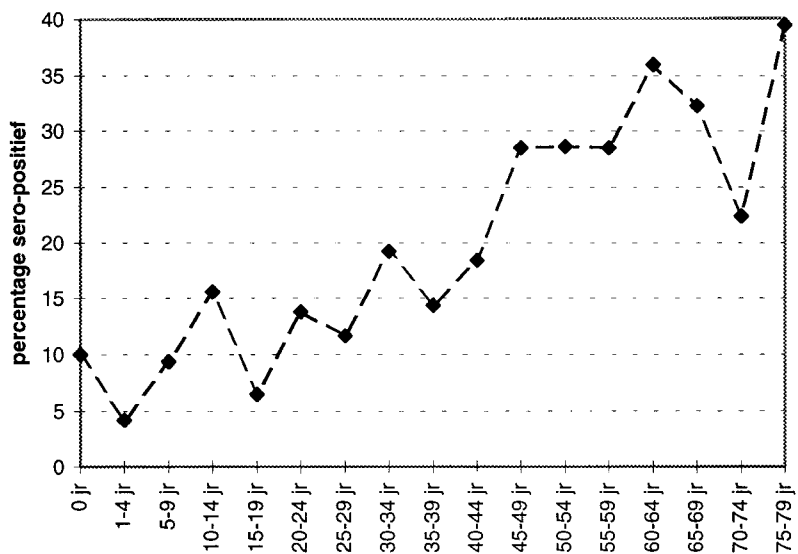
Figuur 3B. IgG-antistofverdeling tegen pertussis toxine (cut-off waarden 1, 3 en 9 E/ml)



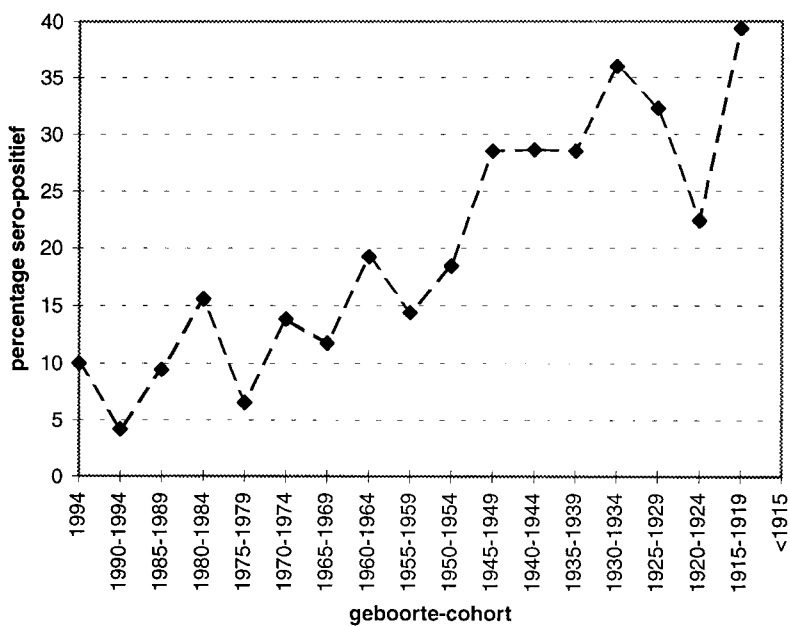
Figuur 4. Antistoffen tegen *Toxoplasma gondii* naar leeftijd



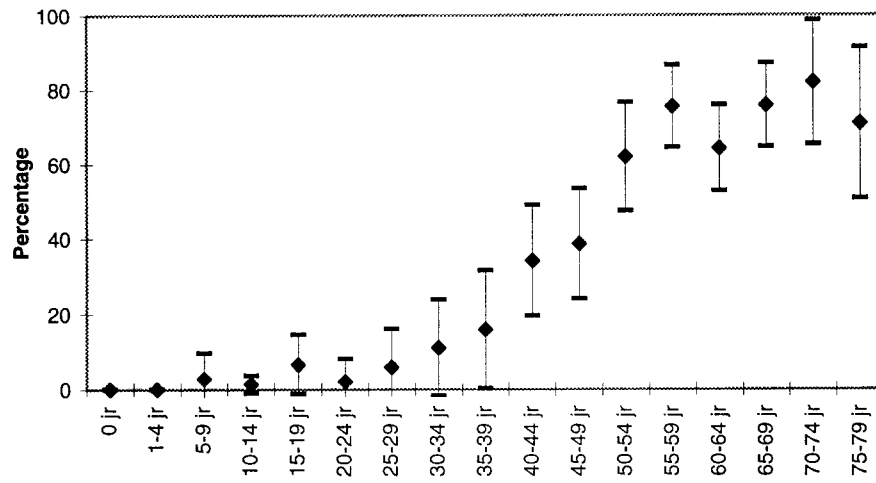
Figuur 5. Antistoffen tegen *Toxoplasma gondii* naar geboortecohort



Figuur 6A. Antistoffen tegen *Toxocara* naar leeftijd



Figuur 6B. Antistoffen tegen *Toxocara* naar geboorte-cohort



Figuur 7. Antistoffen tegen hepatitis A (% en 95%-c.i.-interval)