



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

# Infectieziekten Bulletin

Jaargang 23 | nummer 8 | oktober 2012

Themanummer Vaccinaties

Ontwikkelingen in het Rijksvaccinatieprogramma

Vaccinaties voor risicogroepen



# Colofon

## Hoofredactie

Mw. W.L.M. Ruijs, Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, RIVM  
**helma.ruijs@rivm.nl**

## Eindredactie

L.D. van Dooren, Communicatie, RIVM  
**lodewijk.van.dooren@rivm.nl**  
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven  
Tel.: 030 - 274 35 51 / Fax: 030 - 274 44 55

## Bureauredactie

Mw. M. Bouwer, Communicatie, RIVM  
**marion.bouwer@rivm.nl**  
Tel.: 030 - 274 30 09 / Fax: 030 - 274 44 55

Mw. K. van Beers, Communicatie, RIVM

**karin.van.beers@rivm.nl**  
Tel: 030 - 274 29 39

## Redactieraad

G.R. Westerhof, namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg | **gr.westerhof@igz.nl**  
Mw. E.M. Mascini, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie | **emascini@alysis.nl**  
C.J. Miedema, namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sectie Infectiologie en Immunologie | **carien.miedema@catharinaziekenhuis.nl**  
Mw. A. Rietveld, namens het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding van de GGD'en | **a.rietveld@ggdhvb.nl**  
Mw. T.D. Baayen, namens de V&VN verpleegkundigen openbare gezondheidszorg | **dbaayen@ggd.amsterdam.nl**  
Mw. C.A.C.M van Els, namens Vaccinologie, RIVM | **cecile.van.els@rivm.nl**  
J.H. Richardus, namens afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC | **j.richardus@erasmusmc.nl**  
H. Vennema, namens het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, RIVM | **harry.vennema@rivm.nl**  
A.J.M.M. Oomen, namens de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, RIVM | **ton.oomen@rivm.nl**  
Mw. I.V.F. van den Broek, namens Epidemiologie en Surveillance, RIVM | **ingrid.van.den.broek@rivm.nl**  
Mw. L.P.B. Verhoef, namens het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, RIVM | **linda.verhoef@rivm.nl**

## Ontwerp / lay-out

RIVM

## Contactgegevens redactie

RIVM, Postbus 1 | Postbak 13, 3720 BA Bilthoven  
Telefoon: (030) 274 30 09 / Fax: (030) 274 44 55  
**infectieziektenbulletin@rivm.nl**  
Aanmelden voor de maandelijkse digitale editie van het IB: **www.infectieziektenbulletin.nl**

## Inzending van kopij

Het Infectieziekten Bulletin ontvangt graag kopij uit de kring van zijn lezers. Auteurs worden verzocht rekening te houden met de richtlijnen die te vinden zijn op [www.infectieziektenbulletin.nl](http://www.infectieziektenbulletin.nl)

Het Infectieziekten Bulletin op Internet: [www.infectieziektenbulletin.nl](http://www.infectieziektenbulletin.nl)  
ISSN-nummer: 0925-711X

Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD'en, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Het Infectieziekten Bulletin is een medium voor communicatie en informatie ten behoeve van alle organisaties en personen die geïnformeerd willen zijn op gebied van infectieziekten en infectieziektebestrijding in Nederland. De verantwoordelijkheid voor de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk na overleg met de redactie, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

# Voorwoord

Beste lezers,

Het Infectieziekten Bulletin heeft jaarlijks een themanummer waarin dieper op één onderwerp wordt ingegaan en de verschillende aspecten daarvan belicht worden. Na Q-koorts en MRSA hebben we dit jaar gekozen voor het thema Vaccinatie.

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) beschermt sinds 1957 kinderen in Nederland tegen ernstige infectieziekten. Een groot deel van de bijdragen in dit nummer heeft dan ook betrekking op ziekten die in het RVP zijn opgenomen. Naast een overzichtsartikel over de pijlers van het Rijksvaccinatieprogramma, is er veel aandacht voor nieuwe ontwikkelingen.

De verheffing van kinkhoest laat zien dat er ook bij ziekten die al lange tijd deel uitmaken van het RVP aanpassingen in de vaccinatiestrategie nodig kunnen zijn. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van cocooning, het beschermen van jonge, nog ongevaccineerde zuigelingen door het vaccineren van hun ouders of verzorgers. Ook komen effectiviteit en bijwerkingen van het kinkhoestvaccin aan bod. Bof, een andere ziekte waar al geruime tijd tegen gevaccineerd wordt, steekt de laatste jaren de kop op onder studenten, de mogelijke oorzaken hiervan worden belicht. Daarnaast komt uiteraard de recent ingevoerde vaccinatie tegen HPV aan bod. Tot slot wordt -met het oog op verdere uitbreiding van het RVP- ingegaan op de het aantal prikken dat tijdens één consult kan worden toegediend, de mogelijkheid om vaccins te combineren, en op de mogelijkheid om het aantal vaccinaties tegen een ziekte (in dit geval pneumokokken) juist te verminderen.

Het thema vaccinatie omvat echter veel meer dan alleen het RVP. In het tweede deel van dit themanummer daarom ook aandacht voor de vaccinatie van risicogroepen als werknemers, ouderen, chronisch zieken en zwangeren. Waarom is het belangrijk zorgpersoneel te vaccineren en welke belangen spelen een rol, hoe staan zwangeren tegenover vaccinatie, en kunnen 'reizigersziekten' als hepatitis A voet aan de grond krijgen in Nederland? Hoe we de boodschap communiceren is daarbij zeker van belang.

Uit alle bijdragen blijkt het belang van vaccinatie. Er wordt veel onderzoek naar gedaan en de recente uitbraken van kinkhoest en bof maken duidelijk dat nieuwe onderzoeken en een adequate infectieziektebestrijding van groot belang zijn. Ook het aantal bijdragen dat we voor dit nummer mochten ontvangen geeft aan dat het thema leeft onder de lezers en schrijvers van het Infectieziekten Bulletin.

We hopen met dit themanummer dan ook te voorzien in een behoefte en wensen u bij het lezen ervan veel genoegen.

Namens de redactieraad

Helma Ruijs, *hoofdredacteur*



219 Voorwoord

## Gesignaleerd

222 Overzicht van bijzondere meldingen, clusters en epidemieën van infectieziekten in binnen- en buitenland  
E. Fanoy

## Rijksvaccinatieprogramma

224 De pijlers van het Rijksvaccinatieprogramma  
M.A.E Conyn-van Spaendonck, M. van Blankers-Zanders, T. van Dijk

229 Kinkhoest, terug van weggeweest  
N.A.T. van der Maas, F. Mooi, G.A.M. Berbers, C. Swaan, S. de Greeff, H.E. de Melker

235 Kinkhoestvaccinaties bij Nederlandse kinderen: 'geheugenimmunitet'  
L.H. Hendriks

238 Bijwerkingen van de kinkhoestboostervaccinatie op 4-jarige leeftijd  
J.M. Kemmeren, N.A.T. van der Maas, L.H. Hendriks, G.A.M. Berbers, H.E. de Melker, A.M. Buisman

243 Cocooning ter preventie van kinkhoest: een haalbare strategie in Nederland?  
O. Visser, J.L.A. Hautvast, L. Kamp, J. van der Velden, M.E.J.L. Hulscher

246 Bofvaccinfalen bij studenten: wat zijn mogelijke oorzaken?  
S. Gouma, H. J. Boot, R. S. van Binnendijk

249 Minder prikken voor pneumokokken conjugaatvaccinatie  
E.J.M. van Gils

251 Seroprevalentie van 7 kankerverwekkende HPV-typen in Nederland  
M. Scherpenisse, M. Mollers, R. Schepp, H.J. Boot, H. de Melker, C. Meijer, G. Berbers en F. van der Klis

259 Monitoring van vaccinatiegraad en bijwerkingen van het HPV-vaccinatieprogramma  
T.M. van 't Klooster, M. Mollers, A. Steens, C.C.H. Wielders, A. van Lier, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker

265 Uitbreiding aantal prikken per vaccinatieconsult: mening van ouders en professionals  
P. Kaaijk, D.E. Kleijne, N.Y. Rots

268 Combineren van vaccins: The sky is the limit?  
H.J. Boot, G.A. Berbers, J. Whelan, S.J. M. Hahné

## Vaccinaties voor risicogroepen

271 De impact van veroudering op de immuunrespons tegen vaccins en infectieziekten  
T. Guichelaar, P. Kaaijk

276 Acceptatie van vaccinatie tijdens de zwangerschap  
A. van Lier, A. Steens, J. A. Ferreira, N. A.T. van der Maas, H. E. de Melker

280 Q-koortsvaccinatie hoogrisicopatiënten  
M. Bults, D.J.M.A. Beaujean, C. J. Wijkmans, A. Timen, J.H. Richardus, H.A.C.M. Voeten.

283 Hepatitis A-infectie: een risico voor Nederland?  
L. Verhoef, M. Koopmans

286 Griepvaccinatie zorgpersoneel: het blijft zoeken naar de juiste weg  
A.D.J. van der Geest-Blankert

288 Vaccinatie van werknemers altijd aanbieden?!  
H.P.J. Stinis

291 Reizigersvaccinatie? Begrijpelijke voorlichting maakt het verschil  
C. Rozendaal

## Registraties infectieziekten

293 Meldingen Wet publieke gezondheid

294 Meldingen uit de virologische laboratoria

295 Nationale surveillance van MRSA

295 Nationale surveillance van CPE

# Gesignaleerd

## Overzicht van bijzondere meldingen, clusters en epidemieën van infectieziekten in binnen- en buitenland tot en met 20 september 2012

### Binnenlandse signalen

#### Landelijke verheffing van *Cryptosporidium*

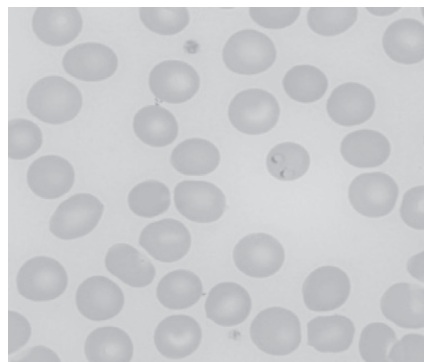
Er is een opvallende toename van *Cryptosporidium* in verschillende delen van het land. De percentages van ingezonden *Cryptosporidium*-positieve fecesmonsters verschilt per regio, maar grofweg is het percentage dit jaar circa 5-10% versus 1% in voorgaande jaren in de nazomer. Het leeftijdsdeel van kinderen jonger dan 10 jaar lijkt toe te nemen. Het is nog niet duidelijk of het bij alle patiënten eenzelfde stam betreft en of het dan een dierlijke (*C. parvum*) of humane (*C. hominis*) stam is. De stammen zullen hiertoe nog nader worden onderzocht bij het RIVM. De parasiet kan vooral bij mensen met een immuundeficiëntie heftige diarree veroorzaken. Het zwemmen in oppervlaktewater is de meest waarschijnlijke oorzaak, maar ook contact met feces van runderen of schapen kan leiden tot besmetting. Er is geen landelijke surveillance voor *Cryptosporidium*. De betrokken GGD'en brengen de verheffing nader in kaart.

(Bronnen: Salto Diagnostisch Centrum Utrecht, Tergooiziekenhuizen, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek Enschede, Diakonessenhuis Utrecht, UMC-Utrecht, RIVM-LIS, GGD'en Gooi & Vechtstreek, Flevoland, Utrecht en Midden-Nederland)

### Malaria tropica mogelijk opgelopen in Zuid-Europa

Eind augustus jl. werd een Liberiaanse man wonend in Nederland opgenomen met sinds 5 dagen heftige buikklachten en koorts. Een bloeduitstrijk (differentiële telling) toonde *Plasmodium falciparum* aan. (Figuur 1) Hij reageerde goed op een behandeling met kinine en een nabehandeling met atovaquon/ proguanil. De patiënt was de afgelopen 4 jaar niet buiten Europa geweest. In het verleden heeft hij in Liberia malaria doorgemaakt. Deze zomer was hij in Italië en Spanje geweest. Afrikaanse vrienden die hij daar heeft bezocht reizen regelmatig op en neer naar Afrika en zouden klachten hebben gehad die passen bij malaria. In Europa opgelopen malaria tropica is sporadisch beschreven. Mogelijke verklaringen zijn besmette muggen die zijn mee gereisd met de bagage of vliegtuigen, of lokale transmissie in Spanje of Italië. Er zijn daar muggen die als vector kunnen dienen en een immigrant met gametocyten in zijn bloed zou een lokaal reservoir kunnen vormen.

(Bronnen: arts-microbioloog J.A.Kaan, internist-infectioloog S.U.C. Sankatsing (beiden werkzaam bij Diakonessenhuis Utrecht) en GGD Midden-Nederland)



**Figuur 1** Bloeduitstrijk patiënt.  
Bron foto D. van Deursen-Hoek

### Verheffing echovirus 9 op een kinderdagverblijf

De GG&GD Utrecht meldt een cluster van exantheem in de babygroep van een kinderdagverblijf. Half augustus werden in de loop van een week 6 kinderen ziek met koorts en fijnvlekkig, puntvormig exantheem dat begon op de buik en zich vervolgens verspreidde over de rest van het lichaam. De leidsters hadden geen klachten. De gemiddelde ziekteduur was 5 tot 7 dagen. Opvallend was dat een week na de eerste ziektedag van het eerste kind, de moeder van dit kind is opgenomen vanwege een virale meningitis veroorzaakt door een enterovirus. Een dag na de moeder ontwikkelde ook de vader koorts en hoofdpijn. Bij de vader is geen diagnostiek gedaan en hij is hersteld. Van 5 kinderen met klachten zijn fecesmonsters voor diagnostiek opgestuurd naar het RIVM-LIS. Subtypering toonde bij 2 kinderen en de moeder een echovirus 9 aan. Enterovirussen komen relatief veel voor in Nederland, ook op kinderdagverblijven. Echovirus 9 is geassocieerd met exantheem en virale meningitis. Een cluster als deze wordt niet vaak gemeld of bevestigd met diagnostiek. (Bronnen: GG&GD Utrecht, Diakonessenhuis Utrecht, RIVM-LIS)

## Buitenlandse signalen

### Hantavirus pulmonair-syndroom onder bezoekers Yosemite Park in de VS

In het Yosemite Park in de VS zijn 9 mensen ziek geworden door het Sin Nombre hantavirus. De mensen kregen ernstige longklachten (Hanta Pulmonair Syndrome). Drie van hen zijn overleden. De kans om na een bezoek aan Yosemite Park ziek te worden van het hantavirus is heel klein. Het park heeft de tent cabines gesloten nadat er hertmuizen (*Peromyscus maniculatus*, zie foto 1) waren aangetroffen. Hertmuizen vormen het reservoir van het Sin Nombrevirus, een hantavirus. Overdracht naar de mens vindt plaats door het inademen van aerosolen met ingedroogde muizenurine of -feces. Het virus is niet van mens-op-mens overdraagbaar. De parkautoriteiten hebben mensen die tussen 10 juni en 24 augustus hebben overnacht in de signature tent cabins in Curry Village of in de High Sierra Camps in Yosemite National Park geïnformeerd over de situatie en gevraagd alert te zijn op symptomen van hantavirusinfectie. Bij geen van de Nederlanders die in Yosemite Park hebben overnacht is een hantavirusbesmetting gemeld (Bron: RIVM-LCI)



**Foto 1** *Peromyscus Maniculatus*  
Bron foto <http://www.cedarcreek.umn.edu/mammals/cricetidae.html>

### Patiënt met vossenlintworm in Zweden

Het Zweedse Centrum voor Infectieziektebestrijding meldt op haar website een patiënt met vossenlintworm (*Echinococcus multilocularis*). De patiënt zou waarschijnlijk in Centraal-Europa besmet zijn. Het risico op besmetting in Zweden wordt door de gezondheidsautoriteiten als erg klein geschat. Wel zijn er in Zweden sinds februari 2011 een viertal besmette vossen aangetroffen op verschillende locaties in het land. (Bron: Smittskyddsinstutet)

### Krim-Congo hemorrhagische koortsvirus bij schapen in Roemenië

Een studie uitgevoerd in 2008 en gepubliceerd in 2012 (Ceianu et al, Vector-Borne and Zoonotic Diseases 2012) toont voor het eerst circulatie van Krim-Congo hemorrhagische koortsvirus (CCHF-virus) onder schapen in Oost-Roemenië (Tulcea). 28% (131/ 471) van de schapen waren IgG-positief voor het virus. De *Hyalomma marginatum*-teek, die als vector dient, komt endemisch voor in Roemenië. De schapen vertonen zelf geen klachten, maar dienen als gastheer voor de teken en kunnen bovendien het virus vermeerderen en zo tijdens een viremie andere teken besmetten. Op de Balkan komt CCHF al enige tijd voor. Zo hebben de gezondheidsautoriteiten in Kosovo recent 11 bevestigde humane gevallen gemeld. CCHF verloopt bij mensen soms mild, maar kan ook leiden tot hemorrhagische koorts en sterfte. De nu aangetoonde seroprevalentie onder schapen in Roemenië geeft aan dat het verspreidingsgebied van CCHF verandert. (Bronnen: Episouth, Ceianu et al, Vector-Borne and Zoonotic Diseases 2012)

### Bijzonder bijtincident in de Verenigde Staten

In een meer in de Amerikaanse staat Pennsylvania is een zwemmer gebeten door een rabide bever (Foto 2). Omdat het ongebruikelijk is dat bevers mensen aanvallen, werd het dier getest op rabiës.



**Foto 2** Noord-Amerikaanse bever  
Bron foto Adam Welz

De bever bleek positief. Uit het gebied zijn ook berichten van mogelijk rabide vossen die mensen hebben aangevallen. Het lijkt daarom waarschijnlijk dat de bever rabiës heeft opgelopen via een lokale, rabide vos. De zwemmer kreeg postexpositieprofylaxe. (Bron: Promed)

### Antraxuitbraak onder injecterende druggebruikers

Sinds juni dit jaar zijn er in totaal 11 antraxpatiënten gemeld onder injecterende druggebruikers uit verschillende Europese landen. Vier patiënten zijn overleden. De meldingen komen uit Duitsland (4), Denemarken (2), Frankrijk (1) en Groot-Brittannië (4). De bron is waarschijnlijk een partij besmette heroïne, net zoals tijdens een antraxuitbraak in 2010 het geval was. Het is nog niet bekend waar deze partij vandaan komt of naar welke landen deze is gedistribueerd. (Bron: EWRS)

### Auteur

E. Fanoy, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

E. Fanoy | ewout.fanoy@rivm.nl

# Rijksvaccinatieprogramma

## De pijlers van het RVP borgen veiligheid en effectiviteit

M.A.E. Conyn-van Spaendonck, M. van Blankers-Zanders, T. van Dijk

Sinds de start in 1957 is het Rijksvaccinatieprogramma van een programma dat aanvankelijk gericht was op de preventie van 5 ziekten, te weten pokken, difterie, tetanus, kinkhoest en polio, uitgebreid naar 12 ziekten. Het RVP heeft tot doel de bevolking te beschermen tegen verschillende ernstige infectieziekten. Een belangrijk aspect hiervan is dat met de meeste vaccinaties binnen het RVP geprobeerd wordt om bescherming te bieden aan de gevaccineerde, maar ook de verspreiding van ziekteverwekkers te stoppen en epidemieën te voorkomen.

