

RIVM rapport 213676 010

**De immuniteit van de Nederlandse populatie  
tegen bof; evaluatie van het Rijksvaccinatie-  
programma**

MTA Beaumont, S van den Hof, GAM Berbers,  
MAE Conyn-van Spaendonck

mei 1999

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport, in het kader van project 213676, Evaluatie Rijksvaccinatieprogramma.

## Abstract

Antibodies against mumps were measured in the Dutch general population and in municipalities with low vaccine coverage, where religious groups that refuse vaccination are clustered socially and geographically. The overall prevalence in the general population was high (95,2%, 95% confidence limits (CL) 94,5-95,7%); the seroprevalence (91,0%, 95%-CL 89,9-92,2%) and geometric mean titer (129 RU/ml, 95%-CL 122-136RU/ml) of age groups with vaccine induced immunity were significantly lower than those of age groups with naturally acquired immunity (97,5%, 95%-CL 96,8-98,1% and 180 RU/ml, 95%-CL 171-189 RU/ml respectively). The seroprevalence and GMT (97,5%, 95%-CL 88,8-100,0% and 147 RU/ml, 95%-CI 83-263 RU/ml) for 5-9 year old orthodox reformed participants suggest that wild mumps virus may still circulate in municipalities with low vaccine coverage; due to the lower seroprevalence of the 20-24 year olds (94,5%, 95%-CL 92,2-96,9%) compared to the 25-79 year olds (97,5%, 95%-CL 96,8-98,1%), the circulation in the general population seems to have decreased right after the introduction of mass vaccination.

## Voorwoord

De auteurs danken alle deelnemende GGD's en gemeenten, het Pienter-project team en P. van der Kraak en A. Schakelaar, die de serologische bepalingen uitvoerden, voor hun bijdragen aan de realisatie van het onderzoek.

## Afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMR	vaccin tegen Bof, Mazelen en Rubella
CL	Confidence Limits
D(K)TP	vaccin tegen Difterie, (Kinkhoest), Tetanus en Poliomyelitis
ELISA	Enzym Linked Immuno Sorbent Assay
ESEN	European Seroepidemiology Network
GMT	Geometric mean titer
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
RU	RIVM Unit
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
SES	Sociaal Economische Status

## **Inhoud**

### **Samenvatting 6**

#### **1. Inleiding 8**

#### **2. Methoden 10**

*2.1 Onderzoekspopulatie 10*

*2.2 Serologisch onderzoek 10*

*2.3 Dataverwerking en data-analyse 11*

#### **3. Resultaten 13**

*3.1 Landelijke steekproef 13*

*3.1.1 Overall seroprevalentie en GMT 13*

*3.1.2 Leeftijdspecifieke seroprevalentie en GMT 13*

*3.1.3 Seroprevalentie en GMT in relatie tot geslacht 14*

*3.2 De lage vaccinatiegraad gemeenten 14*

*3.2.1 Overall seroprevalentie en GMT 14*

*3.2.2 Leeftijdspecifieke seroprevalentie en GMT 14*

*3.3 Sociodemografische determinanten 15*

*3.4 Vergelijking resultaten indirecte ELISA en blokking ELISA 16*

#### **4. Discussie 17**

*4.1 Seroprevalentie en GMT 17*

*4.2 Maternale antistoffen 19*

*4.3 Lage vaccinatiegraad gemeenten 19*

*4.4 Sociodemografische determinanten 20*

*4.5 Lange termijn effecten van bofvaccinatie 20*

*4.6 Vergelijking resultaten indirecte ELISA en blokking ELISA 21*

#### **5. Conclusies 23**

### **Literatuur 24**

**Bijlage 1.** Verzendlijst 26

**Bijlage 2.** Tabellen 28

**Bijlage 3.** Figuren 37

## Samenvatting

Sinds 1987 is vaccinatie tegen het bofvirus in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) opgenomen. Kinderen komen daarbij op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar in aanmerking voor een gecombineerde vaccinatie tegen bof, mazelen en rode hond met het BMR-vaccin. Om inzicht te verkrijgen in de effecten van vaccinatie op de immunestatus van de Nederlandse populatie is in 1995/1996 in het kader van het Pienter-project een serumbank opgericht m.b.v. een leeftijdgestratificeerde gerandomiseerde steekproef van de Nederlandse bevolking. Additioneel werd een steekproef in acht gemeenten met een lage vaccinatiegraad getrokken. In de landelijke steekproef werden 8298 sera onderzocht op bofantistoffen, in de steekproef binnen de lage vaccinatiegraad gemeenten 1583. Hiervan waren 254 sera van bevindelijk gereformeerde mensen die op grond van religieuze overwegingen frequent vaccinatie afwijzen.

Antistoffen tegen het bofvirus werden bepaald met de indirecte Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). De seroprevalentie (cut-off 40 RU/ml) en de geometric mean titer (GMT) (berekend na natuurlijke logtransformatie van de titers) werden bepaald naar leeftijd, geslacht en diverse sociodemografische determinanten.

De seroprevalentie en de GMT in de landelijke steekproef waren 95,2% en 166 RU/ml. De seroprevalentie en de GMT van maternale antistoffen namen snel af tot 9% en 19 RU/ml voor de leeftijdsgroep van 6 maanden waarna deze stabiel bleven tot de leeftijdsgroep van 14 maanden. Daarna namen de antistofprevalentie en de GMT toe tot 89,2% en 144 RU/ml voor de 2-jarigen. De seroprevalentie en de GMT van de 2 tot 7-jarigen die voor 1 vaccinatie in aanmerking zijn gekomen (91,9% en 127 RU/ml) waren lager dan die van de 10 tot 12-jarigen die voor 2 vaccinaties in aanmerking zijn gekomen (95,9% en 136 RU/ml). De seroprevalentie en de GMT van de 1 tot 14-jarigen met een overwegend vaccin-geïnduceerde immuniteit (91,0% en 129 RU/ml) waren significant lager dan die van de 25 tot 79-jarigen met een overwegend door infectie verworven immuniteit (97,5% en 180 RU/ml). De seroprevalentie van de 20 tot 24-jarigen (94,5%) die net te oud waren om voor de bofvaccinatie in aanmerking te komen, was (hoewel niet significant) lager dan die van de 25 tot 79-jarigen (97,5%); de GMT was vergelijkbaar.

In de lage vaccinatiegraad gemeenten waren binnen de bevindelijk gereformeerde groep de seroprevalentie en de GMT voor de 1 tot 4-jarigen (36,2% en 39 RU/ml) significant lager vergeleken met die in de landelijke steekproef (81,8% en 111 RU/ml); voor de 5 tot 9-jarigen die hoger doch niet significant: (97,5% en 147,4 RU/ml) t.o.v. (93,6% en 129 RU/ml).

Vanwege de hoge overall seroprevalentie in de landelijke steekproef mag aangenomen worden dat de immuniteit van de algemene populatie tegen bof hoog is. De grotere toename in seroprevalentie dan in GMT van de 10 tot 12-jarigen (die voor twee BMR-vaccinaties in aanmerking zijn gekomen) t.o.v. de 2 tot 7-jarigen, bevestigt de veronderstelling dat bij revaccinatie (BMR-2) seroconversie van niet eerder geïmmuniseerden van grotere betekenis is dan booster van door eerdere vaccinatie (BMR-1) geïnduceerde immuniteit. De lage seroprevalentie in de 1 tot 4-jarige bevindelijk gereformeerde groep (die beperkte deelname

aan het RVP doet vermoeden) t.o.v. de hoge seroprevalentie in de 5 tot 9-jarige groep vormt een aanwijzing voor viruscirculatie binnen de bevindelijk gereformeerde groep. Gezien de lage seroprevalentie van de 20 tot 24-jarigen t.o.v. de 25 tot 79-jarigen in de landelijke steekproef, lijkt binnen de algemene populatie de viruscirculatie kort na introductie van de bofvaccinatie te zijn verminderd. Doordat het aandeel van de bevolking met vaccin-geïnduceerde immuniteit toeneemt en leeftijdsgroepen met vaccin-geïnduceerde immuniteit een lagere seroprevalentie laten zien dan leeftijdsgroepen met natuurlijk verworven immuniteit, zal de groepsimmuniteit van de Nederlandse populatie waarschijnlijk dalen in de toekomst.

Door de korte tijd die verstreken is sinds de introductie van bofvaccinatie is het nog niet mogelijk een eventueel effect op de immuniteit van de bevolking van verminderde boostering van het immuunsysteem door verminderde viruscirculatie als gevolg van massavaccinatie, te beoordelen. Het lijkt dan ook zinvol om over een ruime periode (10 tot 15 jaar) een dergelijk onderzoek te herhalen.

# 1. Inleiding

Bof is een doorgaans onschuldige virale infectie welke gepaard kan gaan met algehele malaise, koorts en een ontsteking van de speekselklier. De infectie doet zich voornamelijk voor tussen het 1<sup>e</sup> en het 9<sup>e</sup> levensjaar. Naar schatting verloopt 20-40% van de infecties subklinisch<sup>1</sup>. Aseptische meningitis is de meest voorkomende complicatie gedurende de kindertijd (1-10%)<sup>2</sup>. Deze doet zich vooral voor bij 3 tot 7-jarigen en leidt zelden tot restverschijnselen. Bij een klein percentage gaat het klinische beeld gepaard met encephalitis (0,02-0,3%)<sup>2</sup>. De letaliteit hiervan is 1,4%. Restverschijnselen als psychomotorische retardatie en convulsies worden beschreven maar de frequentie hiervan kan niet uit de beschikbare gegevens afgeleid worden<sup>3</sup>.

Na de kindertijd gaat een hoger percentage van de klinische gevallen met complicaties gepaard<sup>3</sup>. Bij 25% van de mannen met een postpuberale infectie doet zich epididymo-orchitis voor. Zelden leidt dit tot steriliteit aangezien doorgaans slechts één testikel is aangedaan<sup>4</sup>. Andere complicaties zijn oöphoritis bij postpuberale vrouwen (5%), pancreatitis (4%) die in enkele gevallen leidt tot diabetes mellitus en doofheid (4%) welke meestal van voorbijgaande aard is<sup>2</sup>.

Vaccinatie tegen bof werd in de eerste plaats aanbevolen op medische gronden, met name ter preventie van de complicaties. Aangezien vaccinatie tegen bof kon worden gecombineerd met die tegen mazelen en rode hond, speelde een gunstige kosteneffectiviteit mee in de besluitvorming tot introductie van bofvaccinatie<sup>5,6</sup>.