Het is bekend dat door zogenoemde groepsimmunitet de verspreiding van ziekteverwekkers kan worden gestopt waardoor epidemieën kunnen worden voorkomen. Er is dan een zodanige beschermingsgraad in de bevolking dat de ziekteverwekker onvoldoende vatbaren vindt om zich te verspreiden en incidentele vatbare personen door immune personen afgeschermd zijn. Dit betekent dat ook mensen die niet gevaccineerd willen of kunnen worden, indirect beschermd zijn. Van mazelen en rodehond is bijvoorbeeld bekend dat bij een vaccinatiegraad van ongeveer 95 procent de ziekte zich niet meer kan verspreiden. Daarom is het voor de meeste vaccinaties uit het RVP zo belangrijk om, met respect voor de vrijwilligheid van deelname aan het vaccinatieprogramma, een hoge vaccinatiegraad te bereiken.

De vrijwillige deelname aan het RVP is hoog en het programma is effectief gebleken in het voorkomen van infectieziekten. Een aantal stevige pijlers borgen het succes van het RVP. In dit artikel, dat een bewerking is van een brief van minister Schippers aan de Tweede Kamer over de stand van zaken bij het RVP, wordt het belang van al die onderdelen voor een effectief RVP toegelicht. (1) Ook wordt ingegaan op enkele ontwikkelingen en uitdagingen voor de toekomst.

### Waarom is het RVP succesvol?

Vóór de invoering van het RVP en de later afzonderlijk ingevoerde vaccinaties kwamen ziekten waartegen de vaccinaties beschermen veelvuldig voor. Na invoering daalde het aantal ziekte- en sterfgevallen drastisch. Dit is toe te schrijven aan de vaccinatiegraad die in Nederland al jaren zeer hoog is. Voor zuigelingen lag de in 2012 gerapporteerde deelname aan de DKTP-vaccinatie op 95,4%, aan de Hib-vaccinatie op 96,0% en aan de pneumokokkenvaccinatie op 94,8%; dat is (ruim) boven

de Nederlandse norm van 90%. Van de peuters kreeg 95,9% de meningokokken C-vaccinatie en eveneens 95,9% de BMR-vaccinatie, van de kleuters 92,3% de DKTP-vaccinatie en van de schoolkinderen kreeg 93% een herhalings DTP-vaccinatie en 92,6% een tweede BMR-vaccinatie. (2)

Het succes van het RVP is afhankelijk van diverse factoren. Vanzelfsprekend is een eerste voorwaarde dat de gebruikte vaccins veilig en effectief zijn, dus weinig bijwerkingen geven en goed beschermen tegen de doelziekten. Een andere belangrijke voorwaarde is dat ouders voldoende vertrouwen hebben in het programma en bereid zijn om hun kinderen te laten vaccineren. De kritische en onafhankelijke beoordeling door de Gezondheidsraad (GR) voordat vaccinkandidaten een plaats krijgen in het RVP is daarvoor van cruciaal belang. (4) Ook de manier waarop het programma georganiseerd is draagt bij aan het succes; het wordt centraal aangestuurd door het RIVM, maar is tegelijkertijd sterk lokaal verankerd in de jeugdgezondheidszorgorganisaties. Juist deze combinatie biedt voordelen.

### De organisatie van het RVP

#### Aanschaf en distributie van vaccins

Het RIVM is verantwoordelijk voor de aanschaf en distributie van vaccins. Doordat in één keer voor de gehele doelgroep vaccin aangekocht kan worden en doordat men hiermee veel ervaring heeft, kunnen contracten gesloten worden voor een relatief lage prijs en tegen gunstige voorwaarden. Ook is het door deze manier van werken mogelijk om snel vaccins terug te halen en te vervangen door alternatieve vaccins, wanneer er (mogelijk) iets aan de hand is met een vaccin(batch) van een bepaalde fabrikant.

Het RVP sinds 1957 en het vaccinatieschema anno 2012

1953	Difterie
1954	Difterie, kinkhoest en tetanus met combinatievaccin DKT
1957	Polio > start RVP
1962	Difterie, kinkhoest, tetanus en polio met DKTP-combinatievaccin voor babies
1965	Difterie, tetanus en polio met DTP-combinatievaccin voor 4- en 9-jarigen
1974	Rodehond voor 11-jarige meisjes
1976	Mazelen voor 14-maanden-oude peuters
1987	Bof, mazelen en rodehond voor meisjes én jongens van 14 maanden en 9 jaar met BMR-combinatievaccin in plaats van apart rodehond- en mazelenvaccin
1993	<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)-ziekte, aparte prik
2001	Kinkhoest met acellulair vaccin voor 4-jarigen naast DTP-vaccin
2002	Meningokokken C-ziekte met MenC-vaccin voor kinderen van 14 maanden, geboren op of na 1-6-2001; inhaalcampagne voor alle kinderen tot en met 18 jaar
2003	Hepatitis B (HepB) op 2, 3, 4 en 11 maanden voor risicokinderen: kinderen waarvan tenminste één van de ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B middel- of hoogendemisch is (prevalentie van dragerschap $\geq 2\%$ ); kinderen van HBsAg-positieve moeders (draagsters van het hepatitis B-virus). Hib voortaan in combinatievaccin DKTP-Hib
2005	DKTP-Hib-vaccin vervangen door nieuw DaKTP-Hib-vaccin met acellulaire kinkhoestcomponent
2006	HepB-0 voor kinderen van HBsAg-positieve moeders HepB voortaan in combinatievaccin DaKTP-Hib-HepB voor risicokinderen Pneumokokkenziekte met 7-valent vaccin voor alle kinderen op 2, 3, 4 en 11 maanden Kinkhoest voor 4-jarigen voortaan in combinatievaccin DaKTP
2008	DKTP-Hib-HepB voor kinderen met downsyndroom
2009	HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker in een inhaalcampagne voor meisjes uit de geboortejaren 1993 t/m 1996
2010	HPV-vaccinatie in het reguliere RVP voor 12-jarige meisjes (start met geboortjaar 1997)
2011	Overgang van 7-valent naar 10-valent pneumokokkenvaccin Overgang op algemene hepB-vaccinatie met DKTP-Hib-HepB-combinatievaccin.

Dat heeft geleid tot het volgende RVP-vaccinatieschema anno 2012:

Vaccinaties	op de leeftijd van
HepB-0*	0 maanden (< 48 uur)
DKTP-Hib-HepB-1 + Pneu-1	2 maanden
DKTP-Hib-HepB-2 + Pneu-2	3 maanden
DKTP-Hib-HepB-3 + Pneu-3	4 maanden
DKTP-Hib-HepB-4 + Pneu-4	11 maanden
BMR-1 + MenC	14 maanden
DKTP-5	4 jaar
DTP-6 + BMR-2	9 jaar
HPV-1, HPV-2, HPV-3	12 jaar + 1 + 5 maand(en) (alleen meisjes)

\* Alleen voor kinderen van HBsAg-positieve moeders

Ruim voor 1957, al sinds 1799, werd er in Nederland tegen pokken gevaccineerd. Nadat de inentingwet van kracht werd (1939) kreeg de pokkenvaccinatie al een meer programmatisch karakter. In 1974 werd gestopt met vaccineren omdat pokken hier niet meer voorkwam. In 1980 verklaarde de WHO officieel dat pokken was uitgeroeid.

## Oproep en registratie

Het RIVM verzorgt de oproep en houdt landelijk in één centraal systeem bij wat de vaccinatiestatus is van ieder kind. Dit garandeert een sluitend systeem van oproep en registratie. Kinderen kunnen daarmee niet of nauwelijks uit beeld raken, ook niet wanneer zij bijvoorbeeld verhuizen. Wanneer een kind niet volledig gevaccineerd is wordt zo nodig een herhalingsoproep verstuurd. Ook wordt een automatische melding afgegeven wanneer bijvoorbeeld niet de juiste intervallen tussen opeenvolgende vaccinaties zijn aangehouden. Dit alles versterkt de kwaliteit van de programma-uitvoering. Tot slot kunnen met de centrale database ook rapportages worden gemaakt over de vaccinatiegraad in Nederland. (5)

## Uitvoering

De vaccinaties zijn een vast onderdeel van de jeugdgezondheidszorg. Hiervoor worden alle kinderen in Nederland uitgenodigd. (Thuis)zorgorganisaties en GGD' en voeren op de consultatiebureaus voor zuigelingen en tijdens de consulten in het kader van de jeugdgezondheidszorg, zowel het RVP als de jeugdgezondheidszorg (JGZ) uit. Deze uitvoeringsorganisaties zijn lokaal sterk verankerd en voor de burger herkenbaar en dicht bij huis. Ouders kunnen dus voor het volgen van de groei en ontwikkeling van hun kind en advies hierover, alsook voor het halen van de vaccinaties, terecht bij één jeugdgezondheidsorganisatie. Vaak ook nog tijdens hetzelfde consult. Door deze manier van werken is de drempel voor ouders om hun kinderen te laten vaccineren zo laag mogelijk.

### Voorkómen ziekte en sterfte (3)

Een overzicht van de impact van vaccinatie:

- Difterie: daling na de tweede wereldoorlog; in 1950 3000 ziektegevallen en 200 sterfgevallen; nu verdwenen uit Nederland.
- Tetanus: weliswaar altijd weinig ziektegevallen maar tetanus was bijna altijd fataal. In 1950 overleden 26 patiënten aan tetanus. In 2010 werden 2 gevallen van tetanus bij ouderen gemeld; beide overleefden de infectie.
- Polio: tijdens de grote epidemie in 1956 waren er 2206 ziektegevallen, waarvan 1784 met verlammingen; 10% van hen werd beademd (in de zogenaamde ijzeren long) en desondanks waren er 70 sterfgevallen (3%). Na invoering van de vaccinatie werden in de jaren '60 clustertjes van polio onder ongevaccineerden in het gebied van de *bible belt* gezien. In 1978 brak er echter een epidemie uit die leidde tot 110 ziekte- en 1 sterfgeval(len) en in 1992/1993 wederom met 71 ziekte- en 2 sterfgevallen. Steeds werden alleen ongevaccineerden getroffen.
- Kinkhoest: in 1950 145 sterfgevallen bij gemiddeld 150.000 ziektegevallen per jaar; thans worden in epidemische jaren jaarlijks 4000-9000 gevallen geregistreerd met gemiddeld 1 sterfgeval per jaar. Echter, kinkhoest is momenteel niet geheel onder controle.
- Mazelen: In de jaren '30 van de vorige eeuw: 200-300 sterfgevallen per jaar; in 1999/2000 bij een grote epidemie in de *bible belt*: 3292 ziektegevallen waaronder 3 sterfgevallen. Sindsdien nog 2 sterfgevallen: 2003 en 2009. In 2008 was er een uitbraak van mazelen onder antroposofen met 100 gevallen. In 2011 51 gemelde gevallen, voornamelijk ten gevolge van import vanuit uitbraken in Europa (met name Frankrijk).
- Bof in 1950: 9 sterfgevallen. Bof was jarenlang onder controle, maar na een uitbraak onder ongevaccineerden in 2007-9, brak er eind 2009 een epidemie uit onder studenten die zich via de studentensteden verder over Nederland verspreidde onder jong volwassenen die conform het RVP tweemaal gevaccineerd zijn.
- Rodehond in 1950: 2 sterfgevallen; in 2004/2005 een epidemie onder ongevaccineerden in de *bible belt* met 387 gevallen waarvan 32 zwangeren; dat leidde tot 2 dood-gebooren kindjes en 6 gevallen van congenitaal rubella syndroom (CRS). Rodehond is momenteel onder controle.
- Na de invoering van vaccinatie tegen Hib in 1993 daalde het aantal gevallen van ongeveer 250 per jaar naar gemiddeld 30 per jaar. Het aantal kinderen dat ondanks vaccinatie ziek werd steeg in 2002, maar daalt weer sinds 2006. In 2011 waren er 2 gevallen van Hib-ziekte onder gevaccineerde kinderen.
- Na de introductie in 2002 van menC-vaccinatie in respons op de opkomst van deze variant sinds 2000 waarbij veel slachtoffers vielen onder adolescenten, werd tot 2010 geen enkel geval van menC-ziekte meer gezien onder gevaccineerden. In 2009 deed zich een eerste geval voor in een gevaccineerd kind en ook in 2010 werd menC-ziekte bij één gevaccineerd kind geconstateerd; beide kinderen hadden een immuunstoornis.
- Na invoering van de pneumokokkenvaccinatie in 2006 met vaccin dat tegen 7 pneumokokkenserotypes beschermt, is de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte (IPZ) als gevolg van de serotypes die in het vaccin zitten, sterk gedaald onder 0-4 jarigen (van 15 per 100.000 in 2005 naar 0,5 per 100.000 in 2011). Echter, de incidentie van ziekte als gevolg van serotypes die niet in het vaccin zitten is licht gestegen na invoering van vaccinatie (van 7 per 100.000 in de jaren voor vaccinatie naar 8,5 per 100.000 in de jaren na vaccinatie). Ook onder oudere kinderen en volwassenen is de incidentie van IPZ door vaccinserotypes gedaald, waarschijnlijk als gevolg van groepsimmuuniteit, maar IPZ door niet-vaccinserotypes is gestegen waardoor de overall incidentie vrijwel gelijk is gebleven in deze groep.

## Ondersteuning en deskundigheidsbevordering van professionals

Het RIVM ondersteunt de uitvoerders van het RVP via de verschillende regiokantoren, zowel logistiek als inhoudelijk. Medische adviseurs van het RIVM geven bijvoorbeeld advies over individuele kinderen en verzorgen trainingen voor professionals. Verder worden richtlijnen voor de uitvoering up to date gehouden en wordt geregeld actuele informatie verspreid aan de professionals via het elektronische bulletin RVP Nieuws. Voor professionals is de website [www.rivm.nl/rvp](http://www.rivm.nl/rvp) ingericht.

## Communicatie met het publiek

De ziekten waartegen het RVP beschermt zijn tegenwoordig nauwelijks meer zichtbaar. Hierdoor zijn de verworvenheden van het RVP minder in beeld. Er zijn dan ook meer dan vroeger kritische geluiden over het nut van vaccinatie en het gevaar van

bijwerkingen. Goede voorlichting is daarom essentieel. Sinds 2003 heeft het RIVM veel nieuwe activiteiten ondernomen om de voorlichting te versterken. Voor het algemeen publiek is er onder andere een website met achtergrondinformatie en filmpjes over het programma: [www.rivm.nl/rijksvaccinatieprogramma](http://www.rivm.nl/rijksvaccinatieprogramma). Ouders ontvangen na geboorte van het kind een oproepset met uitnodigingsbrief en informatiebrochure. Verder is er een reeks folders over de verschillende vaccinaties. Het RIVM monitort dagelijks de berichtgeving over vaccinaties in de (sociale) media en plaatst daar zo nodig een reactie of verwijst naar de RVP-website voor juiste informatie. Interactieve communicatie speelt een steeds grotere rol. Via sociale media als Facebook en Twitter onderhoudt het RIVM ook direct contact met betrokkenen. Momenteel wordt ook onderzoek opgezet naar de vaccinatiebereidheid van ouders. Dit levert belangrijke informatie op voor de communicatiestrategie, natuurlijk steeds met respect voor de eigen keuzevrijheid.

## Monitoring van de effectiviteit van het programma

Het RIVM volgt de effectiviteit van het RVP nauwgezet. Dit is cruciaal om de ontwikkelingen die relevant zijn voor het vaccinatiebeleid snel te kunnen signaleren. Deze signalen vormen een bron van informatie voor de GR, die de minister van VWS adviseert over gewenste aanpassingen in het vaccinatieprogramma. Het RIVM heeft hiertoe verschillende monitoringsystemen ingericht. Zo wordt bijvoorbeeld gevolgd hoe het staat met de vaccinatiegraad. En er wordt bijgehouden in hoeverre de ziektes, waartegen de vaccinatie moet beschermen, (nog) vóórkomen. Verder wordt gekeken of ziekteverwekkers veranderen (kiemsurveillance) en of het gebruikte vaccin hierop aansluit. Ook wordt er geïnventariseerd hoe het staat met de immuniteit van de bevolking tegen de verschillende ziektes (immunosurveillance), zowel voor de korte termijn als over jaren.

## Veiligheidsbewaking

Tot 2011 was het RIVM ook verantwoordelijk voor de registratie en causaliteitsbeoordeling van gemelde mogelijke bijwerkingen na vaccinatie. Per 1 januari 2011 is deze taak overgedragen aan het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, dat ook de geneesmiddelenbewaking uitvoert.

Wanneer het programma gewijzigd wordt of nieuwe vaccins geïntroduceerd worden doet het RIVM, naast de reguliere registratie door Lareb, ook actief cohortonderzoek. Hiermee wordt het achtergrondniveau van klachten, die mogelijk met vaccinatie geassocieerd zouden kunnen worden, vastgelegd en verschuivingen in de bekende klachtenpatronen vastgesteld.

## Relevante ontwikkelingen

### Afname van immuniteit

Sommige vaccins beschermen niet levenslang. In de loop van de jaren kan de bescherming van het vaccin afnemen. Dit komt mede doordat de circulatie van sommige ziekteverwekkers na invoering van algemene vaccinatie is afgenomen. De immuniteit tegen de betreffende infecties wordt daarom niet, zoals vroeger wel het geval was, op een natuurlijke manier geboosterd (opgepept) door incidenteel contact met de ziekteverwekker. Hierdoor kunnen individuen toch infecties oplopen waartegen zij in het verleden gevaccineerd zijn. We zien dat fenomeen van teruglopende immuniteit bij bof en kinkhoest. Theoretisch zou dit fenomeen voor alle onderdelen van het RVP kunnen gelden. Wel zien we bij bof en kinkhoest dat de ziekte bij mensen die als kind gevaccineerd zijn over het algemeen veel minder ernstig verloopt dan bij ongevaccineerden. Bij kinkhoest vormen deze mensen vooral een risico als bron voor infectie van niet of nog onvoldig gevaccineerde zuigelingen.

## Vaccinatiebereidheid

De eerder genoemde sociaalgeografische clusters van ongevaccineerden, zoals in de bible belt, blijven punt van zorg. Binnen deze groepen blijft - na import van de verwekker - het risico op verspreiding van RVP-ziekten bestaan. Een andere kwetsbaarheid is de afwijzing van vaccinatie door mensen in antroposofische kringen en dan vooral van vaccinatie tegen bof, mazelen en rodehond. Dit speelt ook elders in Europa en heeft tot uitbraken geleid van mazelen en rodehond. De afwijzing van de nieuwe HPV-vaccinatie was zeker niet tot de voorgenoemde groepen beperkt. De vaccinatiegraad daalde kort na de introductie snel tot onder de 50%. Maar nu er, na vernieuwing van de communicatie over HPV met inzet van nieuwe middelen, minder onrust en twijfel heerst over de veiligheid en effectiviteit van het vaccin, is er een stijgende trend richting 60% te zien.