Sinds maart 1987 komen kinderen op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar in het kader van het RVP in aanmerking voor BMR-vaccinatie. Voor de geboortecohorten 1983-1985 werd een inhaalcampagne georganiseerd in de jaren 1987 tot 1989, waarbij op 4 jarige leeftijd de eerste BMR-dosis werd aangeboden. Het bereik van de BMR-vaccinatie is vanaf het begin groot geweest (> 90%). De vaccinatiegraad voor 1996 was 94%<sup>7</sup>. Verschillende surveillance bronnen laten zien dat reeds kort na invoer van BMR-vaccinatie de incidentie van bof sterk afnam<sup>8</sup>.

Introductie van bofvaccinatie kent echter ook mogelijke nadelige effecten. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat vaccinatie-geïnduceerde antistoftiters lager zijn dan natuurlijk verworven antistoftiters<sup>9,10</sup>. De betekenis daarvan voor het niveau van maternale antistoffen bij babies van gevaccineerde moeders zal in de toekomst moeten blijken. Voor introductie van bofvaccinatie had vrijwel iedereen door frequente viruscirculatie op volwassen leeftijd een bofinfectie doorgemaakt en werd verwacht dat eenmaal verworven immuniteit levenslang zou zijn. Als gevolg van massavaccinatie zal de viruscirculatie echter afnemen waardoor immuniteit minder door infectie en hoofdzakelijk door vaccinatie verworven moet worden. Doordat de vaccinatiegraad niet 100% bedraagt en vaccinatie niet altijd tot antistofvorming leidt (vaccin-*efficacy* van dit levend verzwakte virus is 94%)<sup>11,12</sup>, wordt verwacht dat de groepsimmuniteit van de algemene bevolking uiteindelijk lager zal worden dan in het prevaccinatie tijdperk.



Door de verminderde viruscirculatie zal de kans op natuurlijke boostering van het immuunsysteem af kunnen nemen. Hierdoor zou de immuniteit (natuurlijke en vaccin-geïnduceerde) mogelijk niet meer levenslang zijn. Bij verminderde viruscirculatie zal het moment waarop onbeschermden (ongevaccineerden) een bofinfectie oplopen worden uitgesteld waardoor de gemiddelde leeftijd waarop infectie optreedt hoger wordt, met een grotere kans op complicaties. Ook zal bij verminderde infectiedruk waarschijnlijk het aandeel onbeschermden (ongevaccineerden) toenemen binnen geclusterde groeperingen die om religieuze redenen vaccinatie weigeren. De groepsimmuniteit van dergelijke groeperingen kan daarbij te laag worden om bescherming te bieden in geval van introductie van bofvirus.

Om inzicht te verkrijgen in deze mogelijke gevolgen van massa-vaccinatie tegen bof is de immuniteit tegen bof onderzocht in de algemene Nederlandse bevolking en in gemeenten waar religieuze groeperingen die vaccinatie weigeren zijn geclusterd.

## 2. Methoden

### 2.1 Onderzoekspopulatie

In het kader van het Pienter-project is in 1995/1996 een serumbank opgericht. De studie-opzet is elders in detail beschreven<sup>13</sup>.

Ter verkrijging van een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking werd Nederland onderverdeeld in 5 regio's met een ongeveer gelijk aantal inwoners: regio Noord-Oost met de provincies Groningen, Friesland, Drente en Overijssel, regio Noord-West met de provincies Noord-Holland en Flevoland, regio Zuid-West met Zuid-Holland en Zeeland, regio Centraal met Utrecht en Gelderland en regio Zuid-Oost met Brabant en Limburg. Per regio werden aselect 8 gemeenten gewogen naar inwonertal gekozen. Uit het bevolkingsregister van deze 40 gemeenten werd een leeftijdgestratificeerde steekproef getrokken van totaal 380 personen, te weten 40 personen uit de leeftijdsstrata van 0 en 1-4 jaar en 20 personen uit de leeftijdsstrata 5-9, 10-14 t/m 75-79 jaar. Het hogere aantal in de twee laagste leeftijdsklassen was gebaseerd op een lagere verwachte respons (25% in tegenstelling tot 50% in de overige leeftijdsklassen). Deze verwachting was gebaseerd op een pilot studie<sup>14</sup>.

In Nederland zijn religieuze groeperingen die vaccinatie afwijzen geografisch geclusterd. Om toegang te krijgen tot deze groeperingen werden acht gemeenten met een lage vaccinatiegraad voor Difterie, Kinkhoest, Tetanus en Poliomyelitis (D(K)TP) (62%-84%) gekozen. Binnen deze gemeenten werden conform de landelijke steekproef personen geselecteerd.

De geselecteerde personen werd gevraagd een vragenlijst in te vullen en één keer bloed te laten afnemen op een spreekuur. Tevens werd hun gevraagd een inentings-boekje mee te nemen indien dit in hun bezit was.

In de landelijke en de additionele steekproef werden van respectievelijk 8384 (respons 55%) en 1589 (respons 52%) personen serum en een vragenlijst verzameld.

### 2.2 Serologisch onderzoek

De verzamelde sera werden uitgevuld in Micronic blokken en bij  $-86^{\circ}\text{C}$  opgeslagen. De serummonsters werden geanalyseerd met een indirecte ELISA zoals reeds eerder beschreven<sup>12</sup>. De IgG-antistoftiters gericht tegen het bofvirus (stam Enders) werden gemeten. Het gemiddelde van twee onafhankelijke metingen met een serumverduunning van 1:100 werd bepaald. Aan de hand van een verdunningsreeks van het interne referentieserum (1000 RU/ml, er bestaat geen internationaal referentieserum voor bof) werd de concentratie berekend met behulp van de 4-parameter fit methode van KinetiClac (KC4) en met een BioTek spectrofotometer (EL312d) voor microtiterplaten<sup>15</sup>. De resultaten van elke plaat werden geaccepteerd als het referentieserum zijn originele concentratie in het lineaire gedeelte van de curve vertoonde ( $\pm 10\%$ ) en de twee controle sera binnen hun van te voren bepaalde 95% betrouwbaarheidsinterval vielen. Als de twee onafhankelijke metingen meer

dan een drievoud verschil vertoonden, werd het monster opnieuw getest, maar dit kwam slechts zeer sporadisch voor. Sera met een waarde beneden de 5 RU/ml werden niet gevonden. Als cut-off waarde werd 40 RU/ml gehanteerd, hetgeen bepaald was met een panel sera van 1-jarige kinderen en in overeenstemming is met datgene wat in andere Europese landen gehanteerd wordt (ESEN-project)<sup>12,16</sup>.

Aangezien het bofvirus veel homologie vertoont met andere paramyxovirussen zoals de parainfluenzavirussen, bestaat de mogelijkheid dat er in de ELISA kruisreagerende antistoffen worden gemeten. Dit kan aanleiding geven tot fout-positieve resultaten. Om een indruk te krijgen van deze kruisreactiviteit is van 10 willekeurige blokken ( $\pm 9,5\%$ ) tevens een blokkering ELISA uitgevoerd. Bij deze ELISA wordt de competitie van een tweevoudige verdunningsreeks van het humaan serum met een mengsel van 2 bof monoklonale antistoffen bepaald<sup>15</sup>. Deze 2 monoklonale antistoffen zijn specifiek gericht tegen de glycoproteïnen in de envelop van het bofvirus, HN (Haemaglutinine-Neuraminidase eiwit) en F (Fusie eiwit) respectievelijk, en zodoende kan er van kruisreactie geen sprake zijn in deze test.

## 2.3 Dataverwerking en data-analyse

De statistische analyse van de data is uitgevoerd met het statistische pakket SAS (Statistical Analysis System).

Leeftijd werd gedefinieerd als leeftijd op moment van bloedafname.

Religie werd geclassificeerd op basis van een verschil in houding ten aanzien van vaccinatie. Tot de bevindelijk gereformeerden werden personen gerekend waarvan bekend is dat ze vaak vaccinatie afwijzen. Personen met een andere geloofsovertuiging of zonder geloof werden gerekend tot de groep 'andere of geen religie'.

De vaccinatiestatus werd geclassificeerd aan de hand van het aantal geregistreerde BMR-vaccinaties in het RVP-boekje.

Als indicator voor sociaal economische status (SES) werd gebruik gemaakt van de hoogst voltooide opleiding van de deelnemers. Voor deelnemers jonger dan 17 jaar werd de hoogst voltooide opleiding van de ouders gebruikt. De SES werd als laag geclassificeerd als de hoogst voltooide opleiding lagere school, lager voortgezet of lager beroepsonderwijs was, als midden als dit hoger voortgezet of middelbaar beroepsonderwijs was en als hoog als dit een hogere beroeps- of academische opleiding was.

Regio werd ingedeeld conform de classificatie bij de steekproeftrekking.

De mate van stedelijkheid werd gedefinieerd aan de hand van het aantal adressen per km<sup>2</sup>: zeer sterk (>2500 adressen/km<sup>2</sup>), sterk (1500-2500 adressen/km<sup>2</sup>), matig (1000-1500 adressen/km<sup>2</sup>), weinig (500-1000 adressen/km<sup>2</sup>) en niet (<500 adressen/km<sup>2</sup>).

Om het aantal personen per subgroep naar nationaliteit te vergroten, werd de classificatie van de nationaliteit gereduceerd tot Nederlands, Turks, Marokkaans, Noord-West Europees, Zuid-Oost Europees en overig (Afrikaans, Aziatisch, Arabisch, Amerikaans of Nieuw-Zeelands).

De GMT werd berekend na natuurlijke logtransformatie van de titers.

Aangezien er een leeftijdgestratificeerde steekproef is getrokken komt de leeftijdsverdeling van de uitgenodigde personen in het Pienter-project niet overeen met de werkelijke leeftijdsverdeling in de gemeenten. Dat wil zeggen dat leeftijdsstrata onder- dan wel oververtegenwoordigd zijn in de steekproef. Bij de schatting van de seroprevalentie en de GMT per gemeente werd hiervoor gecorrigeerd door de gevonden seroprevalentie en GMT binnen een leeftijdsstratum te wegen naar het aandeel van de leeftijdsgroep in de gemeente. Aangezien de gemeenten proportioneel naar inwonertal getrokken zijn in naar inwonertal vergelijkbare regio's, werden seroprevalentie en GMT gemiddeld over de 40 gemeenten om een schatting voor het landelijke gemiddelde te krijgen.

Voor de lage vaccinatiegraad gemeenten werd het gemiddelde van de acht seroprevalenties en GMT's gewogen naar het inwonertal van die gemeenten.

De effecten van differentiële non-respons in beide steekproeven op overall seroprevalentie bedroegen minder dan 1 standaardfout en werden daarom genegeerd.

## 3. Resultaten

Uit de landelijke steekproef en de steekproef van lage vaccinatiegraad gemeenten konden respectievelijk 8298 en 1583 sera onderzocht worden op de aanwezigheid van antistoffen tegen het bofvirus. Binnen de steekproef van lage vaccinatiegraad gemeenten waren 254 sera beschikbaar van participanten die aangaven tot een bevindelijk gereformeerde groepering te behoren.

### 3.1 Landelijke steekproef

#### 3.1.1 Overall seroprevalentie en GMT

In de landelijke steekproef was de seroprevalentie 95,2% en de GMT 166 RU/ml (tabel 1).

#### 3.1.2 Leeftijdsspecifieke seroprevalentie en GMT

In de landelijke steekproef namen de seroprevalentie en de GMT van de maternale antistoffen snel af tot de leeftijdsgroep van 6 maanden (9,0% en 19 RU/ml) (tabel 2, fig 1). Vanaf de leeftijdsgroep van 14 maanden, wanneer de eerste BMR-vaccinatie wordt aangeboden, namen de seroprevalentie en de GMT weer toe tot 93,9,2% en 149 RU/ml voor de leeftijdsgroep van 3 jaar (tabel 3, fig 1). Vanaf de leeftijdsgroep van 3 jaar tot de leeftijdsgroep van 7 jaar namen de seroprevalentie en de GMT geleidelijk af tot 90,2% en 108 RU/ml waarna deze een tijdelijke toename lieten zien voor de leeftijdsgroepen van 8 en 9 jaar, wanneer de tweede BMR-vaccinatie wordt aangeboden (tabel 3, fig 2). Vanaf de leeftijdsgroep van 10 jaar tot de leeftijdsgroep van 19 jaar nam de GMT toe tot 212 RU/ml (tabel 3, fig 2). De seroprevalentie varieerde voor deze leeftijdsgroepen weinig. Figuur 2 en 3 laten voor de 20 tot 24-jarigen een lager niveau zien van de seroprevalentie en de GMT. Voor de oudere leeftijdsgroepen (tot de leeftijdsgroep van 75 tot 79-jaar) namen de seroprevalentie en de GMT toe tot 99,3% en 206 RU/ml (tabel 6a, 6b, fig 3).

Personen in de leeftijdsgroep van 1 tot 18 jaar zijn in aanmerking gekomen voor vaccinatie uitgezonderd de jongste 1-jarigen. De seroprevalentie (91,9%) en de GMT (127 RU/ml) van de 2 tot 7-jarigen die voor één vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden in aanmerking zijn gekomen, waren lager vergeleken met die van de 10 tot 12-jarigen (95,9% en 136 RU/ml) die voor twee vaccinaties op de leeftijd van 4 en 9 jaar in aanmerking zijn gekomen (tabel 4). De seroprevalentie van de 10 tot 12-jarigen was vergelijkbaar met die van de 13 tot 18-jarigen: 95,9% t.o.v. 95,6%. De GMT van de 13 tot 18-jarigen was significant hoger: 136 RU/ml t.o.v. 172 RU/ml. De seroprevalentie van de 20 tot 24-jarigen (94,5%), die net te vroeg geboren zijn om voor bofvaccinatie in aanmerking te komen, was (hoewel niet significant) lager vergeleken met die van de oudere leeftijdsgroep van 25 tot 79 jaar (97,5%); de GMT voor beide leeftijdsgroepen was vergelijkbaar: 178 RU/ml t.o.v. 180 RU/ml (tabel 4).

Personen die enkele jaren voor de introductie van de BMR-vaccinatie geboren zijn of daarna (1 tot 14-jarigen) hebben waarschijnlijk geen bofinfectie doorgemaakt voor hun eerste

BMR-vaccinatie. De seroprevalentie (91,0%) en de GMT (129 RU/ml) van deze leeftijdsgroep waren significant lager vergeleken met die van de 25 tot 79-jarigen (97,5% en 178 RU/ml).

### **3.1.3 Seroprevalentie en GMT in relatie tot geslacht**

De seroprevalentie voor mannen (95,0%) en vrouwen (95,5%) waren vergelijkbaar. De GMT voor mannen (154 RU/ml) was echter significant lager dan die voor vrouwen (177 RU/ml) (tabel 1).

De leeftijdspecifieke seroprevalentie voor mannen was vergelijkbaar met die voor vrouwen (tabel 5). De leeftijdspecifieke GMT liet echter wel een verschil zien; vanaf de leeftijdsgroep van 10 tot 14 jaar was de GMT voor mannen lager (tabel 5). (Voor de jongere leeftijdsgroepen waren de GMT van mannen en vrouwen vergelijkbaar).

## **3.2 De lage vaccinatiegraad gemeenten**

### **3.2.1 Overall seroprevalentie en GMT**

De overall seroprevalentie en de GMT in de lage vaccinatiegraad gemeenten (94,6% en 155 RU/ml) en in de niet-bevindelijk gereformeerde groep binnen die gemeenten (95,5% en 157 RU/ml) waren vergelijkbaar met die in de landelijke steekproef (95,2% en 166 RU/ml) (tabel 1). In de bevindelijk gereformeerde groep waren de seroprevalentie en de GMT (92,5% en 145 RU/ml) echter lager vergeleken met die in de landelijke steekproef. Voor de seroprevalentie was dit verschil significant.

### **3.2.2 Leeftijdspecifieke seroprevalentie en GMT**

De seroprevalentie voor de 0-jarigen binnen de bevindelijk gereformeerde groep (30,9%) heeft weinig betekenis gezien het geringe aantal en het brede betrouwbaarheidsinterval (tabel 6a). Bij vergelijking van de bevindelijk gereformeerde groep met de landelijke steekproef was de seroprevalentie voor de 1 tot 4-jarigen (36,2%) significant lager vergeleken met die in de landelijke steekproef (81,8%). Voor de 5 tot 9-jarigen (97,5%) en de 10 tot 14-jarigen (99,2%) was de seroprevalentie hoger dan die in de landelijke steekproef (respectievelijk 93,6% en 96,1%) (tabel 6a). De GMT voor deze leeftijdsgroepen liet een vergelijkbaar beeld zien (tabel 6b). Voor de leeftijdsgroepen 15-19 t/m 75-79 jarigen binnen de bevindelijk gereformeerde groep was de seroprevalentie (uitgezonderd de leeftijdsgroep van 25 tot 29-jarigen) hoger vergeleken met die in de landelijke steekproef (tabel 6a). Alle 122 participanten in deze leeftijdsgroepen hadden een beschermende antistoftiter uitgezonderd voor 1 persoon in de leeftijdsgroep van 25 tot 29 jaar en 1 persoon in die van 55 tot 59 jaar. De GMT voor de leeftijdsgroep van 20 tot 24 jaar (261 RU/ml) was significant hoger vergeleken met die in de landelijke steekproef (178 RU/ml) (tabel 6b). Voor de overige van deze leeftijdsgroepen liet de GMT geen significante verschillen zien tussen die in de bevindelijk gereformeerde groep en die in de landelijke steekproef.

Binnen de niet-bevindelijk gereformeerde groep in de lage vaccinatiegraad gemeenten was het verloop van de leeftijdspecifieke seroprevalentie en GMT vergelijkbaar met het verloop in de landelijke steekproef (tabel 6a, 6b).

Voor de 1 tot 14-jarigen binnen de niet-bevindelijk gereformeerde groep was de seroprevalentie (93,5%, 95%-BI 89,6-97,4%) hoger vergeleken met die in de landelijke steekproef (91,0%, 95%-BI 89,9-92,2%). De GMT voor deze leeftijdsgroep was vergelijkbaar: respectievelijk 133 RU/ml (95%-BI, 114-156 RU/ml) en 129 RU/ml (95%-BI, 122-136 RU/ml).

Overeenkomstig de landelijke steekproef, was in de niet-bevindelijk gereformeerde groep de seroprevalentie van de 20 tot 24-jarigen (92,9%, 95%-BI 83,6-100,0%) lager vergeleken met die van de 25 tot 79-jarigen (98,2%, 95%-BI 96,6-99,8%). In de bevindelijk gereformeerde groep was de seroprevalentie van de 20 tot 24-jarigen (100,0%) vergelijkbaar met die van de 25 tot 79-jarigen (98,7%, 95%-BI 96,6-100,0%). De GMT in de leeftijdsgroep van 20 tot 24 jaar was in de niet-bevindelijk gereformeerde groep lager, in de bevindelijk gereformeerde groep hoger en in de landelijke steekproef vergelijkbaar met die in de leeftijdsgroep van 25 tot 79 jaar.

Binnen de bevindelijk gereformeerde groep gaven sommige personen aan deel te hebben genomen aan het RVP. Daarom werd binnen de leeftijdsgroep van 1 tot 18 jaar die in aanmerking gekomen zijn voor deelname aan het RVP, de GMT berekend van personen die deelname ontkenden en die geen tetanus-antitoxine antistoffen hadden, welke alleen door vaccinatie verkregen kunnen worden<sup>17</sup>.

De GMT voor de veertien 1 tot 4-jarigen was 27 RU/ml (95%-BI 18-41 RU/ml); voor de zestien 5 tot 18-jarigen was die 134 RU/ml (95%-BI 78-231 RU/ml). Alle 5 tot 18-jarigen hadden een titer  $\geq 40$  RU/ml uitgezonderd voor één 7-jarige (27 RU/ml) en één 13-jarige (29 RU/ml) participant.

### 3.3 Sociodemografische determinanten

Er werd geen invloed gevonden van SES, regio en verstedelijking op de seroprevalentie en de GMT (tabel 7). Het verschil in seroprevalentie en GMT binnen verschillende klassen van burgerlijke staat is zeer waarschijnlijk een leeftijdseffect; 81% van de participanten die aangaven ongehuwd te zijn behoorde tot de 0 tot 18-jarigen.

De seroprevalentie en de GMT van personen met een Marokkaanse nationaliteit waren vergelijkbaar met die van personen met een Nederlandse nationaliteit. De seroprevalentie en de GMT van personen met een Turkse nationaliteit waren lager vergeleken met die van personen met een Nederlandse nationaliteit; voor de GMT was dit verschil significant. Het verschil in seroprevalentie en GMT tussen de Turken en de Nederlanders is zeer waarschijnlijk een leeftijdseffect; 18% van de Turkse participanten behoorde tot de 0-jarigen t.o.v. 7% van de Nederlanders. De seroprevalentie van de 1 tot 79-jarige Turken (97,9%,

95%-BI 92,1-100,0%) was vergelijkbaar met die van de 1 tot 79-jarige Nederlanders (96,2%, 95%-BI 95,4-97,0%).