## Wijzigingen in het RVP

Wanneer de epidemiologische ontwikkelingen en/of de komst van (ver)nieuw(d) vaccin dat noodzakelijk en mogelijk maken kunnen wijzigingen in het RVP worden doorgevoerd. Voorbeelden zijn de vervroeging in 1999 van de start van het vaccinatieschema voor zuigelingen om sneller bescherming te bieden tegen kinkhoest waarvoor juist jonge zuigelingen zo kwetsbaar zijn, de toevoeging in 2001 van kinkhoest aan de vaccinatie van vierjarigen en in 2005 de overgang op acellulair kinkhoestvaccin. In 2011 zijn in het RVP 2 veranderingen doorgevoerd, waardoor de bevolking beter tegen infectieziekten wordt beschermd.<sup>(6)</sup> In de eerste plaats worden sindsdien alle kinderen tegen hepatitis B gevaccineerd; voorheen waren dat alleen bepaalde risicogroepen. Daarnaast wordt een nieuw vaccin tegen pneumokokkenziekte gebruikt dat tegen 10 typen van de pneumokokbacterie beschermt in plaats van 7. In de toekomst zullen ook nieuwe effectieve vaccins beschikbaar komen. Deze vaccins passen waarschijnlijk niet allemaal vanzelfsprekend binnen het huidige RVP. Het kan bijvoorbeeld gaan om vaccins voor oudere leeftijdsgroepengroepen (pneumokokken, gordelroos), voor specifieke (medische) risicogroepen (hepatitis C, tuberculose) of om vaccins die beschermen tegen andere ziekten dan infectieziekten (bijvoorbeeld kanker). Ook zijn de ziekten waar deze vaccins tegen beschermen in sommige gevallen minder ernstig dan die waartegen de vaccins uit het huidige RVP beschermen. Denk bijvoorbeeld aan een ziekte als waterpokken. Het RVP zoals we dat kennen beschermt *grosso modo* tegen gemakkelijk over te dragen, potentieel direct (levens)bedreigende kinderziekten.

Tot nu toe wordt in Nederland bijna alleen gevaccineerd binnen het RVP. Daarbuiten worden, behalve reizigersvaccinatie en griepvaccinatie, nauwelijks vaccinaties gegeven en is er ook weinig vraag naar. Wanneer er in de toekomst meer en andere effectieve vaccins beschikbaar komen, stelt dit ons voor nieuwe vragen. Bijvoorbeeld: welke vaccins behoren tot het RVP en waarom? Welke vaccins passen in de toekomst niet (meer) binnen het RVP? Hoe is de beschikbaarheid en toegankelijkheid van deze vaccins geregeld en is dit toereikend? Welke rol moet de overheid (nog) nemen voor deze vaccins? Antwoord op deze vragen is ook belangrijk voor behoud van het

draagvlak voor het RVP. Het moet voor mensen duidelijk zijn waar de keuzes voor de vaccins binnen het RVP op gebaseerd zijn en men moet weten waarom de overheid bijvoorbeeld streeft naar een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad voor bepaalde vaccinaties. Voorkomen moet worden dat het RVP-kader steeds verder opgerekt wordt, met als risico dat de bijna vanzelfsprekende bereidheid om deel te nemen hieronder gaat lijden. Het sterke 'merk' RVP zoals we dat nu kennen moeten we koesteren.

## Afsluiting

Het RVP is een schoolvoorbeeld van een effectief collectief preventieprogramma. Het heeft met zijn veilige en effectieve vaccins, centraal aangestuurde RVP-organisatie en zeer deskundige professionals een groot bereik. Het wordt begeleid door continue monitoring van kwaliteit, veiligheid en effectiviteit zodat waar nodig aanpassingen worden doorgevoerd. Door onafhankelijke beoordeling van kandidaatvaccins door de GR wordt geborgd dat alleen die vaccins een plaats krijgen in het RVP die zeer kritisch zijn getoetst. Dit is een van de voorwaarden om draagvlak te behouden.

Veel ziekte en sterfte is voorkomen, maar er is geen reden voor zelfgenoegzaamheid. Want anno 2012 worden we op onderdelen ook geconfronteerd met tegenvallende resultaten, zoals bof onder gevaccineerde adolescenten en de hoge incidentie van kinkhoest, die in dit themanummer van het Infectieziekten Bulletin uitgebreid aan de orde komen. Een voortdurende inspanning van alle partijen is nodig om de maximaal mogelijke gezondheidswinst door het RVP te realiseren en aanknopingspunten te vinden voor verbetering.

## Auteurs

M.A.E. Conyn-van Spaendonck<sup>1</sup>, M.C. van Blankers-Zanders<sup>1</sup>, G.D. van Dijk<sup>2</sup>

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
2. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag

Correspondentie

M.A.E. Conyn-van Spaendonck | marina.conyn@rivm.nl

## Literatuur

1. Stand van zaken Rijksvaccinatieprogramma (RVP), brief aan de Tweede kamer d.d. 16 april 2012 (kenmerk PG-U-3112344)
2. Lier EA van, Oomen PJ, Giesbers H, Drijfhout IH, Hoogh PAAM de, Melker HE de. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland; verslagjaar 2012. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2012 (RIVM rapport 201001001).
3. Rümke HC, Visser HKA. Vaccinaties op de kinderleeftijd anno 2004. I. Effectiviteit en acceptatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Ned Tijdschr Geneeskde 2004;148:356-63.
4. Houweling H, Verweij M, Ruitenberg EJ. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. Vaccine. 2010;28:2924-31.
5. Lier A van, Oomen P, Hoogh P de, Drijfhout I, Elsinghorst B, J Kemmeren, Conyn-van Spaendonck M, Melker H de. Præventis, the immunisation register of the Netherlands: a tool to evaluate the National Immunisation Programme. Eurosurveillance 2012;17(17):pii=20153. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20153>.
6. Conyn-van Spaendonck MAE. Terugblik Rijksvaccinatieprogramma 2011. Bilthoven. RIVM briefrapport 215162001/2012.

# Rijksvaccinatieprogramma

## Kinkhoest, terug van weggeweest

N.A.T. van der Maas, F. Mooi, G.A.M. Berbers, C. Swaan, S. de Greeff, H.E. de Melker

Sinds 1996 is er een aanzienlijke toename van kinkhoestmeldingen. De aanpassingen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) om deze toename tegen te gaan, hebben effect gesorteerd op het vóórkomen van kinkhoest bij kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 8 jaar, kinderen die recent zijn gevaccineerd. Echter, bij zuigelingen die te jong zijn om te vaccineren blijft de incidentie aanzienlijk (~200 per 100.000). Onder adolescenten en volwassenen bij wie de kinkhoestimmunitet is weggeëbd, is er een doorgaande stijging zichtbaar. De hoge incidentie van kinkhoest bij zuigelingen wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de toename van kinkhoest bij volwassenen, waarmee het gunstige effect van vaccinatie van broertjes en zusjes op de jonge zuigeling weer teniet wordt gedaan. Op grond van nader onderzoek moeten aanpassingen in het RVP geïmplementeerd worden om de kinkhoestlast te verminderen.

Vanaf 1953 wordt er in Nederland gevaccineerd tegen kinkhoest, waarbij al die tijd een hoge vaccinatiegraad is behaald. (1) Desondanks is er vanaf 1996 een aanzienlijke toename in het aantal meldingen van kinkhoest zichtbaar, met elke 2-3 jaar een extra piek. (2, 3) Ook in andere landen is vanaf het eind van de vorige eeuw een toename zichtbaar. (4) In Nederland zijn er verschillende maatregelen genomen om het aantal gevallen van kinkhoest terug te dringen, waarbij de nadruk lag op het beschermen van de jonge, (nog) niet volledig gevaccineerde zuigelingen. (Tabel 1) Zo is in 1999 het vaccinatieschema met een maand vervroegd en wordt de eerste vaccinatie op de leeftijd van 2 in plaats van 3 maanden gegeven. Verder krijgen vanaf oktober 2001 kinderen rond hun vierde verjaardag een booster dosis met acellulair kinkhoestvaccin aangeboden. Tenslotte worden vanaf 1 januari 2005 alle baby's gevaccineerd met een combinatievaccin, dat een acellulaire (aK) in plaats van een hele cel (wCK) kinkhoestcomponent bevat. In dit artikel bespreken we aan de hand van surveillancedata of genoemde maatregelen effect hebben gehad en of aanvullende maatregelen nodig zijn om de ziektelast van kinkhoest terug te dringen.

### Methoden

Het monitoren van het RVP is een essentieel instrument om het succes van het programma te evalueren. Onderstaande 5 pijlers worden gebruikt om de stand van zaken rond kinkhoest in kaart te brengen:

1. Klinische surveillance. Net als alle andere RVP-ziekten is kinkhoest aangifteplichtig en kinkhoestmeldingen worden centraal geregistreerd. Daarnaast worden ook de gegevens van de ziekenhuisopname- en de doodsoorzakenregistratie gebruikt om het vóórkomen van kinkhoest te monitoren.
2. Kiemsurveillance. Klinische isolaten worden genotypisch en fenotypisch gekarakteriseerd. Incidenteel wordt de volledige genomesequentie van een stam bepaald. Op deze wijze kunnen verschuivingen in de bacteriepopulatie (tijdig) herkend worden en gerelateerd aan veranderingen in het vaccinatieprogramma en in de epidemiologie van kinkhoest.
3. Serosurveillance. Met behulp van een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking in de leeftijdsgroepen 0-80 jaar (n=8.000-10.000) kunnen de antistofniveaus specifiek gericht tegen *B. pertussis* in bloedmonsters bepaald worden en daarmee kan een schatting gemaakt worden van het aantal infecties. Via informatie uit de ingevulde vragenlijsten kan deze schatting ook gerelateerd worden aan klinische verschijnselen.
4. Vaccinatiegraad. Deze wordt bepaald met behulp van gegevens

**Tabel 1.** Chronologisch overzicht van veranderingen in het kinkhoestvaccinatiebeleid en beoogd effect.

datum	verandering	Beoogd effect
Januari 1999	Vervroeging schema; 2-3-4-11 maanden i.p.v. 3-4-5-11 maanden	Verkorting van de periode, waarin zuigelingen geen eigen antistoffen tegen kinkhoest hebben.
Oktober 2001	Toevoeging acellulair kinkhoestcomponent aan DTP-vaccinatie op 4 jr	Verlagen van ziektelast bij 4-5 jarigen en hierdoor verminderde overdracht naar jongere broertjes/zusjes.
Januari 2005	Overgang van een hele cel naar een acellulair kinkhoestcombinatievaccin voor zuigelingen	Betere werkzaamheid en verdraagbaarheid.

uit Praeventis, het landelijke vaccinatieregister. Voor kinkhoest worden deze gegevens ook gebruikt om de vaccineffectiviteit (VE) te schatten met behulp van de formule:

$$VE = 1 - PCV / ((1 - PPV) / PPV)$$

Hierbij staat PCV voor het aantal gevaccineerde patiënten (proportion of cases vaccinated) en PPV voor de vaccinatiegraad in de bevolking (proportion of population vaccinated). Voor de VE van de zuigelingenvaccinatie wordt uitgegaan van een vaccinatiegraad van 96%, voor de boostervaccinatie bij 4 jaar gaan we uit van een vaccinatiegraad van 92%. Indien de PCV hoger is dan de PPV kan de VE niet geschat worden.

5. Monitoren van mogelijke bijwerkingen van de RVP-vaccinaties. Het registreren en beoordelen van spontane meldingen van mogelijke bijwerkingen van het RVP is sinds 2011 een taak van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Vóór 2011 was dit ondergebracht bij het RIVM. Het RIVM voert ook epidemiologisch onderzoek uit naar mogelijke bijwerkingen, zoals vragenlijstonderzoeken bij wijzigingen in het programma of andere onderzoeksdesigns bij specifieke signalen.

## Resultaten

Sinds de veranderingen in het kinkhoestvaccinatieprogramma, geïmplementeerd vanaf 1999 tot en met 2005, is het totale aantal jaarlijkse kinkhoestgevallen niet duidelijk gereduceerd. (Figuur 1)

### Leeftijdsspecifieke incidenties

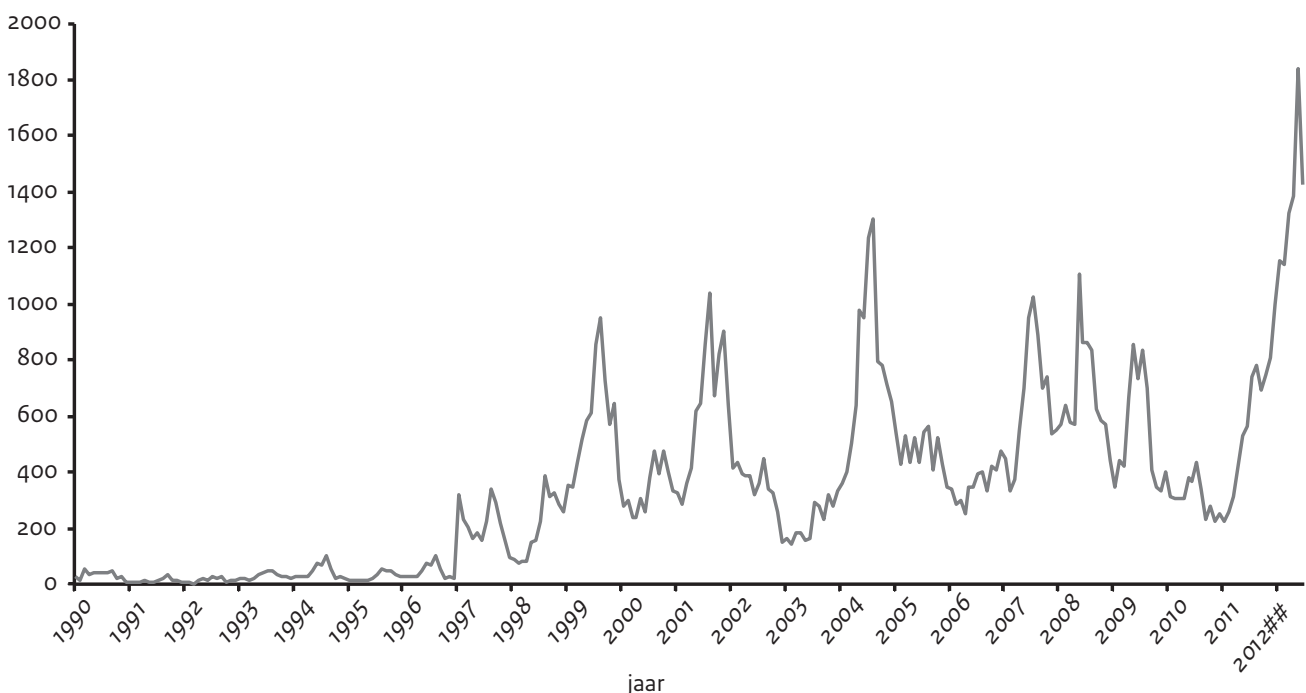
In figuur 2 wordt de leeftijdsspecifieke incidentie van kinkhoest in 2001 (voor invoering van de aK-booster voor vierjarigen) en de

jaren 2004 (voor invoering van aK-vaccin bij zuigelingen), 2007 en 2008 (na invoering aK-vaccin bij zuigelingen) vergeleken met de incidentie van 2011 en de eerste 4 maanden van 2012. Al deze jaren hebben een vergelijkbare infectiedruk. De figuur laat het effect zien van de invoering van de booster op 4 jaar: in 2001 lag de piekincidentie bij 4- en 5-jarigen, in 2004 en volgende jaren ligt die piek bij oudere leeftijdsgroepen. (5) Ook de invoering van het aK-zuigelingenvaccin heeft effect gesorteerd: in de jaren na invoering (2007, 2008 en 2011) is de kinkhoestincidentie bij kinderen van 3 maanden tot 4 jaar duidelijk lager dan in de jaren voor invoering (2001 en 2004). De kinkhoestincidentie bij de jongste zuigelingen, die nog niet in aanmerking komen voor vaccinatie, is in 2012 sterk toegenomen. Hierbij moet worden opgemerkt dat de incidentie voor 2012 berekend is voor een relatief korte periode met een hoge infectiedruk, terwijl de cijfers over de andere jaren een jaargemiddelde weergeven. Ook is zichtbaar dat vanaf de leeftijd van ongeveer 8 jaar de incidentie weer toeneemt. De incidentie onder adolescenten en volwassenen steeg van 15 per 100.000 in 2001 tot 51 in de eerste 4 maanden van 2012.

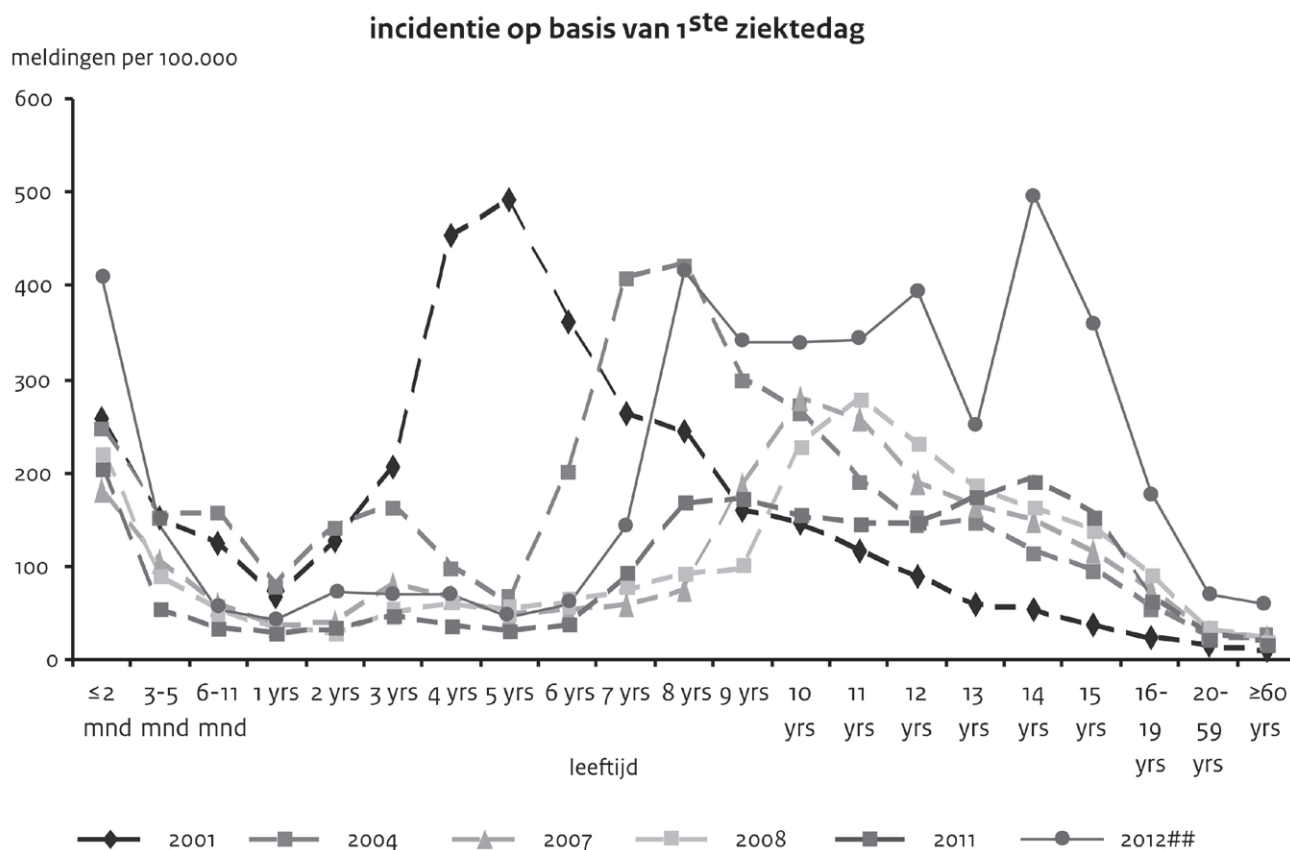
### Ziekenhuisopnames

De introductie van het aK-vaccin voor zuigelingen in 2005 heeft geleid tot een afname van de incidentie van ziekenhuisopnames onder 0-jarigen van gemiddeld 86 per 100.000 voor 2002-2004 naar gemiddeld 60 per 100.000 voor 2005-2010. (Figuur 3A) Vanaf de leeftijd van 1 jaar daalt de leeftijdsspecifieke incidentie van ziekenhuisopnames snel; vanaf 5 jaar is de incidentie ≤ 1 per 100.000. Onder de meldingen is er een stijging zichtbaar van het percentage opgenomen baby's van 3-5 maanden. (Figuur 3B) In absolute zin is er, na de introductie van het aK-vaccin voor zuigelingen in 2005, echter sprake van een afname van meldingen al dan niet met ziekenhuisopnames onder 0-2 en 3-5 maanden oude baby's. (Tabel 2)

absoluut aantal meldingen



**Figuur 1** Absoluut aantal meldingen per maand en jaar van 1990 tot 25-8-2012 met hierin aangegeven de aanpassingen in het RVP.