De seroprevalentie en de GMT van mensen met een Noord-West Europese nationaliteit en die van mensen met een overige (Afrikaanse Aziatische, Arabische, Amerikaanse of Nieuw-Zeelandse) nationaliteit waren lager vergeleken met die van mensen met een Nederlandse nationaliteit. Door de verscheidenheid aan nationaliteiten en het geringe aantal personen binnen de groep Noord-West Europeanen en de groep overige nationaliteit, zijn uit de gegevens betreffende deze groepen moeilijk bevindingen af te leiden.

Voor de 1 tot 14-jarigen waarbij gemeten antistoffen tegen het bofvirus zeer waarschijnlijk vaccin-geïnduceerd zijn, verschilde de seroprevalentie binnen verschillende klassen van SES, regio en verstedelijking weinig (tabel 8). De seroprevalentie van de 1 tot 14-jarige Turken en Marokkanen die Nederland als geboorteland aangaven (en dus voor vaccinatie in aanmerking zijn gekomen) was hoger dan die van de 1 tot 14-jarige Nederlanders die Nederland als geboorteland aangaven; voor de Marokkanen was dit verschil significant. Waarschijnlijk was dit geen leeftijdseffect; het aandeel 1 tot 4-jarigen (de leeftijdsgroep met de naar verwachting laagste seroprevalentie) was voor de Nederlanders (42%) kleiner dan voor de Turken (52%) en de Marokkanen (46%) participanten.

### **3.4 Vergelijking resultaten indirecte ELISA en blokking ELISA**

Vanwege homologie tussen het bofvirus en andere paramyxovirussen kunnen bij de indirecte ELISA kruisreagerende antigenen gemeten worden welke kunnen leiden tot fout-positieve resultaten. Om een indruk van deze kruisreactie te krijgen zijn van 9,5% (n=941) van het totale aantal sera de resultaten van de indirect ELISA vergeleken met die van de blokking ELISA. Deze test meet bofspecifieke antistoffen en kent zodoende geen kruisreactie. Van deze sera had 13,6% (n=128) een positieve uitslag volgens de indirecte ELISA terwijl de blokking ELISA een negatieve uitslag gaf. Vanwege deze fout-positieve resultaten zullen er in werkelijkheid meer sera negatief zijn dan volgens de indirecte ELISA bepaald wordt. De leeftjidsverdeling van de bovengenoemde 128 'extra negatieven' (fout-positieve resultaten) was vergelijkbaar met die van de negatieven op basis van de indirecte ELISA.

Bij 0,3% (n=3) van de sera gaf de indirecte ELISA een negatieve en de blokking ELISA een positieve uitslag. Dit berust mogelijk op de grotere beginverdunding gebruikt bij de indirecte ELISA (1:100) t.o.v. de blokking ELISA (1:4) waardoor sera met een lage titer een negatieve uitslag bij de indirecte maar toch een laag positieve uitslag bij de blokking ELISA kunnen geven.



## 4. Discussie

### 4.1 Seroprevalentie en GMT

Sinds 1987 is vaccinatie tegen bof in het RVP opgenomen en is de groepsimmunitet van de algemene bevolking niet alleen een gevolg van infectie maar ook van vaccinatie. Om inzicht te verkrijgen in het effect van vaccinatie op de immunestatus van de algemene bevolking en specifieke subpopulaties hebben we in een cross-sectioneel onderzoek antistoftiters tegen het bofvirus bepaald. Hoewel de indirecte ELISA test niet de neutraliserende antistoffen bepaalt, geven de met deze test gemeten antistoftiters een betrouwbaar beeld van zowel natuurlijk verworven als vaccin-geïnduceerde immuniteit<sup>18</sup>. Uit de hoge prevalentie van beschermende antistoffen in de algemene bevolking (95,2%) mag dan ook afgeleid worden dat de Nederlandse bevolking goed beschermd is tegen bof.

Overeenkomstig bevindingen van anderen werden in ons onderzoek lagere antistoftiters gemeten voor vaccin-geïnduceerde immuniteit dan voor natuurlijk verworven immuniteit<sup>9,10</sup>. Het merendeel van de participanten in de leeftijdsgroep van 1 tot 14 jaar heeft waarschijnlijk geen bofinfectie doorgemaakt en zijn/haar immuniteit door vaccinatie verworven. De GMT in deze leeftijdsgroep (129 RU/ml) was significant lager vergeleken met die in de leeftijdsgroep van 25 tot 79 jaar met een overwegend natuurlijk verworven immuniteit (180 RU/ml). Voor introductie van bofvaccinatie had vrijwel iedereen op volwassen leeftijd een bofinfectie doorgemaakt. Gezien de vaccinatiegraad van 94%<sup>7</sup> en de vaccinefficacy van 94%<sup>11,12</sup> komt de lagere seroprevalentie voor de 1 tot 14-jarigen (91,0%) t.o.v. die voor de 25 tot 79-jarigen (97,5%) dan ook overeen met de verwachting. In verschillende studies is vermeld dat de bofcomponent minder bescherming biedt dan de mazelen- en rubellacomponent van het BMR-vaccin<sup>9,10,19</sup>. Gekoppeld aan de antistofbepaling tegen bof zijn voor dezelfde sera antistoffen tegen mazelen en rubella bepaald. Op 2-jarige leeftijd, wanneer verwacht kan worden dat alle participanten de kans hebben gehad de eerste BMR-vaccinatie te krijgen, was de prevalentie van beschermende antistoftiters tegen bof, mazelen en rubella respectievelijk 89,2%, 97,8%<sup>20</sup> en 98,3%<sup>21</sup>. Hoewel de hogere seroprevalentie voor mazelen en rubella t.o.v. die voor bof het gevolg kan zijn van een hogere viruscirculatie voor mazelen en rubella vergeleken met die van bof, kan deze ook een aanwijzing zijn dat de immunogeniciteit van de bofcomponent kleiner is vergeleken met die van de mazelen- en rubellacomponent van het combinatievaccin.

Bij longitudinale interpretatie van de bevindingen uit ons cross-sectioneel onderzoek kan de hogere seroprevalentie en GMT van de 10 tot 12-jarigen, die op de leeftijd van 4 en 9 jaar in aanmerking zijn gekomen voor bofvaccinatie, vergeleken met die van de 2 tot 7-jarigen, die op de leeftijd van 14 maanden in aanmerking zijn gekomen voor bofvaccinatie, beschouwd worden als het effect van de tweede vaccinatie. Het verschil in seroprevalentie tussen beide leeftijdsgroepen (hoewel niet statistisch significant) kan mogelijk verklaard worden doordat

met de tweede vaccinatie alsnog die kinderen bereikt worden die de eerste vaccinatie gemist hebben. Daarnaast wordt het ook waarschijnlijk geacht dat kinderen met primair vaccinfalen alsnog door revaccinatie immuniteit kunnen verwerven en dat verlaagde antistoftiters bij revaccinatie weer tot een hoger niveau gebracht worden door boostering van het immuunsysteem.

Het verschil in GMT tussen beide leeftijdsgroepen was kleiner dan het verschil in seroprevalentie. Ook bij revaccinatie tegen mazelen is de titerstijging gering<sup>20</sup>. Dit bevestigt het vermoeden dat vermindering van het aantal vatbaren een belangrijker effect is van de tweede bofvaccinatie in het RVP-programma dan boostering van bestaande immuniteit<sup>22,23</sup>. Het boostereffect is groter bij een lagere uitgangswaarde van de titer en zou bij hogere titers alleen kortdurend zijn<sup>22</sup>. Hoewel het om kleine aantallen gaat wijst in ons onderzoek de lagere GMT van de 10 tot 12-jarigen vergeleken met die van de 9-jarigen in die richting.

Broliden et al. beschrijven hogere antistoftiters na boostering van natuurlijk verkregen immuniteit dan na boostering van vaccin-geïnduceerde immuniteit<sup>10</sup>. Bevindingen uit ons onderzoek bevestigen dit; de 13 tot 18-jarigen waren op het moment van introductie van de BMR-vaccinatie minimaal 4 en maximaal 10 jaar. Voor introductie van de bofvaccinatie lag de piekfrequentie van bofinfecties tussen het vijfde en negende levensjaar<sup>2,4</sup>. Het is zodoende mogelijk dat participanten uit de leeftijdsgroep van 13 tot 18 jaar een bofinfectie hebben doorgemaakt voorafgaand aan de vaccinatie op 9 jarige leeftijd. De seroprevalentie van de 13 tot 18-jarigen (95,6%) was vergelijkbaar met die van de 10 tot 12-jarigen (95,9%). De GMT van de 13 tot 18-jarigen was echter significant hoger (172 RU/ml t.o.v. 136 RU/ml). Ook de hogere seroprevalentie en GMT van de 13 tot 18-jarigen vergeleken met die van de 2 tot 7-jarigen kan duiden op een doorgemaakte infectie van de 13 tot 18-jarigen. Beide leeftijdsgroepen zijn namelijk slechts voor één vaccinatie in aanmerking gekomen.

Voor introductie van bofvaccinatie in het RVP was de seroprevalentie voor kinderen van 3 jaar 25%, van 4 jaar 50% toenemend tot 85% voor kinderen van 15 jaar. Voor de leeftijdsgroepen van 16-20 t/m 61-64 jaar was deze meer dan 95%<sup>24</sup>. Vergelijking van deze leeftijds specifieke seroprevalenties met die in ons onderzoek laat zien dat na introductie van bofvaccinatie vooral de immunestatus van de jongste geboortecohorten is toegenomen. Zowel uit bevindingen op kleine schaal als uit cijfers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), blijkt dat kort na introductie van de bofvaccinatie in 1987 de incidentie van bof drastisch gedaald is waarbij de leeftijd van de bofpatiënten is toegenomen<sup>8,25</sup>. De toename in seroprevalentie van de jongste leeftijdsgroepen is daarom zeer waarschijnlijk aan de massavaccinatie toe te schrijven.

Overeenkomstig met bevindingen van anderen<sup>9,10,19</sup> was de seroprevalentie van de leeftijdsgroep die net te vroeg geboren is om in aanmerking te komen voor bofvaccinatie (20 tot 24 jaar) (94,5%) lager (hoewel niet statistisch significant) vergeleken met die van de oudere leeftijdsgroep van 25 tot 79 jaar (97,5%). In de literatuur worden outbreaks beschreven onder ongevacineerde adolescenten en jong volwassenen na invoer van massavaccinatie<sup>26,27</sup>. De groepsimmuniteit zoals in dit onderzoek gevonden voor de 20 tot 24

jarigen is echter hoger dan de groepsimmunitet (85-90%) waar beneden outbreaks verwacht kunnen worden<sup>28</sup>.

Zoals ook door Matter vermeld, was de seroprevalentie voor mannen en vrouwen vergelijkbaar<sup>29</sup>. De GMT was echter voor mannen significant lager. Dit verschil was terug te voeren op de lager GMT voor mannen in de leeftijdsgroepen van 10-14 t/m 55-59 jaar. Vergelijkbare resultaten worden in de literatuur niet vermeld. Een mogelijke verklaring voor het verschil is aan de hand van deze onderzoeksresultaten niet te geven.

## 4.2 Maternale antistoffen

Overeenkomstig met bevindingen uit ander onderzoek nam de bescherming tegen bof door maternale antistoffen na de geboorte snel af<sup>24,29,30</sup>. Op de leeftijd van 3 maanden was de seroprevalentie 44,6%. Pas vanaf de leeftijd van 14 maanden, wanneer de eerste vaccinatie wordt aangeboden, nam deze weer toe. Voor kinderen van 16 maanden en ouder was de seroprevalentie hoger dan 85%; bij een groepsimmunitet lager dan 85-90% zou een outbreak verwacht kunnen worden<sup>28</sup>.

Vanwege de lage seroprevalentie lopen babies van ruwweg 3 tot 16 maanden theoretisch gezien een risico geïnfecteerd te worden met het bofvirus. Dit geldt met name daar waar zij samenscholen, b.v. in een crèche. De groepsimmunitet zal in dat geval te laag zijn om de vatbaren tegen infectie met het bofvirus te beschermen. Dit risico moet afgewogen worden tegen eventueel interfereren van maternale antistoffen bij vervroegde vaccinatie. Daarnaast zal vanwege de gedaalde infectiedruk introductie van het bofvirus in een dergelijke groep minder waarschijnlijk zijn.

## 4.3 Lage vaccinatiegraad gemeenten

De overall en leeftijds specifieke seroprevalentie en GMT van de niet-bevindelijk gereformeerden in de lage vaccinatiegraad gemeenten waren vergelijkbaar met die in de landelijke populatie. De seroprevalentie en de GMT in de bevindelijk gereformeerde groep binnen de lage vaccinatiegraad gemeenten waren significant lager vergeleken met die in de landelijke steekproef.

Dit verschil was terug te voeren tot de seroprevalentie en GMT van de 1 tot 4-jarigen in de bevindelijk gereformeerde groep die significant lager waren vergeleken met die van de 1 tot 4-jarigen in de landelijke populatie. Dit verschil kan worden toegeschreven aan beperkte deelname aan het RVP door de 1 tot 4-jarigen binnen de bevindelijk gereformeerde groep. In de leeftijdsgroep die voor vaccinatie in aanmerking is gekomen (1-18 jaar) gaf 45% van de bevindelijk gereformeerden in de lage vaccinatie gemeenten aan gevaccineerd te zijn tegenover 98% in de landelijke steekproef.

Op grond hiervan is binnen de gereformeerde groep eveneens een geringe deelname aan het RVP te verwachten door de overige leeftijdsgroepen (5-9 t/m 15-19 jaar) die voor vaccinatie in aanmerking zijn gekomen. De gevonden hoge seroprevalentie en hoge GMT voor deze

leeftijdsgroepen binnen de bevindelijk gereformeerden berusten dan ook waarschijnlijk op immuniteit na een doorgemaakte bofinfectie.

Voor introductie van de bofvaccinatie kwam de bof vooral voor tussen het vijfde en negende levensjaar<sup>2,4</sup>. Het lijkt dus dat binnen de bevindelijk gereformeerde groep nog viruscirculatie aanwezig is met een dergelijke infectiedruk dat er geen verschuiving heeft plaats gevonden van bofinfectie naar oudere leeftijdsgroepen waar een grotere kans op complicaties bestaat. Daarnaast waren er nog andere indicaties van bofinfectie binnen de bevindelijk gereformeerde groep.

Ten eerste, van de zestien 5 tot 18-jarigen binnen de bevindelijk gereformeerde groep die aangaven niet aan het RVP te hebben deelgenomen en die geen tetanus-antitoxine antistoffen hadden, hadden slechts 2 personen geen beschermende titer.

Ten tweede liet de seroprevalentie van de 20 tot 24-jarigen binnen de bevindelijk gereformeerde groep geen lagere waarde zien vergeleken met die van de 25 tot 79-jarigen zoals in de landelijke steekproef. Dit impliceert dat binnen de bevindelijk gereformeerde groep de circulatie niet meteen na de invoer van de BMR-vaccinatie is afgenomen.

Binnen de niet-bevindelijk gereformeerde groep was de seroprevalentie voor de 20 tot 24-jarigen wel lager vergeleken met die van de 25 tot 79-jarigen. Dit kan erop duiden dat de viruscirculatie binnen de lage vaccinatiegraad gemeenten als geheel wel is afgenomen en dat de viruscirculatie beperkt blijft tot de bevindelijk gereformeerde groep binnen die gemeenten.

Anderzijds zou de iets hogere seroprevalentie van de 1 tot 14-jarigen binnen de niet-bevindelijk gereformeerde groep (93,5%) vergeleken met die in de landelijke bevolking (91,1%) erop kunnen wijzen dat er toch iets meer viruscirculatie is binnen de lage vaccinatiegraad gemeenten dan in de landelijke populatie.

#### **4.4 Sociodemografische determinanten**

Voor de 1 tot 14-jarigen waarbij de gemeten antistoffen tegen het bofvirus waarschijnlijk vaccineïnduceerd zijn, was de seroprevalentie binnen de verschillende klassen van SES, regio en stedelijkheid vergelijkbaar. Dit impliceert een breed bereik van de BMR-vaccinatie over de totale bevolking.

De hoge seroprevalentie voor de 1 tot 14-jarige in Nederland geboren Turken en Marokkanen, kan berusten op een breed bereik onder deze nationaliteiten, een door infectie verworven immuniteit bij bezoek aan het moederland waar de infectiedruk mogelijk groter is, of een combinatie van beiden. Mogelijk dat een combinatie van beiden ook verklaart dat de seroprevalentie van de 1 tot 14-jarige Turken en Marokkanen hoger is vergeleken met die van de Nederlanders.

#### **4.5 Lange termijn effecten van bofvaccinatie**

De gemiddelde leeftijd waarop vrouwen in Nederland kinderen krijgen is 28 jaar<sup>31</sup>. Op het moment van onderzoek waren personen ouder dan 18 jaar niet in aanmerking gekomen voor

vaccinatie. De in het onderzoek gemeten maternale antistoffen betreffen daarom alleen babies van ongevaccineerde moeders. Op wat langere termijn zal een generatie vrouwen kinderen krijgen die zelf niet meer als kind een natuurlijke maar vaccin-geïnduceerde immuniteit tegen bof heeft verworven. Naar verwachting zullen hun antistoftiters lager zijn. Wagenvoort beschrijft vergelijkbare titers voor serum paren afgenomen uit navelstrengbloed en moeders<sup>24</sup>. Daarom kan verwacht worden dat babies van moeders met vaccin-geïnduceerde immuniteit een lagere antistoftiter bezitten. Mogelijk dat zij daarmee eerder vatbaar zijn voor bofinfectie dan de babies in dit onderzoek.

Voor invoer van vaccinatie tegen het bofvirus kreeg bijna iedereen gedurende de kindertijd de bof, waarna een levenslange immuniteit verwacht werd<sup>24</sup>. De hoge seroprevalentie binnen de leeftijdsgroep van 25 tot 79 jaar (97,5%) stemt hiermee overeen. In de loop van de tijd zal het aandeel van personen met een vaccin-geïnduceerde immuniteit binnen de bevolking toenemen. Bij gelijke vaccinatiegraad, vaccin-efficacy en infectiedruk zal de seroprevalentie van de 25 tot 79-jarigen langzaam verschuiven naar het niveau van de seroprevalentie voor de 10 tot 12-jarigen (95,9%) die voor twee vaccinaties in aanmerking zijn gekomen. De groepsimmuniteit zal daarmee iets afnemen. Daarnaast zal als gevolg van de sterk verminderde viruscirculatie de immuniteit (natuurlijke en vaccin-geïnduceerde) niet meer door boostering met virus onderhouden worden. Daarmee ontstaat de vraag of nog te verwachten is dat eenmaal verworven immuniteit levenslang zal zijn. Meerdere outbreaks onder gevaccineerden zijn beschreven<sup>22,32,33,34,35</sup>. Bij de analyse van verschillende outbreaks zijn aanwijzingen gevonden dat afnemende immuniteit mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van outbreaks in populaties met een hoge vaccinatiegraad<sup>22,34,35</sup>. Op basis van de huidige seroprevalentie mag aangenomen worden dat de afname van de groepsimmuniteit ten gevolge van vaccinatie op de korte termijn niet beneden de waarde zal komen waaronder outbreaks verwacht kunnen worden. Over de groepsimmuniteit op langere termijn is moeilijker een uitspraak te doen gezien het geringe inzicht dat nu nog bestaat over de mogelijk afname van de immuniteit als gevolg van verminderde boostering van het immuunsysteem.

#### **4.6 Vergelijking resultaten indirecte ELISA en blokking ELISA**

Bij 13,6% (n=128) van de sera die zowel met de indirecte als met de blokking ELISA werden geanalyseerd (9,5% van het totale aantal sera) gaf de indirecte ELISA een fout-positief resultaat, zeer waarschijnlijk als gevolg van een kruisreactie met andere paramyxovirussen (b.v. het parainfluenzavirus). Wanneer dit percentage wordt doorgetrokken naar het totale aantal onderzochte sera betekent dit dat het aantal sera met een fout-positief resultaat groot is en dat rekening gehouden moet worden met een onderschatting van het aantal sera met een negatieve uitslag. De leeftjidsverdeling van de 'extra negatieven' (fout positieve resultaten) liet een patroon zien dat vergelijkbaar was met dat van de negatieven op basis van de indirecte ELISA. Dit betekent dat de prevalentie van negatieven in werkelijkheid geprononceerder is vergeleken met die op basis van de indirecte ELISA maar dat beide

verdelingen vergelijkbaar zijn. Het onderzoek behoudt daarom zeker zijn waarde. Vanwege de onderschatting van het aantal negatieven is het echter beter om in de toekomst een test met een hogere specificiteit te gebruiken, zeker wanneer men een exact beeld wil krijgen. Twee andere testen om bofantistoffen te bepalen, de virus neutralisatie test en de blokking ELISA, hebben een hoge specificiteit<sup>15,18,36</sup>. Deze testen vragen echter meer tijd. Zeker voor routinematig onderzoek en onderzoek op grote schaal wordt daarom de indirecte ELISA het meest gebruikt.