**Figuur 2** Incidentie van wettelijke meldingen van kinkhoest per leeftijdsgroep voor de jaren 2001, 2004, 2007, 2008, 2011 en 2012. Incidenties over 2012 zijn berekend tot 25-8-2012.

## Infectiefrequentie

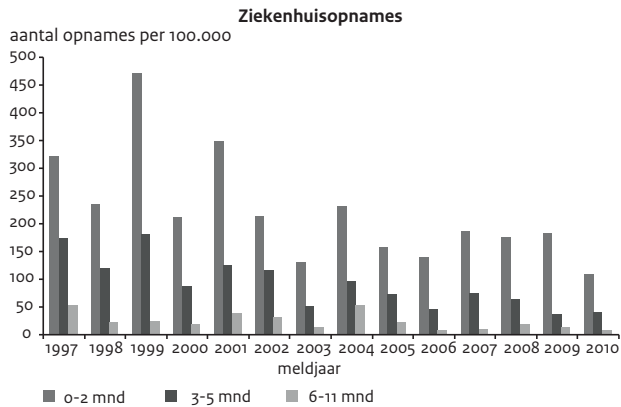
Uit de 2 grootschalige serosurveillanceonderzoeken (Pienter 1 en 2) (6, 7) bleek dat het aantal infecties in de Nederlandse populatie met een factor 2 is toegenomen in 11 jaar. In de leeftijdscategorie ouder dan 9 jaar was de infectiefrequentie ruim 9% per jaar ten tijde van Pienter 2 (2006/7), wat neerkomt op ruim 1 miljoen infecties per jaar. Dit is een factor 100 meer dan de gemelde incidentie in 2006/7. Er is dus sprake van een enorme onderrapportage van kinkhoest, mede omdat veel infecties relatief mild verlopen. De grootste toename in kinkhoestinfecties werd gevonden in adolescenten en volwassenen. (8)

## Vaccineffectiviteit

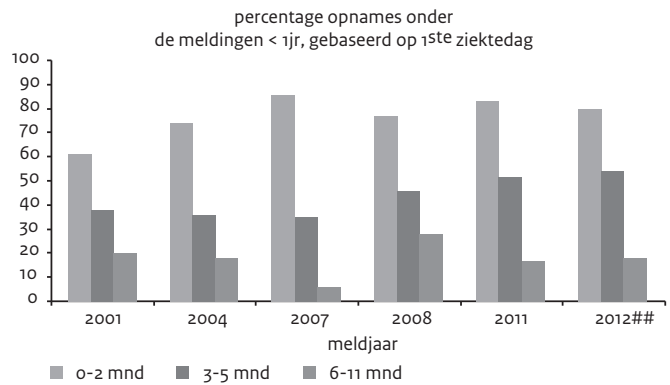
De geschatte VE van 1 tot 4-jarigen is toegenomen na de introductie van het aK-zuigelingsvaccin. Tijdens vaccinatie met het wCK-vaccin voor zuigelingen was de geschatte VE voor 2001 en 2004 gemiddeld 72%, 37% en 39% voor respectievelijk 1-, 2- en 3-jarigen. Na introductie van het aK-zuigelingsvaccin steeg de geschatte gemiddelde VE voor 2007, 2008, 2011 en 2012 naar 94%, 92% en 87% voor respectievelijk 1-, 2- en 3-jarigen. De VE voor de boostervaccinatie op 4 jaar neemt af naarmate de vaccinatie langer geleden is toegediend (Figuur 4) en werd geschat op gemiddeld respectievelijk 85%, 79%, 65%, 62% en 56% in de eerste 5 jaren na vaccinatie.

**Tabel 2** Absolute aantallen van meldingen van kinkhoest en meldingen van kinkhoest waarvoor opname nodig was, voor de leeftijdsgroepen 0-2, en 3-5 maanden voor 2001, 2004, 2007, 2008, 2011 en 2012 tot 25-8-2012.

	2001	2004	2007	2008	2011	2012 ##
Absoluut aantal meldingen 0-2 maanden	146	131	86	103	100	89
Absoluut aantal meldingen 3-5 maanden	93	76	48	42	26	31
Absoluut aantal opnames van baby's 0-2 m, gemeld in Osiris	65	95	73	78	71	61
Absoluut aantal opnames van baby's 3-5 maanden, gemeld in Osiris	30	25	16	17	12	15
Overlijdensgevallen 0 jr	0	1	0	0	1	2



**Figuur 3A** Incidentie van ziekenhuisopnames voor 0-2, 3-5 en 6-11 maanden-oude zuigelingen in 1997-2010.



**Figuur 3b** Percentage kinkhoestmeldingen waarvoor opname noodzakelijk was voor 0-2, 3-5, 6-11 maanden oude baby's voor de jaren 2001, 2004, 2007, 2008, 2011 en 2012 tot 25-8-2012.

## Kiemsurveillance

Uit de kiemsurveillance blijkt dat de *B. pertussis*-populatie een aantal veranderingen heeft ondergaan sinds de invoering van vaccinatie. (9) Vanaf 1960 is er antigenen divergentie (een mismatch) opgetreden tussen circulerende stammen en de stammen die gebruikt worden voor vaccinproductie. Dit proces gaat door tot op de dag van vandaag. Begin 1990 zijn stammen opgekomen (P3-stammen) die meer *pertussis*-toxine produceren. Aangezien *pertussis*-toxine de immunologische afweer onderdrukt, veronderstellen wij dat P3-stammen eerder in staat zijn om geïmmeerd te infecteren. Vanaf 2000 zien we een derde ontwikkeling, de opkomst van stammen die geen pertactine meer produceren, een van de componenten van acellulaire vaccins. De opkomst van de P3-stam is geassocieerd met de toename van kinkhoest in een aantal landen, waaronder Nederland. (10)

## Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen van kinkhoestvaccinatie worden elders in dit themanummer besproken.

## Discussie

De surveillance van kinkhoest laat zien dat de maatregelen, die tot nu toe genomen zijn, kinkhoest hebben verminderd in de categorie die voor vaccinatie in aanmerking komt, kinderen van 3 maanden t/m 7 jaar. De gegevens tonen ook aan dat de beschermingsduur van de boostervaccinatie op 4 jaar beperkt is en na 4-5 jaren afneemt. Daarnaast is er een stijgende trend van kinkhoestmeldingen onder adolescenten en volwassenen die slechts in het eerste levensjaar zijn geïmmeerd met wK-vaccin, waarbij er bovendien sprake is van een forse onderrapportage.

Kiemsurveillance laat zien dat de bacteriepopulatie aanzienlijk veranderd is sinds de invoering van vaccinatie. Gezien de aard van de veranderingen, is het aannemelijk dat de bacterie minder gevoelig is geworden voor vaccinatie. De opkomst van de P3-stammen die meer *pertussis*-toxine produceren, zou kunnen leiden

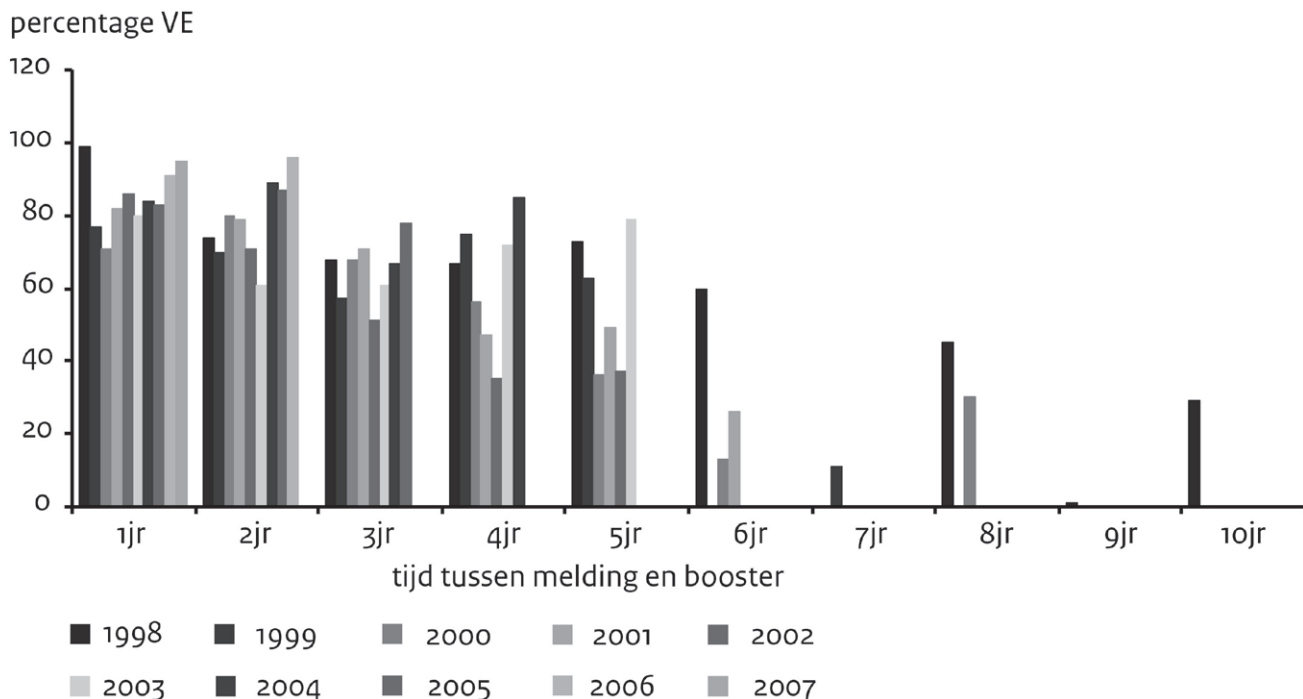
tot ernstigere kinkhoestinfecties. Een toename in de virulentie van de kinkhoestbacterie wordt gesuggereerd door de relatieve toename van ziekenhuisopnames bij zuigelingen van 3-5 maanden oud. In Zweden is infectie met de P3-stam geassocieerd met een langere ziekenhuisopname duur. (11) De afname in incidentie van ziekenhuisopnames, zoals te zien in figuur 3A, lijkt in eerste instantie in tegenspraak met deze toegenomen virulentie. Mogelijk zijn deze incidenties echter vertekend door een afgenomen dekkingsgraad van deelnemende ziekenhuizen sinds 2005. Daarnaast is bekend dat broertjes en zusjes een belangrijke besmettingsbron zijn voor jonge zuigelingen en bij hen is de incidentie gedaald. Ook zorgt 1 dosis vaccin over het algemeen al voor een minder heftig ziektebeloop. (12) De vergelijking van het aantal opnames van 0-jarigen in de ziekenhuisregistratie en het aantal opnames onder de Osirismeldingen, toont een onderrapportage in de ziekenhuisregistratie. Bij de verheffing, zoals die nu in het begin van 2012 optreedt, is ook de incidentie bij de jongste zuigelingen, die nog te jong zijn voor vaccinatie, toegenomen. Waarschijnlijk speelt een toenemende infectiedruk door volwassenen hierbij een belangrijke rol.

Een review van gegevens over de immuniteitsduur laat zien dat deze na een natuurlijke kinkhoestinfectie ongeveer 4-20 jaar aanhoudt, in vergelijking met een duur van 4-12 jaar na vaccinatie. (13) Iemand kan dus, ondanks vaccinatie, in de loop van het leven meerdere kinkhoestinfecties krijgen. Samen met de veranderingen in de bacteriepopulatie maakt dit een daling van de infectiefrequentie bij (jong) volwassenen in de toekomst minder waarschijnlijk, tenzij aanvullende maatregelen worden genomen. Hierdoor blijft de groep van (nog) niet volledig geïmmeerde zuigelingen ook op de lange duur kwetsbaar.

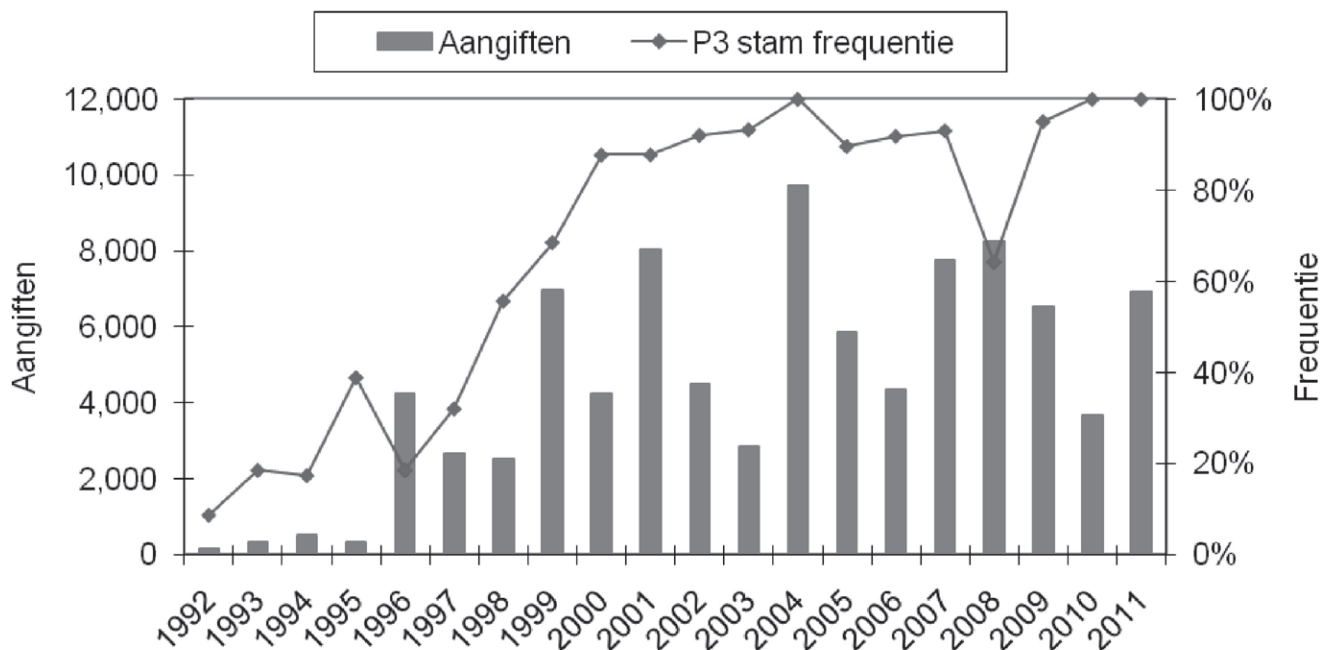
## Mogelijke interventies

Op korte termijn is het belangrijk dat publiek en professionals beter op de hoogte zijn van de epidemiologie van kinkhoest, zodat het beeld sneller en beter herkend wordt. Ook kan een nog betere tijdigheid van vaccinatie (ernstige) gevallen van kinkhoest voorkómen. (Woestenberget al., in voorbereiding)

**vaccineffectiviteit vgs 'screenings-methode'**



**Figuur 4** Vaccineffectiviteit van de booster op 4 jarige leeftijd volgens de screeningsmethode in relatie tot tijd tussen vaccinatie en melding en geboortecohort.



**Figuur 5** Trends in wettelijke meldingen en frequenties van de P3-stam voor 1992-2011..

Transmissieonderzoek toonde aan dat moeders een belangrijke besmettingsbron zijn voor zuigelingen. (10) Internationale studies bevestigen de belangrijke rol van volwassenen bij transmissie. (14, 15) Vaccinatie van moeders direct na de geboorte zou naar schatting 50% van de kinkhoest onder zuigelingen kunnen voorkomen. (de Greeff et al., submitted) Om de zuigeling verder te beschermen zou vaccinatie uitgebreid kunnen worden naar andere gezinsleden en zorgverleners die veelvuldig contact hebben met zuigelingen (cocooningstrategie). Een andere mogelijkheid om zuigelingen te beschermen is maternale vaccinatie, die inmiddels in de VS is toegestaan voor kinkhoest. (16) Op dit moment wordt een fase 1-onderzoek uitgevoerd, waarbij zwangere vrouwen Difterie-Tetanus-acellulair Pertussis of placebo krijgen. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00707148>). Locht et al. zijn bezig met een fase 1-onderzoek met een nieuw levend verzwakt pertussis-vaccin voor intranasale toediening. (17) De resultaten van deze onderzoeken kunnen input geven aan een brede discussie over een nog betere bescherming van de jongste zuigelingen tegen kinkhoest.

## Auteurs

N.A.T. van der Maas, F. Mooi, G.A.M. Berbers, C. Swaan, S. de Greeff, H.E. de Melker, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

### Correspondentie

N. van der Maas | [nicoline.van.der.maas@rivm.nl](mailto:nicoline.van.der.maas@rivm.nl)

## Literatuur

1. Van Lier A. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland; Verslagjaar 2011. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment 2011. Report No.: 210021014/2011.
2. de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA, Rumke HC, van Wijngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JF. Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis*. 1997 Apr-Jun;3(2):175-8.
3. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis*. 2000 Jul-Aug;6(4):348-57.
4. Berbers GA, de Greeff SC, Mooi FR. Improving pertussis vaccination. *Hum Vaccin*. 2009 Jul;5(7):497-503.
5. de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Mar;27(3):218-23.
6. De Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect*. 1998 Dec;121(3):637-43.
7. van der Klis FR, Mollema L, Berbers GA, de Melker HE, Coutinho RA. Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Neth J Med*. 2009 Jul-Aug;67(7):301-8.
8. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, Schellekens JF, van der Klis FR, Mollema L, et al. Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for Increased Circulation of Bordetella pertussis. *PLoS One*. 2010;5(12):e14183.
9. Mooi FR. Bordetella pertussis and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol*. 2010 Jan;10(1):36-49.
10. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009 Aug;15(8):1206-13.
11. Advani A, Gustafsson L, Carlsson RM, Donnelly D, Hallander HO. Clinical outcome of pertussis in Sweden: association with pulsed-field gel electrophoresis profiles and serotype. *APMIS*. 2007 Jun;115(6):736-42.
12. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50(10):1339-45.
13. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S58-61.
14. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Nov;23(11):985-9.
15. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003 Sep;88(9):802-6.
16. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Sep;7(9):614-24.
17. Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 May 10.