## 5. Conclusies

- De Nederlandse bevolking is goed beschermd tegen infectie met het bofvirus. Specifieke subgroepen met een lagere seroprevalentie en GMT naar burgerlijke staat, SES, nationaliteit, regio en verstedelijking zijn niet gevonden.
- De prevalentie van beschermende antistoftiters is in de jongere leeftijdsgroepen (1-4 t/m 10-14 jaar) toegenomen vergeleken met die in dezelfde leeftijdsgroepen voor introductie van de BMR-vaccinatie. Dit verschil is het grootst voor de 1 tot 4-jarigen. Vaccinatie induceert immuniteit op een leeftijd die ligt beneden de leeftijdspiek van bofinfectie voor introductie van vaccinatie.
- De seroprevalentie in de leeftijdsgroep die net te oud is om in aanmerking te komen voor bofvaccinatie (20-24 jaar) is lager vergeleken met die in de oudere leeftijdsgroep (25-79 jaar). Deze ligt echter boven de drempelwaarde waarbij een outbreak verwacht kan worden.
- Babies van ruwweg 3 tot 16 maanden hebben een seroprevalentie beneden de drempelwaarde en lopen theoretisch gezien een risico geïnfecteerd te worden met het bofvirus wanneer er sprake zou zijn van viruscirculatie.
- Bevindelijk gereformeerden in de lage vaccinatiëgraad gemeenten zijn minder goed beschermd dan personen in de landelijke populatie.
- In de lage vaccinatiëgraad gemeenten zijn indicaties gevonden voor viruscirculatie. Deze zijn voornamelijk zichtbaar in de bevindelijk gereformeerde groep. In de algemene populatie lijkt viruscirculatie kort na introductie van bofvaccinatie te zijn afgenomen.
- De infectiedruk onder bevindelijk gereformeerden is blijkbaar zo hoog dat er geen verschuiving van infecties naar oudere leeftijdsgroepen is opgetreden.

De introductie van de BMR-vaccinatie is nog te recent om mogelijke waning immunity te kunnen waarnemen. Extrapoleren van de huidige serologische status van de bevolking naar de toekomst is dan ook alleen betrouwbaar binnen een kort tijdsbestek. Op langere termijn zal verminderde boostering van het immuunsysteem mogelijk een rol gaan spelen. Een herhaling van onderzoek naar de immunstatus van de bevolking over 10 tot 15 jaar zal meer inzicht kunnen geven in eventuele afname van de immuniteit. Hierdoor zullen mogelijk ook uitspraken gedaan kunnen worden over de immunstatus van de bevolking op de langere termijn.

## Literatuur

1. Veen J van der. Algemene enting tegen bof? Ned tijdschr Geneesk 1979;123:714-15.
2. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. WHO Bulletin 1999;77:3-14.
3. Baym SG, Litman N. Mumps virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious disease. London: Churchill Livingstone, 1990:1260-65.
4. Wilterdink JB. Bof. In: Immunisatie tegen infectieziekten. De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde. Deel 169 - Jaargang 19. Stafleu, Alphen aan den Rijn/Brussel, 1984.
5. Veen J van der. Vaccinatie tegen bof en rubella; het advies van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneesk 1984;128:1150-2.
6. Hirasing RA, Schaapveld K. Vaccinatie tegen bof succesvol. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:1498-1500.
7. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Vaccinatioestand Nederland per 1 januari 1996. Rijswijk, The Netherlands, April 1997.
8. Hof van den S, Conyn-van Spaendonck MAE, Melker de HE, Geubbels ELPE, Suijkerbuijk AWM, Talsma E, Plantinga AD, Rümke HC. The effects of vaccination, the incidence of the target diseases. RIVM rapport nr 213676008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 1998.
9. Christenson B, Böttiger M. Changes of the immunological patterns against measles, mumps and rubella. A vaccination programme studied 3 to 7 years after the introduction of a two-dose schedule. Vaccine 1991;9:326-29.
10. Broliden K, Abreu ER, Arneborn M, Böttiger M. Immunity to mumps before and after MMR vaccination at 12 years of age in the first generation offered the two dose immunisation programme. Vaccine 1998;16:323-27.
11. Nokes DJ, Anderson RM. Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass immunisation programmes. Lancet 1991;338:1309-12.
12. Harmsen T, Jongerius MC, Zwan van der CW, 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.
13. Hof van den S, Melker de HE, Suijkerbuijk AWM, Conyn-van Spaendonck MAE. Pienter project: description of serumbank and information on participants from the questionnaires. RIVM rapport nr 213675005. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 1997.
14. Melker de HE, Peet van der TE, Berbers GAM, Akker van de R, Knapen van F, Schellekens JFP, Conyn-van Spaendonck MAE. Pilot-onderzoek voor het pienter-project: Seroprevalenties voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest, Toxoplasmose gondii, Toxocara, T.spiralis en hepatitis A. RIVM rapport nr 213675004. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 1995.
15. 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;42:155-68.
16. Lévy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuijzen I, Valenciano M, Osborne K. ESEN: a comparison of vaccination programmes - Part three: measles, mumps and rubella. Eurosurveillance 1998;3:115-19.
17. Galazka AM. The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus. WHO/EPI/GEN/93.13. World Health Organisation. Geneva, 1993.



18. Christenson B, Böttiger M. Methods for screening the naturally acquired and vaccine-induced immunity to the mumps virus. *Biologicals* 1990;18:213-19.
19. Gay N, Miller E, Hesketh L, Morgan-Capner P, Ramsay M, Cohen B, Brown D. Mumps surveillance in England and Wales supports introduction of two dose vaccination schedule. *CDR* 1997;7:21-26.
20. Hof van den S, Berbers GAM, Melker de HE, Conyn-van Spaendonck MAE. Seroepidemiologic study of measles antibodies in the Netherlands (submitted).
21. Haas de R, Hof van den S, Berbers GAM, Melker de HE, Conyn-van Spaendonck MAE. Prevalence of antibodies against rubella virus in the Netherlands nine years after changing from selective to mass vaccination. (submitted).
22. Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, Wright PF, Sannella EC, Hutcheson RH, Schaffner W. Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: Assessment of primary failure and waning vaccine-induced immunity. *J Infect Dis* 1994;169:77-82.
23. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine* 1995;13:799-802.
24. Wagenvoort JHT, Harmsen M, Khader Boutahar-Trouw BJ, Kraaijeveld CA, Winkler KC. Epidemiology of mumps in the Netherlands. *J Hyg Camb* 1980;85:313-26.
25. Bergink AH. Bof en bofcomplicaties. *Haags Epid Bull* 1990;25:8-10.
26. Sosin DM, Cochi SL, Gunn RA, Jennings CE, Preblud SR. Changing epidemiology of mumps and its impact on university campuses. *Pediatrics* 1989;84:779-84.
27. Kaplan KM, Marder DC, Cochi SL, Preblud SR. Mumps in the workplace. Further evidence of the changing epidemiology of a childhood vaccine-preventable disease. *JAMA* 1988;260:1434-38.
28. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans. Dynamics and control.* Oxford: Oxford university press, 1991.
29. Matter L, Germann D, Bally F, Schopfer K. Age-stratified seroprevalence of measles, mumps and rubella (MMR) virus infections in Switzerland after the introduction of MMR mass vaccination. *Eur J of Epidemiol* 1997;13:61-65.
30. Gutierrez J, Rodriguez M, Huber E, Munoz, Piedrola G, Maroto C. Seroepidemiology of measles, mumps and rubella virus infections in normal children and adults in southern Granada, Spain: response to a vaccination programme. *Microbios* 1996;88:143-48.
31. Statistics Netherlands. *Vademecum of health statistics of the Netherlands 1997.* Ministry of Health, Welfare and Sports, 's-Gravenhage, SDU, 1997.
32. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH, Bistowish JM, Schaffner W. A large outbreak of mumps in the postvaccine era. *J Infect Dis* 1988;158:1253-60.
33. Kim-Farley R, Bart S, Stetler H, Orenstein W, Bart K, Sullivan K, et al. Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 1985;121:593-97.
34. Visser LE, Gonzalez Peres LC, Ramos Tejera J, Berjon Barrientos AC, Vergara Guerrero Y, Martinez Navarro F. An outbreak of mumps in the Province of Leon, Spain, 1995-1996. *Eurosurveillance* 1998;3:14-18.
35. Hersh BS, Fine PEM, Kent WK, Cochi SL, Kahn LH, Zell ER, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr* 1991;119:187-93.
36. Christenson B, Böttiger M. Vaccination against measles, mumps and rubella (MMR): a comparison between the antibody responses at the ages of 18 months and 12 years and between different methods of antibody titration. *J Biol Stand* 1985;13:167-72.