# Rijksvaccinatieprogramma

## Kinkhoestvaccinaties bij Nederlandse kinderen: ‘geheugenimmunititeit’

L.H. Hendriks

Kinkhoest is een luchtweginfectie die veroorzaakt wordt door de bacterie *Bordetella pertussis*. *B. pertussis* wordt via druppeltjes uit de mond- en keelholte van mens tot mens overgedragen en is zeer besmettelijk. Hoewel iedereen besmet kan raken met *B. pertussis*, worden de meest ernstige gevallen van kinkhoest gezien in jonge, (deels) ongevaccineerde kinderen. Voor het vaccinatieperiode, was kinkhoest wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak bij jonge kinderen. De invoering van kinkhoestvaccinaties in de jaren ‘40 en ‘50 heeft geleid tot vergaande reductie van de mortaliteit en morbiditeit van kinkhoest. Echter, ondanks de momenteel uitgebreide kinkhoestvaccinatieprogramma’s in veel landen, is kinkhoest tegenwoordig de meest voorkomende ziekte waartegen men wordt gevaccineerd.

In Nederland is ondanks de hoge vaccinatiegraad (>95%) het aantal kinkhoestgevallen sinds 1996 sterk toegenomen van jaarlijks 200-300 gevallen vóór 1995, tot 2-3-jaarlijkse verheffingen met 2000-4000 gevallen per jaar. Als reactie op de stijging van het aantal kinkhoestgevallen in Nederland zijn er vanaf 1997 veel wijzigingen doorgevoerd in het kinkhoestvaccinatieschema. De belangrijkste wijzigingen zijn de implementatie in 2001 van de boostervaccinatie met een acellulair kinkhoest(aK)vaccin voor alle kinderen van 4 jaar oud en de switch in 2005 van het wholecell-kinkhoest (wK)vaccin naar het aK-vaccin voor vaccinatie op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden oud.

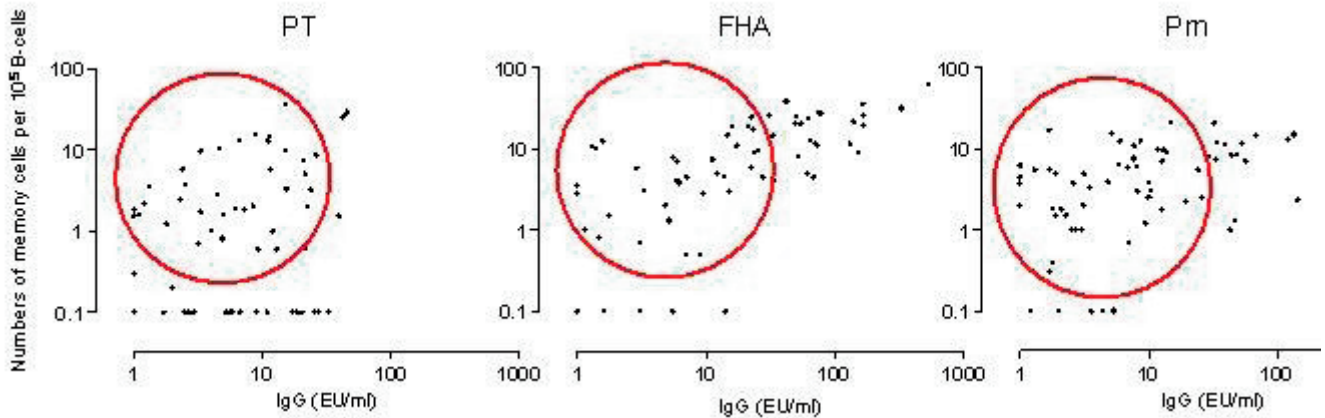
Na invoering van het aK-vaccin is de incidentie van kinkhoest bij kinderen verschoven naar (jong) volwassenen. De symptomen zijn in gevaccineerde oudere kinderen en volwassenen vaak mild of zelfs helemaal niet aanwezig. Hierdoor wordt kinkhoest lang niet altijd gediagnosticeerd. Deze (jong) volwassenen zijn echter de besmettingsbron voor zuigelingen jonger dan 6 maanden oud. In deze zuigelingen is de bescherming tegen kinkhoest nog niet ontwikkeld, omdat zij nog niet of nog onvolledig zijn gevaccineerd tegen kinkhoest. In deze kwetsbare groep kan kinkhoest met ernstige complicaties verlopen, zoals longontsteking, encephalopathie door het zuurstofgebrek dat optreedt tijdens de frequente en langdurige hoestaanvalen en epileptische insulten die zelfs tot overlijden kunnen leiden. Meer dan 90% van de sterfgevallen door kinkhoest wordt gezien bij kinderen jonger dan 6 maanden.

De verandering van het Nederlandse wK-vaccin naar aK-vaccins in het vaccinatieprogramma heeft een direct effect op het immuunsysteem. De huidige aK-vaccins bestaan uit minimaal 3 gezuiverde *B. pertussis*-eiwitten die in hogere concentraties aanwezig zijn dan in het wK-vaccin waardoor een grotere

antistofproductie optreedt. Het wK-vaccin bestaat echter uit een hele gedode bacterie en activeert daarom ook het aangeboren immuunsysteem wat de ontwikkeling van memory B- en T-cellen kan stimuleren. Het is niet bekend welke gevolgen inenten met het huidige aK-vaccin heeft voor de langetermijnbescherming tegen kinkhoest.

Om een beter inzicht te krijgen in de langetermijnbescherming na kinkhoestvaccinaties, hebben wij in dit proefschrift het effect van wK-vaccinaties vergeleken met het effect van aK-vaccinaties op het immuunsysteem van kinderen. In het bloed van kinderen tussen de 3 en 9 jaar oud hebben wij de kinkhoestspecifieke antistoffen en de memory B- en T-cellen bestudeerd. Deze memorycellen zijn nog niet eerder onderzocht na kinkhoestvaccinaties bij kinderen.

Wij hebben laten zien dat 3 jaar na zowel de wK- als aK-vaccinaties in het eerste levensjaar en 2 tot 5 jaar na de daaropvolgende aK-boostervaccinatie op de leeftijd van 4 jaar, antistoffen gericht tegen kinkhoest in het bloed van kinderen zijn verdwenen. Er blijken echter wel kinkhoestspecifieke memory B-cellen aanwezig te zijn in het bloed. Deze memory B-cellen zorgen voor de productie van een grote hoeveelheid beschermende antistoffen na contact met de kinkhoestbacterie. Kinderen die met het aK-vaccin waren gevaccineerd hadden een groter aantal memory B-cellen dan kinderen die met het wK-vaccin waren gevaccineerd. Dit suggereert een betere langetermijnafweer in de eerste groep kinderen. Echter, toen deze eerste groep op vierjarige leeftijd een aK-boostervaccinatie had gekregen van een type met hoge concentraties kinkhoestantigenen, ontstond er een overstimulatie van het B- en T-cel afweersysteem. Deze overstimulatie zou een rol kunnen spelen bij het ontstaan van lokale bijwerkingen na



**Figuur** Correlaties tussen het aantal kinkhoest antigeenspecifieke memory B-cellen (y-as) en de concentraties IgG-antilichamen in het bloed (x-as) weergegeven voor de 3 kinkhoestvaccin-antigenen: pertussis-toxine (PT), filamentous heamagglutinine (FHA) en pertactine (Prn) in Nederlandse kinderen tussen de 3 en 9 jaar oud (n = 67). De rode cirkels geven aan dat memory B-cellen aantoonbaar zijn ondanks lage IgG-waarden.

aK-vaccinaties. Ook bij kinderen van 9 jaar oud die op 2, 3, 4 en 11 maanden met het wK-vaccin waren gevaccineerd en vervolgens op 4 jaar een aK-boostervaccin kregen, zagen we dat een extra aK-boostervaccinatie op de leeftijd van 9 jaar een hoger aantal memory B-cellen induceerde. Deze waren een jaar na deze extra booster nog steeds aantoonbaar in het bloed, ondanks een sterke daling van de antistofniveaus.

Tenslotte hebben wij voor betere kinkhoestdiagnostiek de waarde van IgA-antistofniveaus in het bloed van aK- en wK- gevaccineerde kinderen onderzocht. De huidige diagnostiek van kinkhoest in het bloed is gebaseerd op een verhoging van IgG-antistofniveaus. Maar, omdat aK-vaccinaties over het algemeen hoge IgG antistofniveaus veroorzaken, is de huidige kinkhoestdiagnostiek in de

aK-gevaccineerde populatie minder betrouwbaar. Wij lieten zien dat het aantonen van IgA-antistofniveaus tegen kinkhoest een additionele waarde heeft voor de diagnostiek van kinkhoest-infectie in de wK- en aK-gevaccineerde groep kinderen.

De bevindingen in dit proefschrift ondersteunen dat de invoering van het aK-vaccin tot een verbeterde afweer heeft geleid en een grote rol lijkt te spelen in de daling van de kinkhoestincidentie bij kinderen. Er moet echter een nauwkeurige overweging worden gemaakt welk aK-vaccin op 4-jarige leeftijd als boostervaccinatie moet worden toegediend. Bij kinderen die met het aK-vaccin op 2, 3, 4 en 11 maanden zijn gevaccineerd adviseren wij een voor-schoolse boostervaccinatie met een aK-vaccin dat een lage dosis kinkhoestantigenen bevat, om een overstimulatie van het



Pertussis vaccinations in Dutch children:  
Memory immune responses

Dr. L. Hendriks  
Universiteit Utrecht  
ISBN: 978-90-3935-675-3  
<http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2011-1114-200556/UUindex.html>

afweersysteem te voorkomen. Bij wK-gevaccineerde kinderen adviseren wij echter een voorschools aK-boostervaccin met hoge concentraties kinkhoestantigenen. Daarnaast adviseren wij voor deze wK-gevaccineerde groep kinderen een DTaKP-vaccinatie waarin ook de kinkhoestvaccinatie (aK) is opgenomen ter vervanging van het huidige DTP-vaccin op de leeftijd van 9 jaar. Tenslotte adviseren wij om meer onderzoek te doen naar het kinkhoestvaccinatieschema zodat kwetsbare zuigelingen zo goed mogelijk worden beschermd tegen kinkhoest, zonder een overstimulatie van het afweersysteem te veroorzaken. In dit proefschrift laten wij zien dat door het onderzoeken van de memory B- en T-celimmunititeit beter inzicht verkregen kan worden in de beschermingsmechanismen na kinkhoestvaccinaties. Deze geheugenimmunititeit speelt waarschijnlijk een grote rol bij de langetermijnbescherming tegen kinkhoest als antistoffen in het bloed zijn verdwenen.

## Auteur

L.H. Hendriks, afdeling Kindergeneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam. Ten tijde van het onderzoek werkzaam bij het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

L.H. Hendriks | lhendriks@gmail.com

# Rijksvaccinatieprogramma

## Bijwerkingen van de kinkhoest-boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd

J.M. Kemmeren, N.A.T. van der Maas, L.H. Hendriks, G.A.M. Berbers, H.E. de Melker, A.M. Buisman

Sinds 2008 neemt het aantal meldingen van heftige bijwerkingen na de boostervaccinatie DaKTP (difterie, kinkhoest, tetanus, polio) op 4-jarige leeftijd toe. De bijwerkingen lijken vaker voor te komen bij kinderen die op de zuigelingenleeftijd eveneens gevaccineerd zijn met acellulair kinkhoestvaccin. Daar voor werd op de zuigelingenleeftijd namelijk hecelcel-kinkhoestvaccin gebruikt. In dit artikel wordt een vragenlijstonderzoek beschreven naar de gevolgen van de veranderingen in kinkhoestvaccinatie op de zuigelingenleeftijd op het voorkomen van bijwerkingen. Verder wordt een onderzoek naar de invloed van hecel- en acellulaire kinkhoestvaccinaties op het geheugen van het afweersysteem van kinderen beschreven. Ook wordt ingegaan op een pilotstudie – Kleuterprikonderzoek – naar mogelijke oorzaken van lokale reacties na de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd. De immuunrespons van kinderen met een heftige lokale reactie na de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd zal worden vergeleken met die van kinderen die niet of nauwelijks een lokale reactie hebben gehad.

Ondanks de hoge vaccinatiegraad (>95%) is het aantal kinkhoestpatiënten in Nederland sinds 1996 sterk toegenomen van jaarlijks 200-300 patiënten voor 1996 tot verheffingen met 2500-9000 patiënten per jaar erna. Hierbij treedt elke 2-3 jaar een piek in het aantal meldingen op. (1) Factoren die een rol spelen bij de heropleving van kinkhoest zijn een toegenomen en verbeterde diagnostiek, toegenomen aandacht van huisartsen, het verdwijnen van antistoffen enige jaren na de laatste kinkhoestvaccinatie en genetische veranderingen van de bacterie *B. pertussis*. (2-4) Als reactie op de toename van het aantal kinkhoestpatiënten in Nederland zijn er vanaf 1997 veel wijzigingen doorgevoerd in het kinkhoestvaccinatieprogramma, waaronder de vervroeging van het vaccinatieschema in 1999 en de introductie van een acellulaire boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd. (Tabel 1) Verder is in 2005 het hecelvaccin volledig vervangen door een acellulair vaccin voor gebruik in het eerste levensjaar. (1) Deze laatste aanpassing zorgde bij zuigelingen voor een afname van het aantal spontane meldingen van mogelijke bijwerkingen van het DaKTP-Hib-combinatievaccin. (5) Begin 2008 werd echter bij het spontane meldsysteem een stijging in het aantal meldingen van heftige bijwerkingen na de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd waargenomen, die geassocieerd leek te zijn met de introductie van het acellulaire kinkhoest vaccin bij zuigelingen in 2005. (6, 7)

### Vragenlijstonderzoek onder 4-jarigen

#### Achtergrond

In 2008 en 2009 hebben we met behulp van vragenlijsten het optreden van mogelijke bijwerkingen na de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd onderzocht. (8) Twee groepen kinderen werden met elkaar vergeleken: kinderen die in het eerste levensjaar het hecelvaccin en op 4-jarige leeftijd het acellulaire vaccin hadden gekregen (wK-groep) en kinderen die zowel in het eerste levensjaar als op 4-jarige leeftijd met het acellulaire vaccin ingeënt waren (aK-groep).

#### Methode

Aan de ouders van de kinderen werd gevraagd om 1 week na de vaccinatie een vragenlijst in te vullen over het vóórkomen, de duur en ernst van lokale reacties (zoals roodheid, zwelling en pijn rondom de injectieplaats) en systemische verschijnselen (waaronder koorts, hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid). Ook werden er vragen gesteld over ziekteverzuim van het kind als gevolg van de opgetreden klachten, werkverzuim van de ouders om voor het kind te zorgen, het gebruik van pijnstillers en medisch hulpbehoefte.

**Tabel 1.** Overzicht van de gebruikte kinkhoestvaccins na invoering van de booster kinkhoestvaccinatie op 4-jarige leeftijd

Periode	Vaccin	Kinkhoestantigeenconcentraties				Overige eiwitten	
		PT	FHA	Prn	Fim2/3	Inclusief LPS	Immuunstimulatie
1/7/2001 tot 28/2/2003	P: DTwK-IPV (NVI) B: DT-IPV (NVI) aK (GSK)	± 0.16 µg	± 2.6 µg	n.b.	n.b.	X	Th1 + aangeboren
		25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Onbekend
28/2/2003 tot 31/12/2004	P: DTwK-IPV/Hib (NVI) B: DT-IPV (NVI) aK (GSK)	± 0.16 µg	± 2.6 µg	n.b.	n.b.	X	Th1 + aangeboren
		25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Onbekend
1/1/2005 tot 31/12/2005	P: DTaK-IPV/Hib (Infanrix, GSK) B: DT-IPV (NVI) aK (GSK)	25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Th1 en Th2
		25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Onbekend
1/1/2006 tot 31/8/2006	P: DTaK-IPV/Hib (Pediaceel, SP MSD) B: DT-IPV (NVI) aP (GSK)	20.0 µg	20.0 µg	3.0 µg	5.0 mg	-	Onbekend
		25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Onbekend
1/9/2006 tot 31/3/2008	P: DTaK-IPV/Hib (Pediaceel, SP MSD) B: DTaK-IPV (Triaxis Polio, SP MSD)	20.0 µg	20.0 µg	3.0 µg	5.0 mg	-	Onbekend
		2.5 µg	5.0 µg	3.0 µg	5.0 mg	-	Th1 en Th2
1/4/2008 tot 31/7/2011	P: DTaK-IPV/Hib (Pediaceel, SP MSD)* B: DTaK-IPV (Infanrix IPV, GSK)	20.0 µg	20.0 µg	3.0 µg	5.0 mg	-	Onbekend
		25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Th1 en Th2
1/8/2011 tot op heden	P: DTaK-HepB-IPV/Hib (Infanrix Hexa, GSK) B: DTaK-IPV (Infanrix IPV, GSK)	25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Th1 en Th2
		25.0 µg	25.0 µg	8.0 µg	-	-	Th1 en Th2

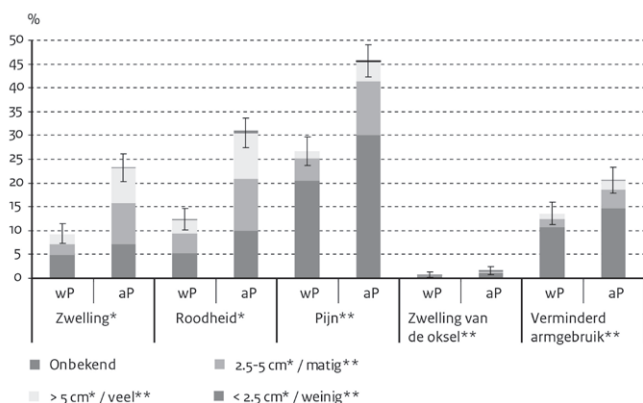
Afkortingen: P = primaire serie, B = booster, D = difterie, T = tetanus, IPV = geïnactiveerd poliovirus, wK = hecel kinkhoest, aK = acellulair kinkhoest, NVI = Nederlands Vaccin Instituut, GSK = GlaxoSmithKline, SP = Sanofi Pasteur, PT = pertussistoxine, FHA = filamentous hemagglutinine, Prn = pertactine, Fim = fimbriale agglutinogenen, LPS = lipopolysaccharide, µg = microgram, n.b. = niet bepaald, Th = T-helperrespons

\* Van juli t/m half december 2008 is het DTaK-IPV/Hib-vaccin (Pediaceel, SP MSD) tijdelijk vervangen door DTaK-IPV/Hib-vaccin (Infanrix IPV, GSK)

## Resultaten

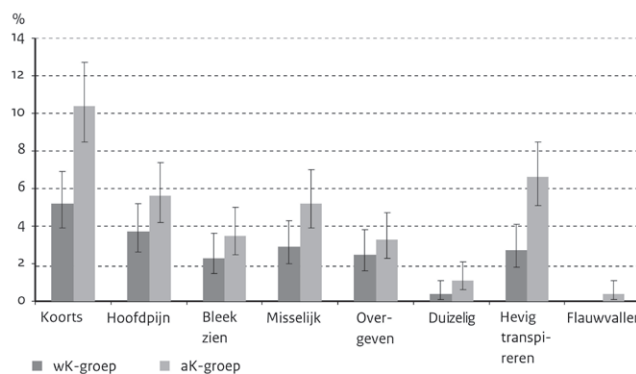
In totaal zijn er 4933 vragenlijsten verstuurd. Het responspercentage in de wK-groep was 40,1% en in de aK-groep 34,0%. De aK-kinderen bleken significant vaker last te hebben gehad van lokale reacties (58,5% vs. 36,1%; zie tabel 2) dan de wK-kinderen. Hierbij werd pijn het meest genoemd. (Figuur 1) Ook systemische verschijnselen kwamen vaker voor in de aK-

groep dan in de wK-groep (20,6% vs. 11,0%; zie tabel 2), waarbij koorts het meest werd gerapporteerd. (Figuur 2) Als gevolg van deze verschijnselen gebruikten kinderen in de aK-groep in de week na de vaccinatie significant vaker pijnstillers (13,1% vs. 6,7%), verzuimden vaker van school, sport en andere activiteiten (4,2% vs. 1,5%) en raadpleegden hun ouders vaker een arts (3,3% vs. 1,3%; ns) vergeleken met kinderen in de wK-groep.



**Figuur 1** Lokale reacties binnen 1 week na de booster DaKTP vaccinatie (wK-groep<sup>a</sup>, n = 815; aK-groep<sup>a</sup>, n = 824).

<sup>a</sup> wK-groep = kinderen die in de primaire serie zijn gevaccineerd met DwKTP-Hib; aK-groep = kinderen die in de primaire serie zijn gevaccineerd met DaKTP-Hib



**Figuur 2** Systemische verschijnselen binnen 1 week na booster DaKTP-vaccinatie (wK-groep<sup>a</sup>, n = 815; aK-groep<sup>a</sup>, n = 824)

<sup>a</sup> wK-groep = kinderen die in de primaire serie zijn gevaccineerd met DwKTP-Hib; aK-groep = kinderen die in de primaire serie zijn gevaccineerd met DaKTP-Hib

**Tabel 2.** Voorkomen en odds ratios (95% CI) van lokale en systemische verschijnselen binnen 1 week na de booster DaKTP-vaccinatie op 4-jarige leeftijd

	wK groep <sup>a</sup> (n = 815)	aK groep <sup>a</sup> (n = 824)	OR (95% CI) <sup>b,c</sup>
	% (95% CI)	% (95% CI)	
≥ 1 lokale reactie	36.1 (32.9-39.5)	58.5 (55.2-61.9)	2.7 (2.2-3.3)
≥ 1 systemische verschijnselen	11.0 (9.1-13.4)	20.6 (18.0-23.6)	2.2 (1.6-3.0)
Geen verschijnselen	59.5 (56.2-63.0)	35.9 (32.8-39.3)	Ref
Alleen lokale reacties	29.4 (26.4-32.7)	43.4 (40.2-46.9)	2.4 (2.0-3.0)
Alleen systemische verschijnselen	4.4 (3.2-6.1)	5.6 (4.2-7.4)	2.1 (1.3-3.3)
Zowel lokale als systemische reacties	6.6 (5.1-8.6)	15.0 (12.8-17.7)	3.8 (2.6-5.3)

<sup>a</sup> wK-groep = kinderen die in de primaire serie zijn gevaccineerd met DwKTP-Hib;

aK-groep = kinderen die in de primaire serie zijn gevaccineerd met DaKTP-Hib

<sup>b</sup> wK-groep = referentie groep

<sup>c</sup> In de analyses zijn er geen confounders of effectmodificatoren geïdentificeerd

## Conclusie

Dit onderzoek toont duidelijk aan dat kinderen die zowel in het eerste levensjaar als op 4-jarige leeftijd gevaccineerd zijn met het acellulaire kinkhoestvaccin, vaker (mogelijke) bijwerkingen rapporteren dan kinderen die in het eerste levensjaar het hecelvaccin en op 4 jarige leeftijd het acellulaire vaccin hebben ontvangen. Het type vaccin dat wordt gebruikt in de primaire serie lijkt dus de verdraagbaarheid van de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd te beïnvloeden, hetgeen wordt bevestigd door internationaal onderzoek. (9, 10)

## Geheugen immuniteit na boostervaccinatie

### Achtergrond

Tevens hebben we de invloed van hecelcelkinkhoestvaccinaties op het geheugen van het afweersysteem bij kinderen vergeleken met die van acellulaire kinkhoestvaccinaties. (11, 12) In deze studie zijn in het bloed van hecel- en acellulair gevaccineerde kinderen op verschillende leeftijden, niet alleen de kinkhoestspecifieke antistofniveaus maar ook de geheugen (memory) B- en T-cellen bepaald. (13, 14) Naast antistoffen spelen memory B-cellen en T-helper-cellen (Th-cellen) een belangrijke rol in de afweer tegen kinkhoest en deze B- en Th-cellen beïnvloeden elkaar. Er zijn verschillende typen Th-cellen, waaronder Th1, Th2 en Th17. Elk type heeft een specifieke rol binnen het immuunsysteem en voor een optimale werking van het afweersysteem is het belangrijk dat deze Th-cel-typen in balans zijn. (15) De verschillende Th-celresponsen beïnvloeden weer de aanmaak van IgG-antilichamen door de plasma B-cellen. De IgG-antilichamen zijn onder te verdelen in 4 subklassen, IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4. (16) Na de introductie van het acellulaire vaccin in het eerste levensjaar zijn de IgG-antilichaamconcentraties (met name IgG1) sterk toegenomen in het bloed van acellulaire gevaccineerde kinderen in vergelijking met wholecellgevacineerde kinderen. Met deze toename is echter ook de IgG4-respons verhoogd. (17) Een opkomende IgG4-respons duidt erop dat het immuunsysteem meer naar een Th2-respons neigt en deze wordt weer geassocieerd met mogelijke allergische reacties. (15) Allergische

reacties kenmerken zich doordat er een specifiek antilichaamtype tegen een allergeen wordt aangemaakt, het zogenoemde IgE. Dit IgE is mede verantwoordelijk voor de typische roodheid en overgevoelighedsreacties tijdens een allergische respons.

## Resultaten

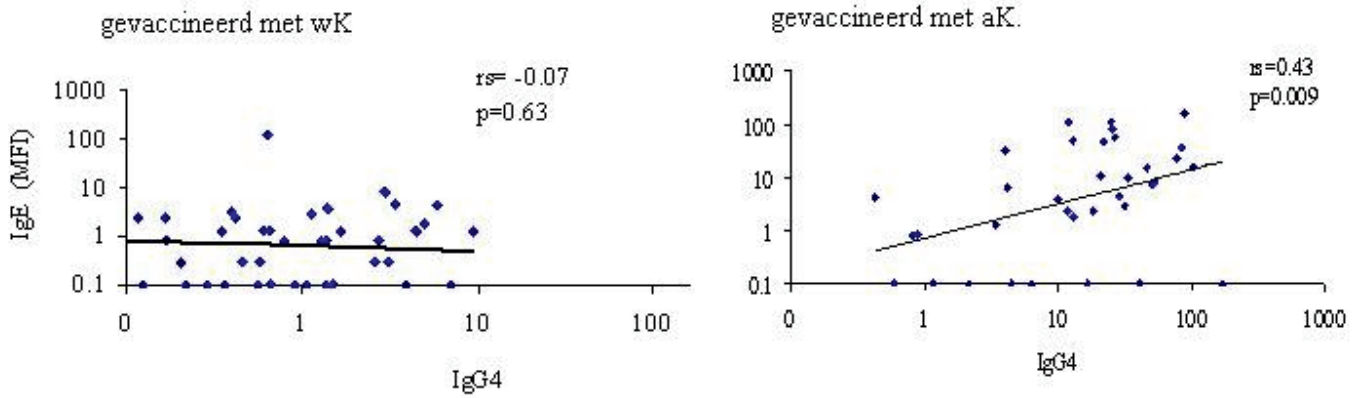
Na de vijfde acellulaire vaccinatie op 4-jarige leeftijd zien we niet alleen IgG4-antilichamen opkomen, maar meten we ook iets meer IgE gericht tegen pertussistoxine. (17) Pertussistoxine is de belangrijkste virulentiefactor van de kinkhoestbacterie en is ook altijd onderdeel van de verschillende kinkhoestvaccins. (Tabel 1) Bij kinderen die in het eerste levensjaar met het acellulaire vaccin gevaccineerd zijn geweest zien we vlak na vaccinatie op 4-jarige leeftijd een lichte correlatie ontstaan tussen de IgG4- en IgE-niveaus gericht tegen pertussistoxine. (Figuur 3) Dit is een aanwijzing dat het immuunsysteem geneigd is wat meer in de richting van Th2 te reageren. In dezelfde studie hebben we aangetoond dat kinderen die als zuigeling het acellulaire vaccin hadden gekregen, in het algemeen veel hogere Th-celresponsen hadden op de leeftijd van 4 jaar (figuur 4) vergeleken met kinderen die het hecelvaccin hadden gekregen, zowel voorafgaande aan de booster als daarna.

## Conclusie

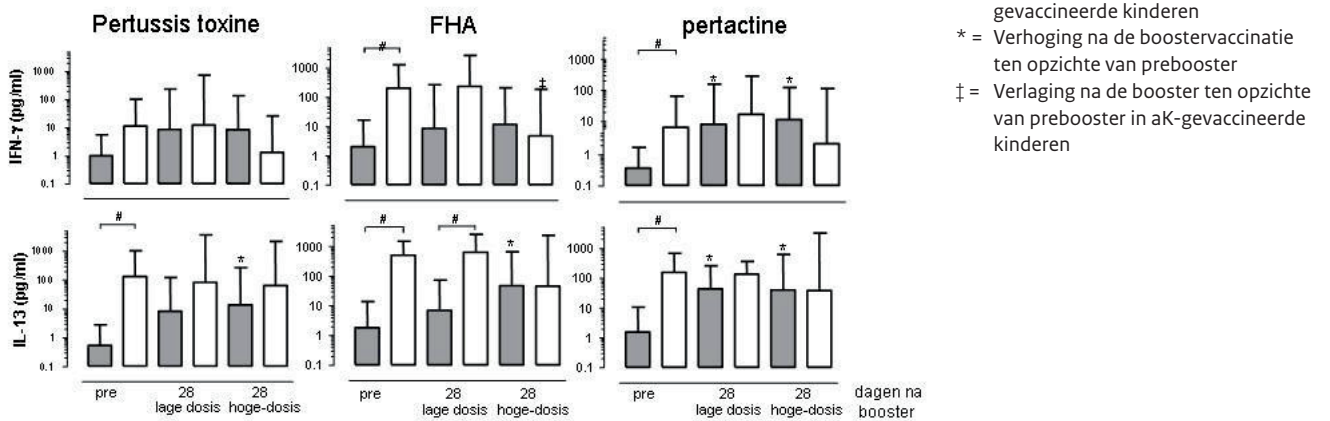
Drie jaar na de vierde acellulaire kinkhoestvaccinatie zijn de Th-celresponsen tegen de kinkhoesteiwitten nog erg hoog. Deze Th-celresponsen op de leeftijd van 4 jaar stegen niet verder na de vijfde acellulaire boostervaccinatie.

## Kleuterprikonderzoek

De resultaten uit de bovenstaande studies laten zien dat het immuunsysteem sterker reageert op een viertal acellulaire vaccinaties in het eerste levensjaar dan op een serie vaccinaties met het hecelvaccin. Het feit dat het immuunsysteem nog steeds na 3 jaar sterk reageert met verhoogde Th-celresponsen, zou kunnen verklaren dat de vijfde acellulaire boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd leidt tot een stijging van het aantal lokale reacties zoals roodheid en zwelling van de injectieplaats bij



**Figuur 3** Correlaties tussen de waarden voor de IgG4-antichamen (logarithmische x-as) en die van IgE (logarithmische y-as) specifiek voor het belangrijkste eiwit in het kinkhoestvaccin, pertussis toxine (PT) 1 maand na de kleuterprik op 4-jarige leeftijd in kinderen die in het eerste levensjaar waren gevaccineerd met het oude hecelvaccin (wK) of het nieuwe acellulaire vaccin (aK).



**Figuur 4** Concentraties van de Th1, Th2, cytokineresponsen, respectievelijk IFN- $\gamma$  en IL-13, specifiek voor de eiwitten in het kinkhoestvaccin, Pertussis toxine (PT), filamenteus hemagglutinine (FHA) en pertactine (prn) in kinderen die gevaccineerd waren met het oude wholecellvaccin (wK; grijs) of met of nieuwe acellulaire vaccin (aK; wit). De waarden zijn weergegeven specifiek voor PT, FHA en Prn op 4 jarige leeftijd vlak voor de kleuterprik (prebooster) en op 1 maand na (28 dagen) een kleuterprik met een lage dosis of een hoge dosis vaccin.

kinderen die in de primaire serie het acellulaire kinkhoestvaccin hebben gehad. (18-20) Om hier meer inzicht te krijgen willen we in het Kleuterprikonderzoek de immunerespons van kinderen met een heftige lokale reactie na de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd, vergelijken met die van kinderen die niet of nauwelijks een lokale reactie hebben gehad na deze vaccinatie. Door middel van een patiëntcontroleonderzoek willen we nagaan of er een directe correlatie bestaat tussen de Th-celimmunerespons na de acellulaire kinkhoestboostervaccinatie op 4-jarige leeftijd en het optreden van heftige lokale reacties na deze vaccinatie. Hiertoe zal een groep kinderen, die binnen 48 uur na de boostervaccinatie een heftige lokale reactie heeft gehad en dit gemeld heeft bij Lareb, worden vergeleken met een groep kinderen die geen of slechts een milde lokale reactie heeft gehad. Bij beide groepen kinderen zal éénmaal bloed worden afgenomen ( $\pm 10$  dagen na de vaccinatie), waarin de IgG-subklassen en de verschillen Th-celresponsen zullen worden bepaald. Verder zal er een vragenlijst naar verdere mogelijke bijwerkingen worden afgenomen. Op basis van de resultaten van deze pilotstudie kan worden bekeken of er een groter onderzoek moet worden opgezet, om aanbevelingen te formuleren om dit soort bijwerkingen te minimaliseren. De

dataverzameling van de pilotstudie is in januari 2012 gestart en zal naar verwachting medio 2013 zijn afgerond.

### Auteurs

J.M. Kemmeren, N.A.T. van der Maas, L.H. Hendriks, G.A.M. Berbers, H.E. de Melker, A.M. Buisman  
 Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

### Correspondentie

J.M. Kemmeren | jeanet.kemmeren@rivm.nl

## Literatuur

1. Klooster van 't T, Melker de H. The National Immunisation Programme in the Netherlands Developments in 2011. Bilthoven: RIVM2012. Report No.: 210021015.
2. Berbers GA, de Greeff SC, Mooi FR. Improving pertussis vaccination. *Hum Vaccin*. 2009 Jul;5(7):497-503.
3. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1926-36.
4. Friedrich MJ. Research aims to boost pertussis control. *Jama*. 2011 Jul 6;306(1):27-9.
5. Maas van der N, Phaff T, Wesselo C, Dzaferagic A, PE. V-dB. Adverse events following immunisation under the National Vaccination Programme of the Netherlands. Bilthoven: RIVM2006. Report No.: 240071003/2006.
6. David S, Vermeer-de Bondt P, van der Maas N. [Increase in localised symptoms in 4-year-olds following revaccination with DaPT-IPV]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154:A980.
7. Maas van der NAT, Oostvogels B, PHaff TAJ, Wesselo C, Vermeer-de Bondt PE. Adverse Events Following Immunisation under the National Vaccination Programme of the Netherlands. Number XIV - Reports in 2008. Bilthoven: National Institute for Public Health and Environment2009. Report No.: 205021003
8. Kemmeren JM, Timmer SS, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of an acellular pertussis-containing vaccine given as the fifth booster dose in differently primed children. *Vaccine*. 2011 Jun 10;29(26):4373-7.
9. Halperin SA, Mills E, Barreto L, Pim C, Eastwood BJ. Acellular pertussis vaccine as a booster dose for seventeen- to nineteen-month-old children immunized with either whole cell or acellular pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Sep;14(9):792-7.
10. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e11.
11. Ausiello CM, Urbani F, la Sala A, Lande R, Cassone A. Vaccine- and antigen-dependent type 1 and type 2 cytokine induction after primary vaccination of infants with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Infect Immun*. 1997 Jun;65(6):2168-74.
12. Schure RM, Hendrikk LH, Ozturk K, de Rond LG, Veenhoven RH, Sanders EAM, et al. High T-cell responses in 4-years old children pre and post the 5th consecutive acellular pertussis vaccine. . Submitted.
13. Hendrikk LH, Berbers GA, Veenhoven RH, Sanders EA, Buisman AM. IgG responses after booster vaccination with different pertussis vaccines in Dutch children 4 years of age: effect of vaccine antigen content. *Vaccine*. 2009 Nov 5;27(47):6530-6.
14. Hendrikk LH, de Rond LG, Ozturk K, Veenhoven RH, Sanders EA, Berbers GA, et al. Impact of infant and preschool pertussis vaccinations on memory B-cell responses in children at 4 years of age. *Vaccine*. 2011 Aug 5;29(34):5725-30.
15. Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW, Hansbro PM. Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*. 2008 Mar;123(3):326-38.
16. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009 Apr;39(4):469-77.
17. Hendrikk LH, Schure RM, Ozturk K, de Rond LG, de Greeff SC, Sanders EA, et al. Different IgG-subclass distributions after whole-cell and acellular pertussis infant primary vaccinations in healthy and pertussis infected children. *Vaccine*. 2011 Sep 16;29(40):6874-80.
18. Rowe J, Yerkovich ST, Richmond P, Suriyaarachchi D, Fisher E, Feddema L, et al. Th2-associated local reactions to the acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 4- to 6-year-old children. *Infect Immun*. 2005 Dec;73(12):8130-5.
19. Scheifele DW, Ochnio JJ, Halperin SA. Cellular immunity as a potential cause of local reactions to booster vaccination with diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis antigens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Nov;28(11):985-9.
20. White OJ, Rowe J, Richmond P, Marshall H, McIntyre P, Wood N, et al. Th2-polarisation of cellular immune memory to neonatal pertussis vaccination. *Vaccine*. 2010 Mar 19;28(14):2648-52.

# Rijksvaccinatieprogramma

## Cocooning ter preventie van kinkhoest: een haalbare strategie in Nederland?

O. Visser, J.L.A. Hautvast, L. Kamp, J. van der Velden, M.E.J.L. Hulscher

Kinkhoest kan met name op de zuigelingenleeftijd ernstig en zelfs fataal verlopen. Het beschermen van nog niet (voldoende) gevaccineerde zuigelingen is dan ook het belangrijkste doel van kinkhoestpreventie in Nederland. In het huidige Rijksvaccinatieprogramma (RVP) zijn kinderen tot zij hun vaccinatie krijgen (op de leeftijd van 2 maanden) echter niet beschermd. Er zijn verschillende strategieën mogelijk die zich richten op het beschermen van de pasgeborenen. Cocooning is één van de opties en in eerdere Nederlandse artikelen is deze strategie aanbevolen als toekomstig beleid. Het PRIKKI-onderzoek richt zich op de acceptatie van cocooning onder de doelgroepen voor vaccinatie en onderzoekt welk implementatietraject noodzakelijk zal zijn, mocht de strategie beleid worden.