## Bijlage 1 Verzendlijst

1	Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg, J.Verhoeff, psychiater
2-3	Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, Dr H.J. Schneider
4-5	Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, J.K. van Wijngaarden, arts
6	Voorzitter van de Gezondheidsraad, Prof J.J. Sixma
7	Landelijke Vereniging voor GGD's
8-9	Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding
10-75	Artsen infectieziektenbestrijding GGD's (incl. LOI)
76	Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten, Prof.dr. J. van der Meer
77	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
78	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
79	Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie
80-96	Streeklaboratoria
97	WHO, Global Programme for Vaccines and Immunisation, dr. M.A. Kane
98	WHO, European Regional Office
99	Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid-Louis Pasteur, Brussel, dr. F. van Loock
100	PHLS/CDSC, London, dr. E. Miller
101	PHLS/CDSC, London, Richard Pebody
102	PHLS/CDSC, London, Nigel Gay
103	Department of Epidemiology, The National Bacteriological Laboratory, Stockholm, Margareta Böttiger
104	dr. R. Reintjes
105	dr. K.H. Brandt
106	dr. H. Bijkerk
107	prof.dr. J. Huisman
108	Henriëtte de Valk
109	Hannelore Götz
110-127	Leden IGZ-infectieziekten overleg RIVM
128	Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse bibliografie
129	Directie RIVM
130	prof.dr.ir. D. Kromhout
131	prof.dr. B.A.M. van der Zeijst
132	dr. T.G. Kimman
133	dr. H.C. Rümke
134	dr. J.G. Loeber
135	dr. J.F.P. Schellekens
136	dr. A.D. Plantinga
137	dr. C. Beuvereij
138	drs. W. Dorigo-Zetsma
139	dr.ir. A.M. Henken
140	drs. L.M. Kortbeek
141	dr. M.P.G. Koopmans
142	dr. H. van de Donk
143-194	medewerkers CIE
195-199	Auteurs

200 SBD/Voorlichting & Public Relations RIVM  
201 Bibliotheek RIVM  
202 Bureau Rapporten Registratie  
203-218 Bureau Rapportenbeheer  
219-235 Reserve

## Bijlage 2

Tabel 1. Prevalentie (%) en GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef (0-79 jaar) en in de lage vaccinatiegraad gemeenten; Pienter-project, 1995-1996.

	n	% $\geq$ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	95%-BI
landelijke populatie					
overall	8298	95,2	94,5-95,7	166	159-173
man	3922	95,0	94,0-95,9	154	146-161
vrouw	4376	95,5	94,8-96,1	177	169-185
bevind.geref. <sup>1</sup>	169	89,1	74,9-100,0	123	89-190
g/andere religie <sup>2</sup>	8079	95,2	94,6-95,8	166	159-174
lage vaccinatiegraad gemeenten					
overall	1583	94,6	93,5-95,8	155	146-163
man	751	94,3	93,2-95,4	141	134-148
vrouw	832	95,0	93,5-96,5	166	154-180
bevind.geref. <sup>1</sup>	254	92,5	90,8-94,3	145	130-161
g/andere religie <sup>2</sup>	1323	95,5	94,3-96,7	157	147-167

<sup>1</sup> bevindelijk gereformeerd, <sup>2</sup> geen of andere religie.

Tabel 2. Leeftijdsspecifieke prevalentie (%) en GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus voor de leeftijd van 0 t/m 23 maanden in de landelijke steekproef; Pienter-project 1995-1996.

leeftijd in maanden	n	% $\geq$ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	95%-BI
0	9	36,1	0,0-80,9	20	3-134
1	42	85,4	71,6-99,2	65	38-109
2	34	78,8	62,2-95,4	40	25-65
3	53	44,6	27,6-61,7	38	28-52
4	44	48,3	29,1-67,5	34	23-49
5	69	22,7	10,6-34,8	28	22-36
6	89	9,0	2,8-15,2	19	16-23
7	53	9,6	0,5-18,6	18	14-23
8	59	10,7	1,9-19,5	18	15-21
9	51	9,7	0,0-19,6	19	15-25
10	60	4,0	0,0-10,8	18	15-22
11	57	14,4	2,2-26,6	18	13-25
12	47	10,9	0,0-22,5	19	15-24
13	28	9,2	0,0-18,4	21	16-27
14	26	18,6	1,0-36,3	19	10-34
15	16	38,5	7,9-69,1	33	19-58
16	16	85,9	67,6-100,0	120	71-204
17	11	100,0	.	201	144-280
18	21	94,8	87,0-100,0	174	119-254
19	19	100,0	.	134	93-192
20	18	93,3	79,0-100,0	164	107-251
21	18	100,0	.	114	81-160
22	20	88,2	71,2-100,0	106	70-159
23	10	100,0	.	203	106-388

Tabel 3. Leeftijdsspecifieke prevalentie (%) en GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus voor de leeftijd van 0 t/m 25 jaar in de landelijke steekproef; Pienter-project 1995-1996.

leeftijd in jaren	n	% $\geq$ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	95%-BI
0	620	26,6	22,2-31,1	24	22-26
1	250	60,0	52,9-67,1	62	52-74
2	189	89,2	82,7-95,8	144	119-173
3	228	93,9	90,6-97,1	149	131-170
4	156	93,4	89,5-97,2	150	126-178
5	106	91,9	86,1-97,7	115	96-137
6	124	90,3	83,1-97,6	115	95-140
7	102	90,2	83,3-97,0	108	91-129
8	130	96,7	93,3-100,0	149	130-173
9	97	98,4	91,9-100,0	177	145-216
10	114	96,1	90,8-100,0	135	120-151
11	112	95,4	90,8-100,0	123	105-143
12	125	94,2	87,9-100,0	149	126-176
13	127	96,1	92,4-99,7	138	117-164
14	102	96,5	92,1-100,0	194	166-227
15	108	96,1	92,7-99,5	193	160-231
16	96	92,1	84,3-99,9	143	115-178
17	102	97,4	92,0-100,0	212	175-256
18	82	97,1	93,6-100,0	202	160-255
19	67	97,6	94,2-100,0	212	174-260
20	76	90,0	81,5-98,6	161	129-202
21	65	94,7	87,6-100,0	163	126-212
22	67	94,6	89,7-99,5	189	160-223
23	66	99,4	98,2-100,0	172	135-219
24	66	97,5	93,7-100,0	185	148-231
25	63	98,5	95,4-100,0	220	178-271

Tabel 4. Leeftijdsspecifieke prevalentie (%) en GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus voor verschillende leeftijdsgroepen in de landelijke steekproef; Pienter-project 1995-1996.

leeftijdsgroep in jaren	n	% $\geq$ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	95%-BI
2-7	905	91,9	89,9-93,8	127	117-138
10-12	351	95,9	93,0-98,7	136	125-148
13-18	617	95,6	93,7-97,6	172	159-186
1-14	1962	91,0	89,9-92,2	129	122-136
20-24	139	94,5	92,2-96,9	178	164-193
25-79	4921	97,5	96,8-98,1	180	171-189

Tabel 5. Leeftijdspecifieke prevalentie (%) en GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef naar geslacht; Pienter-project 1995-1996.

Leeftijdsgroep in jaren	mannen				vrouwen				
	n	% ≥ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	n	% ≥ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	95%-BI
0	314	22,8	15,7-29,8	22	20-25	29,9	23,8-36,0	26	22-31
1-4	428	82,5	79,0-86,1	110	99-123	80,2	76,4-84,1	107	93-123
5-9	303	94,2	91,1-97,2	125	113-140	92,4	88,9-95,8	131	116-147
10-14	283	95,6	92,8-98,5	128	115-143	97,4	95,3-99,5	169	155-183
15-19	210	95,2	92,3-98,2	170	150-192	97,4	95,1-99,7	204	187-223
20-24	139	95,1	91,2-98,9	162	140-187	94,9	91,7-98,0	194	176-214
25-29	151	95,1	91,3-98,9	174	149-202	95,8	93,0-98,7	199	172-230
30-34	190	93,7	86,6-100,0	130	110-153	96,3	93,8-98,8	179	160-201
35-39	220	97,3	95,2-99,3	149	132-168	97,8	96,1-99,4	195	175-218
40-44	230	97,3	95,1-99,5	166	151-181	98,9	97,7-100,0	192	176-211
45-49	209	98,4	96,5-100,0	165	144-188	98,2	96,3-11,0	206	182-232
50-54	228	97,5	94,9-100,0	167	151-183	97,9	96,3-99,6	183	163-204
55-59	251	97,0	94,6-99,3	170	155-187	98,7	97,2-100,0	203	182-226
60-64	216	99,1	97,9-100,0	184	163-208	98,6	96,9-100,0	185	167-204
65-69	200	98,0	95,8-100,0	187	163-214	97,8	96,0-99,5	179	161-199
70-74	193	99,2	97,5-100,0	194	172-219	100,0	.	200	179-223
75-79	157	99,6	98,7-100,0	198	173-227	99,0	97,6-100,0	209	187-233



Tabel 6a. Leeftijdspecifieke prevalentie (%) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef, in de bevindelijk gereformeerde groep van de lage vaccinatiegraad gemeenten en in de niet-bevindelijk gereformeerde groep van de lage vaccinatiegraad gemeenten; Pienter-project 1995-1996.

landelijke steekproef	lage vaccinatiegraad gemeenten								
	bevindelijk gereformeerd			niet-bevindelijk gereformeerd					
	n	% $\geq 40$ RU/ml	95%-BI	n	% $\geq 40$ RU/ml	95%-BI			
0	620	26,6	22,2-31,0	24	30,9	3,9-57,9	82	19,2	9,2-29,3
1-4	823	81,8	79,5-84,2	38	36,2	25,2-47,2	117	87,9	77,9-97,9
5-9	559	93,6	91,6-95,7	16	97,5	88,8-100,0	81	98,4	95,6-100,0
10-14	580	96,1	94,2-98,0	20	99,2	95,3-100,0	82	92,5	87,7-97,2
15-19	455	96,2	94,5-98,0	18	100,0	.	80	98,6	95,3-100,0
20-24	340	94,5	92,2-96,9	16	100,0	.	49	92,9	83,6-100,0
25-29	377	94,7	91,9-97,4	13	92,2	78,1-100,0	59	97,1	91,7-100,0
30-34	434	96,2	93,3-99,1	8	100,0	.	74	97,5	93,4-100,0
35-39	502	97,1	95,5-98,7	18	100,0	.	86	97,8	94,0-100,0
40-44	479	97,8	96,4-99,2	11	100,0	.	88	97,1	93,6-100,0
45-49	470	98,6	97,2-99,9	9	100,0	.	78	99,8	98,7-100,0
50-54	494	97,5	96,0-99,0	8	100,0	.	84	97,1	92,2-100,0
55-59	501	97,8	96,5-99,1	13	98,9	91,8-100,0	82	97,9	94,0-100,0
60-64	454	98,8	97,8-99,9	11	100,0	.	86	100,0	.
65-69	466	98,1	96,7-99,4	11	100,0	.	72	100,0	.
70-74	412	99,5	98,5-100,5	15	100,0	.	61	100,0	.
75-79	332	99,3	98,4-100,5	5	100,0	.	62	96,4	91,4-100,0

Tabel 6b. Leeftijdspecifieke GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef, in de bevindelijk gereformeerde groep van de lage vaccinatiegraad gemeenten en in de niet-bevindelijk gereformeerde groep van de lage vaccinatiegraad gemeenten; Pienter-project 1995-1996.

leeftijdsgroep	lage vaccinatiegraad gemeenten										
	bevindelijk gereformeerde					niet-bevindelijk gereformeerde					
	n	GMT	95% GMT	n	GMT	n	GMT	95%-BI	n	GMT	95%-BI
0	620	24	22-26	24	31	24	31	22-43	82	22	18-28
1-4	823	111	102-120	38	39	38	39	28-54	117	130	101-167
5-9	599	129	119-141	16	147	16	147	83-263	81	136	116-161
10-14	580	146	137-156	20	161	20	161	114-26	82	132	104-169
15-19	455	188	175-203	18	177,	18	177,	110-285	80	200	174-230
20-24	340	178	164-193	16	261	16	261	198-343	49	150	95-235
25-29	377	185	168-204	13	140	13	140	88-224	59	136	110-168
30-34	434	159	146-173	8	167	8	167	91-306	74	155	135-179
35-39	502	171	157-186	18	166	18	166	139-199	86	181	139-237
40-44	479	177	166-188	11	116	11	116	79-170	88	181	148-222
45-49	470	189	173-207	9	244	9	244	177-336	78	172	136-217
50-54	494	174	161-189	8	149	8	149	78-284	84	185	147-232
55-59	501	185	173-199	13	153	13	153	113-207	82	176	146-212
60-64	454	183	167-199	11	233	11	233	101-537	86	158	138-181
65-69	466	187	171-204	11	162	11	162	88-297	72	190	159-226
70-74	412	197	181-214	15	200	15	200	120-36	61	202	159-256
75-79	332	206	190-223	5	244	5	244	92-648	62	183	165-203

Tabel 7. Prevalentie (%) en GMT (RU/ml) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef naar sociodemografische determinanten; Pienter-project, 1995-1996.