### Incidentie kinkhoest

Sinds opname van het kinkhoestvaccin in het RVP in 1953 zijn ernst en incidentie van kinkhoest enorm afgenomen. Dit is mede te danken aan de hoge vaccinatiegraad binnen het RVP: in 2008 was 96.9% van de zuigelingen gevaccineerd tegen kinkhoest. (1) Desondanks is kinkhoest in Nederland endemisch gebleven. Sinds 1996 neemt de incidentie en daarmee de ziektelast weer toe, met elke 2 tot 3 jaar een piek. De seroprevalentie van kinkhoest in 2006/2007 was meer dan verdubbeld ten opzichte van 1996: 9% van de bevolking ouder dan 9 jaar maakte in het voorafgaande jaar een kinkhoestinfectie door. (2) Ook in andere westerse landen is dit patroon zichtbaar. (3) Dit maakt kinkhoest één van de ziekten in de westerse wereld die ondanks vaccinatie het slechtst onder controle zijn. Verschillende factoren spelen hierbij een rol, waaronder de effectiviteit van het vaccin en genetische veranderingen van de bacterie. Hoe deze factoren zich precies verhouden, is nog onbekend. (2) Momenteel (zomer 2012) zien we ook een verheffing van kinkhoest, die zich door zijn lange duur onderscheidt van eerdere pieken sinds 1996. In voorgaande jaren viel de piek in en na de zomer, nu loopt de verheffing sinds de zomer van 2011 door. In 2012 zijn 2 zuigelingen overleden als gevolg van kinkhoest en in het eerste half jaar van 2012 zijn al net zo veel ziektegevallen gemeld als in een gemiddeld piekjaar. (4)

### Kinkhoestpreventie bij zuigelingen

De veranderde epidemiologie van kinkhoest in de laatste 15 jaar heeft geleid tot een situatie waarin veel volwassenen kinkhoest doormaken. Zij zijn hierdoor een reservoir voor kinkhoest voor de nog niet of onvoldoende gevaccineerde zuigeling. Zuigelingen dragen de zwaarste lasten van de ziekte. Van alle kinkhoest gerelateerde sterftegevallen in de Verenigde Staten in de periode van 2000-2004 was 90% jonger dan 4 maanden en 76% jonger dan 2 maanden. (5) Van de zuigelingen met kinkhoest in Nederland moet 60% worden opgenomen in het ziekenhuis, waarvan een deel moet worden beademd. (6) In Nederland zijn de afgelopen 15 jaar 8 zuigelingen overleden aan kinkhoest. Dit alles maakt het beschermen van kwetsbare pasgeborenen tegen kinkhoest het belangrijkste doel van kinkhoestpreventie in westerse landen. Een vaccin met betere effectiviteit zou hier in belangrijke mate aan kunnen bijdragen. Op korte termijn is een nieuw vaccin echter niet voorhanden. Wereldwijd worden in verschillende westerse landen verschillende strategieën toegepast en geëvalueerd om de ziektelast van kinkhoest bij zuigelingen te verlichten.

Dit zijn onder andere:

- Boostervaccinatie voor adolescenten. De booster is opgenomen in het reguliere vaccinatieprogramma van onder andere de Verenigde Staten, Oostenrijk en Frankrijk.
- Volwassenen vaccinatie. Het advies om bij volwassenen elke 10 jaar de DKTP (difterie-kinkhoest-tetanus-polio)-vaccinatie te herhalen, wordt gegeven in onder andere de Verenigde Staten, Oostenrijk en Noorwegen. (5,7,8)



- Maternale vaccinatie. Sinds juni 2011 wordt vaccinatie in het derde trimester of laatste deel van het tweede trimester aangeraden door de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in de Verenigde Staten. (9) Studies naar effectiviteit en veiligheid van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap zijn nog gaande.
- Postpartumvaccinatie van zuigelingen. Studies naar effectiviteit zijn nog gaande, vooralsnog lijkt deze vaccinatie geen betere immuunrespons te geven bij de zuigeling. (10)
- Cocooning. Hierbij worden mensen die nauw contact hebben met zuigelingen (zoals ouders en gezondheidsmedewerkers die met pasgeborenen te maken hebben) gevaccineerd, om zo blootstelling van de zuigelingen te reduceren of voorkomen. Deze strategie wordt aanbevolen in Duitsland, België, Oostenrijk, Australië, Frankrijk en de Verenigde Staten. Implementatie wordt gezien als een probleem.

Het is onbekend welke van deze strategieën het grootste effect heeft op de ziektelast bij zuigelingen. In Nederland is kinkhoestpreventie een onderwerp waarover de Gezondheidsraad (GR) zich buigt. Vooralsnog wordt - in afwachting van een beter vaccin - vooral cocooning aanbevolen in de Nederlandse literatuur over dit onderwerp.

## Cocooning

Over de (kosten)effectiviteit van cocooning is veel discussie. Diverse studies, waaronder een Nederlandse studie, hebben de cocooningstrategie kosteneffectief bevonden. (11-13) Andere stellen dat de *number needed to vaccinate* - om een ziekenhuisopname, intensive careopname of overlijden als gevolg van kinkhoest bij een zuigeling te voorkomen - te groot is om van een effectieve strategie te kunnen spreken. (14) Omdat in kosten-effectiviteitsstudies de aannames voor de modellen de uitkomst bepalen, is het belangrijk dat deze gebaseerd zijn op de lokale context en de lokale epidemiologische situatie.

Het effect van cocooning op harde eindpunten (morbiditeit of mortaliteit van kinkhoest bij zuigelingen) is in de praktijk erg moeilijk te onderzoeken. In de meeste landen waar cocooning is ingevoerd, is implementatie namelijk een probleem: de uptake van het vaccin onder de doelgroep is erg laag. Terwijl theoretisch het effect op harde eindpunten te verwachten is bij een hoge acceptatie van de vaccinatie. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld was in 2008 de vaccinatiegraad onder volwassenen met zuigelingcontact maar 5%. Onder medewerkers in de gezondheidszorg was dit 16%. (16) In een programmatische setting is wel een hogere acceptatie van kinkhoestvaccinatie gerapporteerd: in de Verenigde Staten liet 75% van de vrouwen zich direct postpartum vaccineren tegen kinkhoest na invoering van een programma in het ziekenhuis. (16)

In Nederland is moeilijk te voorspellen wat de acceptatie van vaccinatie zal zijn, mocht cocooning worden ingevoerd. Toen in 2009 de pandemie met influenza A (H1N1) speelde, werd vaccinatie tegen dit type influenza aangeboden aan huisgenoten van kinderen tot en met 6 maanden. Deze strategie is enigszins vergelijkbaar met cocooning ter preventie van kinkhoest. De vaccinatiegraad was hier 63% in de eerste en 51% in de tweede

vaccinatieronde (17), wat ver onder de in Nederland gebruikelijke hoge vaccinatiegraad van 90-95% voor RVP-vaccinaties ligt. Gezien het uitgangspunt 'vaccineren om een ander te beschermen' is cocooning wellicht ook vergelijkbaar met influenzavaccinatie van gezondheidsmedewerkers. Hier is de uptake van vaccinatie laag, bijvoorbeeld gemiddeld 12% in Nederlandse verzorgingshuizen. (18) Ook gezien recente ervaringen met de HPV(humaan papillomavirus)-vaccinatie bij jonge meisjes (vaccinatiegraad 52,3% in 2011 (19)) lijkt het niet meer vanzelfsprekend dat een nieuw vaccinaanbod binnen het RVP vanzelf zijn weg naar de doelgroep zal vinden.

## PRIKKI-onderzoek: implementatie van cocooning in Nederland

Om de acceptatie van een nieuw in te voeren vaccin te verhogen, is het belangrijk om vooraf een effectief implementatieprogramma te ontwikkelen. Dit plan moet gebaseerd zijn op alle relevante determinanten die acceptatie van kinkhoestvaccinatie door de doelgroep vergemakkelijken. Ook is het belangrijk dat het programma aansluit op de gangbare theorieën rondom gedragsverandering.

Het PRIKKI-onderzoek heeft als doel een effectief implementatieplan voor invoering van cocooning ter preventie van kinkhoest in Nederland te ontwikkelen en te testen. In dit project zullen we eerst door middel van focusgroepdiscussies met de doelgroepen voor vaccinatie belemmerende en bevorderende factoren ten aanzien van cocooning en kinkhoestvaccinatie onderzoeken. Deze worden vervolgens met vragenlijsten bij een landelijk representatieve steekproef getoetst. Op basis hiervan kan het implementatieprogramma worden ontwikkeld. Uiteindelijk zal een regionale pilotstudie vanaf 2013 moeten uitwijzen of het programma succesvol is en jonge ouders en gezondheidswerkers zich inderdaad laten vaccineren tegen kinkhoest om zo de zuigelingen te beschermen. Mocht de GR besluiten cocooning te adviseren ter preventie van kinkhoest bij zuigelingen, kan deze studie bijdragen aan beslissingen rondom de implementatie.

Het PRIKKI-onderzoek wordt uitgevoerd door Academische Werkplaats AMPHI en mogelijk gemaakt door subsidie van ZonMw.

### Auteurs:

O. Visser <sup>1,2</sup>, J.L.A. Hautvast <sup>1</sup>, L. Kamp <sup>1</sup>, J. van der Velden <sup>1</sup>, M.E.J.L. Hulscher <sup>1,3</sup>

- 1 Academische Werkplaats AMPHI, afdeling Eerstelijns geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen
- 2 GGD Midden-Nederland, Zeist
- 3 IQ healthcare, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentie

O. Visser | O.Visser@elg.umcn.nl

## Literatuur

1. Lier, E.A.v., Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland; verslagjaar 2011, 2011, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
2. de Greeff, S.C., et al., Seroprevalence of pertussis in The Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One*, 2010. 5(12): p. e14183.
3. de Greeff, S.C., et al., [Effect of vaccination against pertussis on the incidence of pertussis in The Netherlands, 1996-2003]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2005. 149(17): p. 937-43.
4. RIVM. Toename aantal besmettingen kinkhoest. 2012; Available from: [http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen\\_Actueel/Nieuwsberichten/2012/Toename\\_aantal\\_besmettingen\\_kinkhoest](http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2012/Toename_aantal_besmettingen_kinkhoest).
5. Broder, K.R., et al., Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2006. 55(RR-3): p. 1-34.
6. Greeff, S.C.d., H.E.d. Melker, and F.R. Mooi, Kinkhoest in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010.
7. Kretsinger, K., et al., Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*, 2006. 55(RR-17): p. 1-37.
8. Kanitz, E.E., Pertussis in Europe from 1980-2010; incidence and vaccination coverage, *Epiet*, Editor 2011.
9. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011. 60(41): p. 1424-6.
10. Halasa, N.B., et al., Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*, 2008. 153(3): p. 327-32.
11. Westra, T.A., et al., Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther*, 2010. 32(8): p. 1479-95.
12. Coudeville, L., et al., Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One*, 2009. 4(7): p. e6284.
13. Greer, A.L. and D.N. Fisman, Use of models to identify cost-effective interventions: pertussis vaccination for pediatric health care workers. *Pediatrics*, 2011. 128(3): p. e591-9.
14. Skowronski, D.M., et al., The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(3): p. 318-27.
15. Tetanus and pertussis vaccination coverage among adults aged >= 18 years --- United States, 1999 and 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010. 59(40): p. 1302-6.
16. Healy, C.M., M.A. Rench, and C.J. Baker, Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(2): p. 157-62.
17. Deuning, C. and S. Zwakhals, Opkomst 2de vaccinieronde Nieuwe Influenza A (H1N1) door GGD'en 2009, kinderen (6mnd-4jr). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationale Atlas Volksgezondheid Bilthoven*; RIVM, 2009.
18. Looijmans-van den Akker, I., et al., Which determinants should be targeted to increase influenza vaccination uptake among health care workers in nursing homes? *Vaccine*, 2009. 27(34): p. 4724-30.
19. Zwakhals SLN, L.E.v., Giesbers H HPV-inhaalcampagne (cohort 1993-1996) per gemeente 2011. . *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationale Atlas Volksgezondheid*. 2011

# Rijksvaccinatieprogramma

## Bofvaccinfalen bij studenten: wat zijn mogelijke oorzaken?

S. Gouma, H.J. Boot, R.S. van Binnendijk

Sinds 2010 is er in Nederland sprake van voortdurende bofuitbraken. Een combinatie van verschillende factoren maakt dat de uitbraken zich specifiek onder studenten voordoen. Ten eerste is er sprake van relatief snel wegebbende immuniteit na bofvaccinatie en is een deel van de jongvolwassenen minder goed beschermd. Een tweede factor is het verschil in genetische en antigene samenstelling tussen de huidige uitbraakstammen (vooral genotype G) en de Jeryl Lynnvaccinstam uit 1967 (genotype A). De laatste factor is samenscholing van suboptimaal beschermde individuen die zich met name voordoet in studentensteden en andere settings met veel jongvolwassenen. (1,2) In dit artikel wordt kort ingegaan op deze 3 factoren aan de hand van bestaande literatuur.

### Introductie

Sinds 2010 is in Nederland sprake van voortdurende bofuitbraken die zich met name voordoen onder jongvolwassenen in studentensteden. Eerder werden al enkele kleine lokale uitbraken waargenomen onder studenten en onder middelbare scholieren in 2004 en 2005, die verband hielden met grote uitbraken van bof in het buitenland (Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Canada, Ierland, Israël). Veel van deze westerse landen halen niet de hoge vaccinatiegraad die we in Nederland hebben bereikt voor 2 bofvaccinaties (95%). Het Jeryl Lynnbefvaccin is als levend vaccivirus sinds 1987 onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in de vorm van het bof-mazelen-rubella (BMR)- vaccin en wordt 2x gegeven op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar.

De bof is een zelf limiterende (kinder)ziekte met de hoogste incidentie in de leeftijdsgroep van 5 tot 9 jaar in een niet gevaccineerde populatie. Het virus verspreidt zich via speeksel en kan daarom worden overgedragen door hoesten, niezen en direct contact met geïnfecteerd speeksel. Het bofvirus staat bekend als een redelijk besmettelijk virus met een reproductiefactor van 4 tot 7. Ongeveer 70% van de patiënten heeft een eenzijdige of dubbelzijdige zwelling in de oorspeekselklieren. In de overige patiënten zijn de symptomen minder kenmerkend of zelfs afwezig. Dit, in combinatie met het feit dat de incubatietijd kan variëren, maakt het lastig om transmissie te voorkomen. Het risico op complicaties neemt toe met leeftijd; volwassenen met een bofinfectie hebben relatief vaak een meningitis (15%), encephalitis (0-3%) of orchitis (20% van de volwassen mannen). Gevaccineerden hebben echter een kleiner risico op complicaties dan ongevaccineerden. (3,4)

### Afnemende immuniteit na bofinfectie of vaccinatie

Verschillende studies hebben aangetoond dat zowel humorale als cellulaire immuniteit een rol speelt tijdens bofinfectie en na bofvaccinatie, maar de exacte immunologische mechanismen die belangrijk zijn voor bescherming tegen de bof zijn niet bekend. (5) Vooral het aantal studies naar de cellulaire respons is zeer beperkt. Omdat een cellulaire respons in het grootste deel van de gevaccineerde personen meetbaar is, ook in vatbare mensen, wordt er gesuggereerd dat vooral de humorale respons een grote rol speelt in de bescherming tegen een bofinfectie. Sero-epidemiologische studies, uitgevoerd in verschillende Europese landen, laten ook zien dat in landen met bofuitbraken er lagere geometrische titerwaarden worden gemeten, overigens zonder een goede correlatie met de leeftijd of tijd die is verstreken sinds laatste immunisatie op de leeftijd waarop de meeste gevallen van bof zich voordoen. (6) Een onderbouwing van de theorie dat cellulaire immuniteit een minder belangrijke rol speelt komt uit effectiviteitsstudies van verschillende vaccins. Het Rubinivaccin geeft sterke cellulaire reacties maar juist zwakke humorale immunereacties. (7) Dit vaccin blijkt veel minder effectief te zijn dan het Jeryl Lynnvaccin dat in het RVP gebruikt wordt en juist een sterkere humorale immuniteit induceert. (8,9) Tegenovergesteld aan deze resultaten zijn er studies waarin neutraliserende antilichamen zijn gedetecteerd in sera die genomen zijn voordat deze personen geïnfecteerd raakten met het bofvirus. Dit wijst erop dat vatbaarheid voor een bofinfectie niet volledig afhankelijk hoeft te zijn van de afwezigheid van neutraliserende antilichamen en dat de oorzaak van de gerapporteerde bofinfecties niet alleen te wijten is aan primair vaccinfalen (10). De tegengestelde resultaten laten

zien dat er nog veel onduidelijk is over immuniteit na bofvaccinatie. Gemeten antilichaamtiteren in vitro alléén geven mogelijk een onvolledig beeld van de immunologische mechanismen in vivo. Functionele antistofactiviteit zoals fagocytose via het Fc-gedeelte en cellulaire cytotoxiciteit kunnen ook een rol spelen. (10) Verder is mucosale immuniteit (IgA) in relatie tot de vatbaarheid voor bofvirus na vaccinatie een onderbelicht gebied. In 2 wat oudere artikelen wordt op grond van de detectie van specifieke IgA-antistoffen in speeksel al gesuggereerd dat IgA-antistoffen wellicht een belangrijke rol spelen bij de lokale neutralisatie van bofvirus in speeksel. (11,12)

## Verschillende genotypen en kruisreactiviteit

Het effect van wegebbende immuniteit kan versterkt worden doordat er een verschuiving optreedt in de antigene opbouw van wildtype stammen ten opzichte van de vaccinstam. Het bekendste voorbeeld van zo'n fenomeen is het influenzavirus, waar, door antigene verschuiving (en in sommige gevallen antigene verspringing), de vaccinsamenstelling regelmatig aangepast moet worden. Ook voor bofvirus is incomplete kruisneutralisatie, ten gevolge van antigene variatie in meerdere studies, aangetoond. Voor bofvirus wordt sinds de invoering in het RVP met een genotype A (Jeryl Lynn) gevaccineerd. Het is opmerkelijk dat de uitbraakstammen onder studentenpopulaties altijd van het niet-genotype A zijn. Met name genotype G- stammen zijn verantwoordelijk voor grootschalige en langdurige uitbraken onder de studentenpopulatie. (13-15) Verschillen tussen de antigenen zijn het grootst tussen genotype A en bepaalde wildtype stammen die ook phylogenetisch gezien het meest verschillen. (16) Er zijn echter ook aanwijzingen dat sera van gevaccineerde personen verschillende bofstammen kunnen neutraliseren. (17) Hierbij moet wel worden aangemerkt dat het niveau van neutralisatie sterk verschilt tussen de verschillende genotypen. In dit onderzoek is niet gekeken naar de cellulaire immuniteit en het is daarom mogelijk dat suboptimale cellulaire immuniteit tijdens infectie met bepaalde bofvirusstammen bijdraagt aan de incomplete kruisreactiviteit.

Naast antigene variatie kan genetische verschuiving ook leiden tot een veranderd fenotype (bijvoorbeeld snellere replicatie of betere verspreiding). De specifieke uitbraken in een studentenpopulatie kunnen dus ook (deels) veroorzaakt worden door een verhoogde excretie van dit genotype G-virus. Zo is het opmerkelijk dat het aantal bofvirusdeeltjes (viral load) in speeksel van gevaccineerde studenten vaak van een vergelijkbare orde is als de viral load die gevonden wordt in speeksel van ongevaccineerden kinderen. (18)

## Factoren in transmissie

Vergeleken met andere bevolkingsgroepen leven studenten dichter op elkaar en is er veel sociaal contact, twee factoren die invloed hebben op de transmissie van het bofvirus. (1,2) De hoeveelheid virusdeeltjes is het hoogst op de dagen net voor en na de eerste ziektedag. De kans op transmissie is dan ook het hoogst in deze periode. Verder is het aannemelijk dat in het geval van afnemende immuniteit, de tijd tussen vaccinatie en infectie

invloed heeft op de hoeveelheid uitgescheiden virusdeeltjes: hoe langer de tijd tussen vaccinatie en infectie, hoe hoger de hoeveelheid virusdeeltjes en hoe groter het risico op transmissie van het bofvirus daardoor is. (18) Verder zijn gevaccineerde volwassenen die geïnfecteerd raken met bofvirus mogelijk besmettelijker voor hun omgeving dan bijvoorbeeld gevaccineerde kinderen. Een oorzaak hiervoor zou het leeftijdsverschil kunnen zijn of de tijd die is verstreken sinds de laatste bofvaccinatie (6), maar ook het type virus dat nu in Nederland circuleert (genotype G5) kan hiermee te maken hebben, al is dit nog niet systematisch onderzocht. Omdat grootschalige uitbraken onder gevaccineerde studenten tot nu toe allemaal van het genotype G zijn is het lastig om dit goed af te zetten tegen uitbraken veroorzaakt door andere genotypen die niet op deze wijze zijn onderzocht.