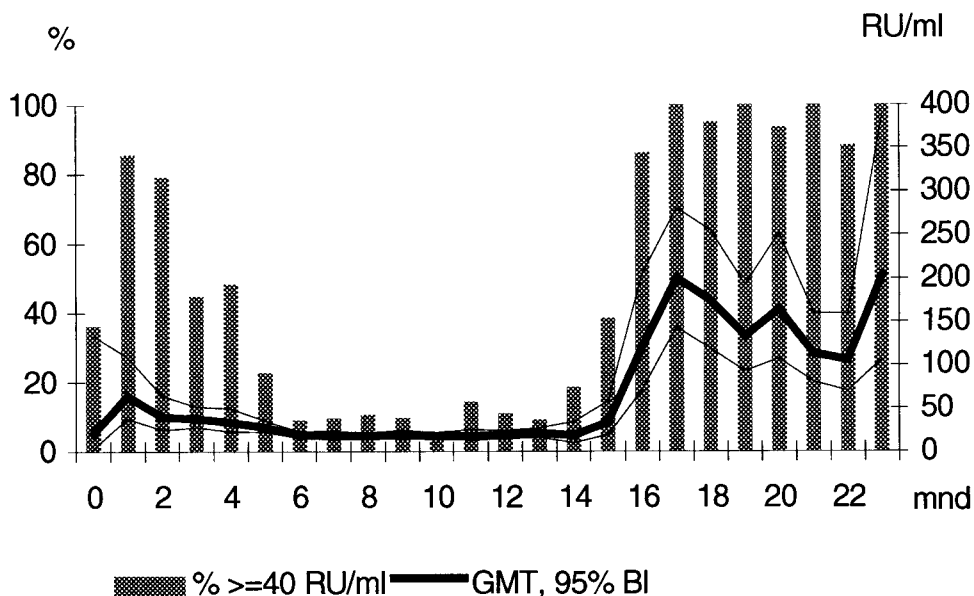
	n	≥ 40 RU/ml	95%-BI	GMT	95%-BI
<b>burgerlijke staat</b>					
samenwonend	400	95,6	93,3-97,9	178	159-199
gehuwd	3644	97,8	96,7-98,5	180	170-190
ongehuwd	3642	94,0	93,0-95,0	162	152-172
weduwe	349	98,2	96,0-100,0	181	160-203
gescheiden	219	95,8	92,2-99,5	181	153-214
<b>SES</b>					
laag	3992	95,2	94,3-96,1	166	158-174
middel	2416	94,8	93,7-95,9	159	152-168
hoog	1781	95,8	94,9-96,7	170	160-180
<b>nationaliteit</b>					
Nederlands	7990	95,2	94,6-95,8	167	160-175
Turks	61	84,1	65,1-100,0	112	81-155
Marokkaans	76	95,9	92,2-99,5	161	128-204
Noord-West Europees	41	85,6	73,4-98,1	136	93-200
Zuid-Oost Europees	27	100,0	.	218	158-302
overige	58	86,6	73,7-99,6	111	79-156
<b>regio</b>					
centraal	1681	94,5	93,2-95,9	159	149-171
Zuid-Oost	1734	95,1	94,2-96,1	161	149-175
Noord-West	1614	95,8	94,8-96,8	170	155-187
Noord-Oost	1671	95,4	94,2-96,7	161	148-175
Zuid-West	1598	94,8	92,3-97,3	180	149-218
<b>stedelijkheid</b>					
zeer sterk	924	95,3	93,2-97,4	177	139-225
sterk	1028	95,3	92,8-97,8	169	151-190
matig	2156	95,1	93,4-96,8	168	151-187
weinig	1761	95,5	94,3-96,7	164	152-176
niet	2429	94,8	93,9-95,6	159	148-171

overige; Afrikaans, Aziatisch, Arabisch, Amerikaans, Nieuw-Zeelands.

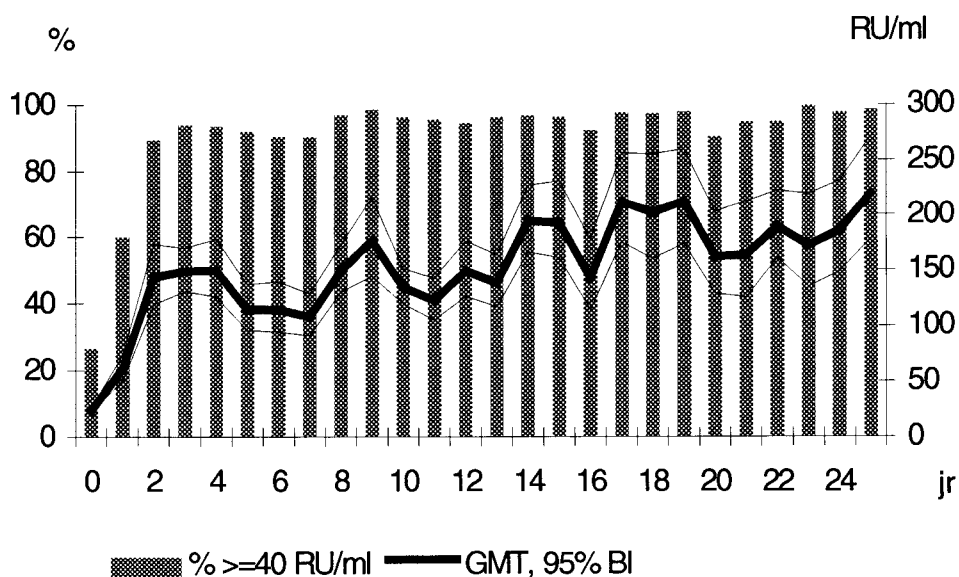
Tabel 8. Prevalentie (%) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef naar sociodemografische determinanten voor de leeftijdsgroep 1 tot 14-jarigen; Pienter-project 1995-1996.

	n	≥ 40 RU/ml	95%-BI
burgelijke staat			
ongehuwd	1940	91,2	90,0-92,4
SES			
laag	630	92,1	89,9-94,3
middel	693	89,7	85,8-93,6
hoog	597	91,8	89,5-94,0
nationaliteit (geboorteland=Nederland)			
Nederlands	1808	90,8	89,4-92,2
Turks	23	96,9	89,8-100,0
Marokkaans	33	99,5	98,3-100,0
regio in Nederland			
centraal	403	90,3	87,9-92,8
Zuid-Oost	415	91,0	87,1-95,0
Noord-Westl	385	92,7	90,2-95,2
Noord-Oost	392	91,1	88,0-94,1
Zuid-West	367	91,4	89,0-93,8
stedelijkheid			
zeer sterk	224	92,8	90,2-95,4
sterk	236	88,8	82,8-94,9
matig	499	92,4	90,7-94,1
weinig	436	92,1	89,8-94,4
niet	567	90,0	87,5-92,6

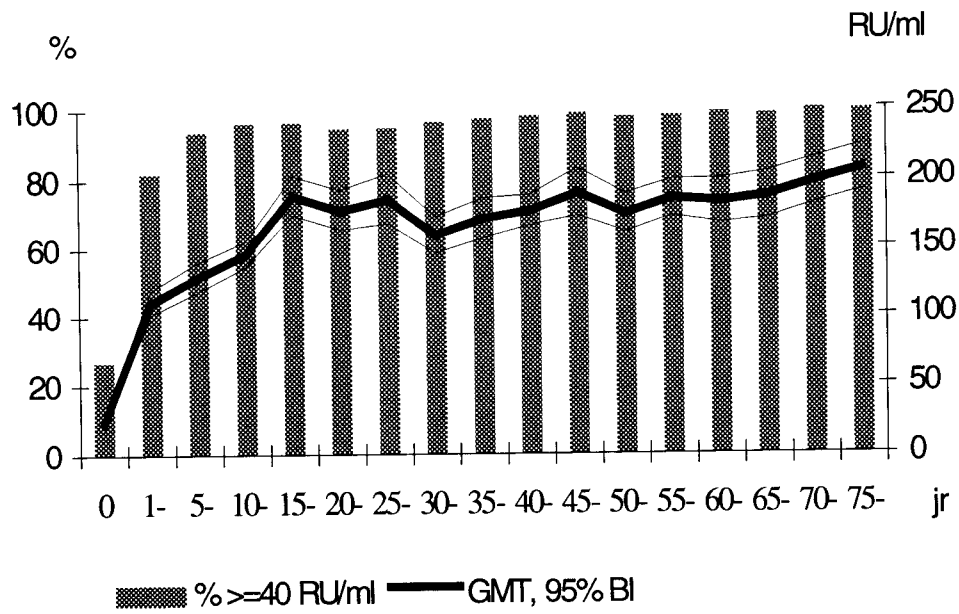
### Bijlage 3



Figuur 1. Prevalentie (%) en GMT (RU/ml met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef voor de leeftijd 0-23 mnd; Pienter-project 1995-1996.



Figuur 2. Prevalentie (%) en GMT (RU/ml en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef voor de leeftijd 0-25 jaar; Pienter-project 1995-1996.



Figuur 3. Prevalentie (%) en GMT (RU/ml met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) van antistoffen tegen het bofvirus in de landelijke steekproef voor de leeftijdsgroepen 0- en 1-4 t/m 75-79 jarigen; Pienter-project 1995-1996.