## Conclusie

De recente bofuitbraken in de studentenpopulatie kunnen te wijten zijn aan verschillende factoren. Naast een relatief snel afnemende immuniteit na bofvaccinatie, lijkt ook de antigene verschuiving binnen het bofvirus een rol te spelen. Dat juist de uitbraken voortduren onder de studentenpopulatie heeft te maken met de intensieve interacties in deze relatief homogene groep van suboptimaal beschermde personen. Wat de relatieve bijdrage is van de verschillende factoren is op dit moment nog onduidelijk. Systematische studies zijn nodig om meer inzicht te verkrijgen in de balans tussen humorale en cellulaire immuniteit na vaccinatie en infectie. Verder is het belangrijk dat er meer duidelijkheid komt over de mate waarin het verschil tussen circulerende bofvirussen en de vaccinstam bijdraagt aan het vaccin falen.

Om meer inzicht te krijgen in de relatieve bijdragen van deze verschillende factoren zijn door het RIVM, met financiële ondersteuning van ZonMW en met diverse onderzoekspartners, verschillende studies opgestart. Eén van de doelstellingen is om transmissie onder gevaccineerde studenten beter in kaart te brengen. (19) De eerste resultaten van deze transmissiestudie worden aan het eind van 2012 verwacht.

## Auteurs

S. Gouma, H.J. Boot, R.S. van Binnendijk, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

R.S. van Binnendijk | rob.van.binnendijk@rivm.nl

## Literatuur

- Dayan GH en Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? Clin Infect Dis 2008;47(11):1458-1467.
- Greenland K, Whelan J, Fanoy E, Borgert M, Hulshof K, Yap KB, Swaan C, Donker T, van Binnendijk R, de Melker H, Hahné S. Mumps outbreak among vaccinated university students associated with a large party, the Netherlands, 2010. Vaccine 2012;30(31):4676-4680.

3. WHO. Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:51-60.
4. Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002-2006. *Emerg Infect Dis* 2011;17(4):661-667.
5. Jokinen S, Osterlund P, Julkunen I, Davidkin I. Cellular immunity to mumps virus in young adults 21 years after measles-mumps-rubella vaccination. *J Infect Dis* 2007;196(6):861-867.
6. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D, Duks A, Griskevicius A, Johansen K, Bartha K, Kriz B, Mitis G, Mossong J, Nardone A, O'Flanagan D, DE Ory F, Pistol A, Theeten H, Proscenc K, Slacikova M, Pebody R. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect* 2012; 1-16.
7. Vandermeulen C, Clement F, Roelants M, Van Damme P, Hoppenbrouwers K, Leroux-Roels G. Evaluation of cellular immunity to mumps in vaccinated individuals with or without circulating antibodies up to 16 years after their last vaccination. *J Infect Dis* 2009;199(10):1457-1460.
8. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: a case-cohort study. *Eur J Epidemiol* 2003;18(6):569-577.
9. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005;51(4):294-298.
10. Cortese MM, Barskey AE, Tegtmeier GE, Zhang C, Ngo L, Kyaw MH, Baughman AL, Menitove JE, Hickman CJ, Bellini WJ, Dayan GH, Hansen GR, Rubin S. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. *J Infect Dis* 2011;204(9):1413-1422.
11. Chiba Y, Horino K, Umetsu M, Wataya Y, Chiba S. Virus excretion and antibody response in saliva in natural mumps. *Tohoku J Exp Med* 1973;111(3):229-238.
12. Tanaka K, Baba K, Okada S, Okuno Y, Yamanishi K, Ueda S, Takahashi M, Yamada A. Nasal antibody response to mumps virus after vaccination and natural infection. *Vaccine* 1992;10(12):824-827.
13. CDC. Mumps epidemic – United Kingdom, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(7):173-175.
14. CDC. Update: mumps outbreak – New York and New Jersey, June 2009 – January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(5):125-129.
15. RIVM. Nationale atlas volksgezondheid – bof onder studenten. 2012; beschikbaar op <http://www.zorgatlas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten/bof-2011#breadcrumb>
16. Mühlemann K. The molecular epidemiology of mumps virus. *Infect Genet Evol* 2004;4(3):215-219.
17. Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, Zhang C, Ngo L, Rima BK, Duprex WP. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *J Virol* 2012;86(1):615-620.
18. Fanoy EB, Cremer J, Ferreira JA, Dittrich S, van Lier A, Hahné SJ, Boot HJ, van Binnendijk RS. Transmission of mumps virus from mumps-vaccinated individuals to close contacts. *Vaccine* 2011;29(51):9551-9556.
19. van der Sande M. Bofuitbraken onder gevaccineerden: wat kunnen we in de toekomst verwachten? *Infectieziekten Bulletin* 2011;9:333-334.

# Rijksvaccinatieprogramma

## Minder prikken voor pneumokokkenconjugaatvaccinatie

E.J.M. van Gils

Een schema met 2 of 3 in plaats van 4 vaccinaties met het pneumokokkenconjugaatvaccin Prevenar-7R leidt tot een goede afname van dragerschap in de neuskeelholte van pneumokokkentypen die zijn opgenomen in het vaccin. Dus ook met minder injecties met Prevenar-7R blijven preventie van infecties en groepsimmunitet gewaarborgd. Het voorkomt echter niet dat er vervanging door andere pneumokokkentypen optreedt. Dit blijkt uit het proefschrift *Reduced-dose schedules with pneumococcal conjugate vaccine: impact on nasopharyngeal carriage and herd immunity*.

Wereldwijd zijn acute luchtweginfecties een van de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen en volwassenen. In 2005 schatte de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dat circa 1 miljoen kinderen jaarlijks overlijden aan een longontsteking door pneumokokken, met name jonge kinderen in ontwikkelingslanden. *Streptococcus pneumoniae*, ofwel pneumokokken, zijn commensalen van de neuskeelholte bij de mens en vaak betrokken bij luchtweginfecties als longontsteking en middenoorontsteking bij kinderen. Daarnaast is de pneumokok een belangrijke verwekker van weliswaar minder vaak voorkomende, maar ernstige ziektebeelden als hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging. Pneumokokkenziekte wordt altijd voorafgegaan door kolonisatie van de neuskeelholte (nasopharynx). Maar meestal verloopt kolonisatie asymptomatisch, het wordt ook wel dragerschap genoemd. Op basis van structurele verschillen in het polysaccharide kapsel, kunnen meer dan 90 verschillende serotypen pneumokokken worden onderscheiden. Voorafgaand aan invoering van de pneumokokkenvaccinatie waren zo'n 20 serotypen verantwoordelijk voor het merendeel van pneumokokkenziekten wereldwijd.

### Pneumokokkenvaccinatie: directe en indirecte bescherming

In 2000 kwam het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar®) beschikbaar, dat wel geschikt was voor gebruik bij jonge kinderen in tegenstelling tot de al langer bestaande pneumokokkenpolysaccharidevaccins. Het succes van deze conjugaatvaccinatie rust op 2 pijlers: in de eerste plaats op de directe bescherming tegen pneumokokkenziekten door het induceren van beschermende antistoffen tegen de 7 vaccintypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F) bij gevaccineerde kinderen. In de tweede plaats op de indirecte bescherming van ongevaccineerde groepen in de samenleving door vermindering van nasopharynge-

aal dragerschap en verspreiding van pneumokokkentypen waartegen gevaccineerd wordt. Deze indirecte groepsbescherming heeft in belangrijke mate bijgedragen aan gunstigere kosteneffectiviteitsschattingen voor dit vaccin. Dit maakte in 2006 invoering van pneumokokkenvaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in het door de fabrikant aanbevolen 3+1-schema in Nederland mogelijk. Desondanks blijven de kosten voor dit vaccin door de complexe conjugatietechniek van meerdere serotypen relatief hoog, wat wereldwijde invoering in de weg staat. Een vaccinatieschema met minder dan de 4 aanbevolen vaccinaties zou aanzienlijk schelen in de kosten. Daarnaast vermindert het uiteraard de prikbelasting voor de kinderen en zou het de inpasbaarheid van pneumokokkenvaccinatie in de uiteenlopende vaccinatieschema's van de landen in Europa vergemakkelijken. Bij aanvang van het onderzoek in 2005 was het, op basis van eerste resultaten uit klinisch en immunogeniciteitsonderzoek, aannemelijk dat minder prikken zouden beschermen tegen invasieve pneumokokkenziekten zoals meningitis en bloedvergiftiging. Het effect van minder prikken op pneumokokkendragerschap en daarmee ook oorontsteking en longontsteking was onbekend, maar wel belangrijk met het oog op het behoud van bescherming tegen luchtweginfecties en ook de grote indirecte groepsbescherming.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (MINOES) is het effect van 2 of 3 pneumokokkenvaccinaties op nasopharyngeaal dragerschap onderzocht bij 1005 kinderen gedurende de eerste 2 levensjaren en bij hun ouders. Uit het onderzoek blijkt dat een 2+1-schema (vaccinaties op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden) of zelfs 2 doses (2 en 4 maanden) het dragerschap van vaccintypen met zo'n 60% verlaagde in vergelijking met ongevaccineerde kinderen. Dit komt overeen met diverse onderzoeken met het 4-prikken schema. In het beschreven onderzoek nam ook bij ouders het dragerschap van vaccintypen pneumokokken af. Op basis van deze uitkomsten kan verwacht worden dat groepsbe-

scherming behouden blijft bij een minder-prikken-schema met Prevenar-7.

## Typevervanging

Wel bleek in het onderzoek dat er net als na het 4-prikken-schema, typevervanging optrad door serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen. Deze typevervanging was niet alleen zichtbaar bij de kinderen maar ook bij de ouders, in het bijzonder van serotype 19A. De laatste jaren is er in diverse landen sprake van een snelle stijging van pneumokokkenziekten veroorzaakt door serotype 19A. Omdat het vooral een toename van antibioticaresistente stammen betreft, werd dit toegeschreven aan selectiedruk door antibioticagebruik. Onderzoek naar de precieze rol van Prevenar-7 werd bemoeilijkt omdat het vooral gegevens uit observationeel onderzoek betrof. Het in het proefschrift beschreven gerandomiseerde onderzoek, uitgevoerd in een land met restrictief antibioticabeleid en laag antibioticaresistentie niveau, laat zien dat het Prevenar-7-vaccin acquisitie van 19A in de nasopharynx bevordert. Het vaccin speelt dus een rol in de snelle opkomst van 19A. De pneumokok maakt deel uit van een dynamische microflora in de nasopharynx. Omdat verschuivingen in de aanwezigheid van pneumokokken(typen) mogelijk ook gevolgen kan hebben voor de aanwezigheid van andere micro-organismen, werd ook het effect op de aanwezigheid van andere respiratoire pathogenen onderzocht. Met het gereduceerde schema van 2 of 2+1 prikken was geen verschil aantoonbaar in de aanwezigheid van *Haemophilus influenzae* of *Moraxella catarrhalis*. Wel was er sprake van een tijdelijke verdubbeling van *Staphylococcus aureus* bij gevaccineerde

kinderen rond het eerste levensjaar, wat weer verdween op de leeftijd twee jaar. De klinische consequenties hiervan zijn nog onbekend. Een eerder gerandomiseerd onderzoek naar het effect van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 7 jaar met herhaalde oorontstekingen liet een toename van *S. aureus* in middenoorvloeistof tijdens oorontsteking zien na vaccinatie met pneumokokkenvaccins.

## Aanbevelingen

Bij de besluitvorming rondom vaccinatie staat men vaak voor het dilemma van maximale individuele bescherming en optimaal gebruik van beschikbare middelen voor de bescherming van de samenleving. De huidige pneumokokkenconjugaatvaccins beschermen tegen pneumokokkenziekte en redden levens, maar de kosten zijn vooralsnog hoog. Op grond van de bevindingen in dit onderzoek wordt aanbevolen in Nederland over te gaan op een 2+1-schema. Landen waar pneumokokkenvaccinatie nog niet is ingevoerd, wordt aanbevolen te starten met een 2+1-schema vergezeld van een inhaalcampagne voor kinderen tot ten minste 2 jaar. Een dergelijk schema waarborgt zowel goede directe als indirecte bescherming tegen pneumokokkenziekten. Onlangs zijn 2 uitgebreidere vaccins op de markt beschikbaar gekomen: een 10-valent (plus serotypen 1, 5 en 7F; Synflorix®) en een 13-valent vaccin (plus serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F, en 19A; Prevenar13®). In Nederland is met ingang van maart 2011 het 7-valente vaccin vervangen door het nieuwe 10-valente vaccin. Aanbevolen wordt in de nabije toekomst over te gaan op een vaccin dat ook bescherming biedt tegen serotype 19A, zoals het 13-valente vaccin. Vanwege het sterk aanpassende karakter van de pneumokok en mogelijke gevolgen voor de aanwezigheid van andere bacteriën, is langdurig monitoren van dragerschap en ziekte door pneumokokken maar ook van andere bacteriën als *S. aureus* noodzakelijk.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met het UMC Utrecht, het Spaarne Ziekenhuis Hoofddorp en het RIVM.

## Auteur

E.J.M. van Gils, UMC Utrecht

Correspondentie | e.j.m.vangils@umcutrecht.nl

Reduced schedules with pneumococcal conjugate vaccine: impact on nasopharyngeal carriage and herd immunity

Dr. E.J.M. van Gils

ISBN: 978-90-3935-609-8

<http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2011-0906-200639/UUindex.html>



# Rijksvaccinatieprogramma

## Seroprevalentie van 7 kankerverwekkende HPV-typen in Nederland

M. Scherpenisse, M. Mollers, R. Schepp, H. Boot, H. de Melker, C. Meijer, G. Berbers, F. van der Klis

Het humaan papillomavirus (HPV) is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare virussen wereldwijd. Deze studie geeft inzicht in de sero-epidemiologie van 7 hoog-risico-HPV-typen in de Nederlandse bevolking. Er wordt een toename in HPV-seroprevalentie waargenomen rond de leeftijd van eerste seksueel contact. Vrouwen zijn vaker HPV-seropositief dan mannen en in 10% van de seropositieve personen worden antistoffen tegen meerdere HPV-typen gedetecteerd. HPV-seroprevalentiedata van de bevolking uit de periode voordat de vaccinatie werd ingevoerd, kunnen gebruikt worden als nulmeting om de langetermijneffecten van de HPV-vaccinatie goed te kunnen monitoren en inzicht te krijgen in het effect van vaccinatie op viruscirculatie in mannen en vrouwen.

### HPV

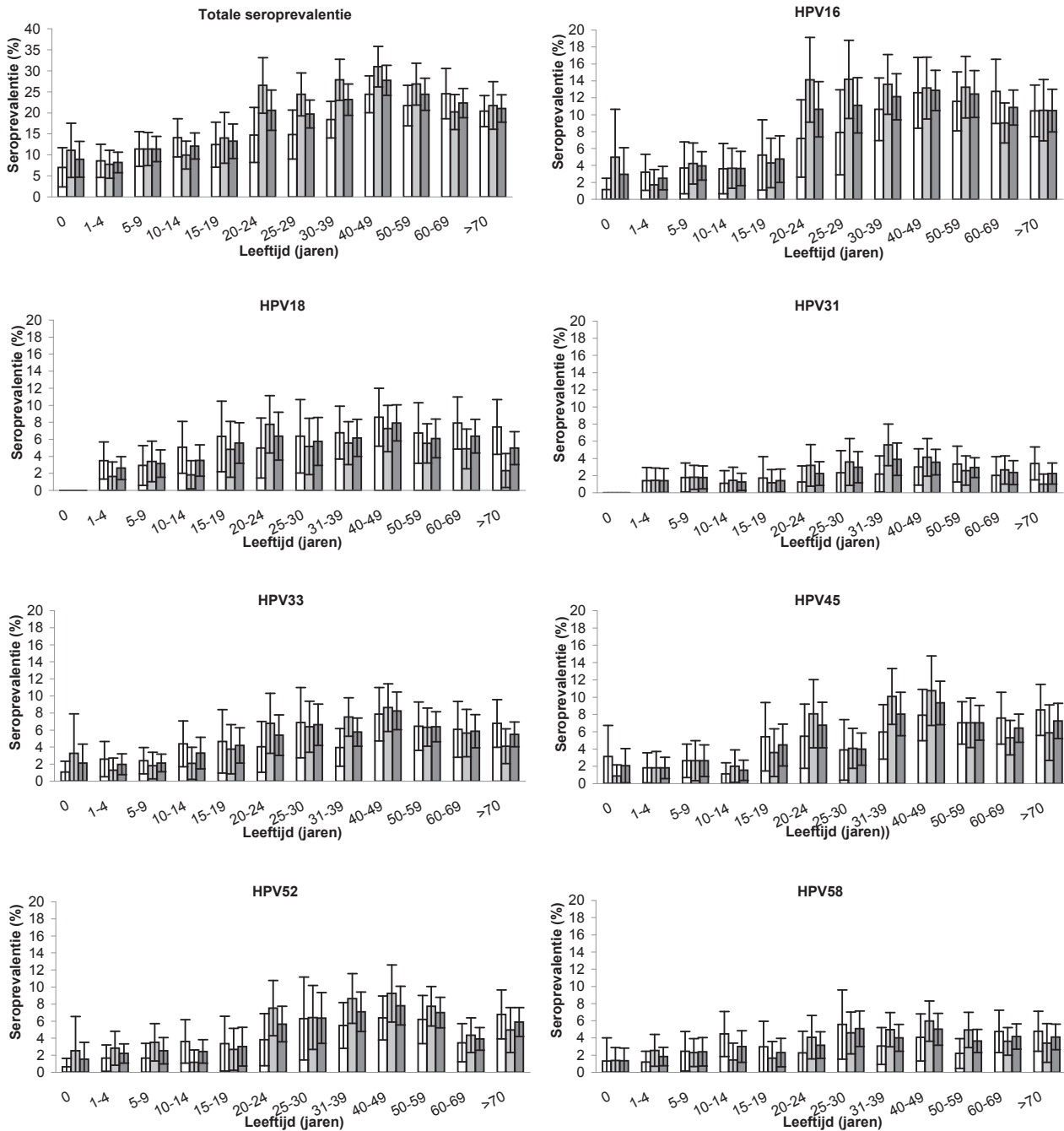
Het humaan papillomavirus (HPV) is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare virussen wereldwijd. Het is bekend dat 80% van de bevolking in zijn leven wordt geïnfecteerd met HPV. (1) Meer dan 100 verschillende HPV-typen zijn bekend waarvan 40 typen de genitaliën en het gebied er omheen kunnen infecteren. (2) De HPV-typen worden aan de hand van het HPV-L1-capside-eiwit onderverdeeld in verschillende clades, waarvan de phylogenetisch gerelateerde hoogrisico (kankerverwekkende) (hr) HPV-typen de alpha 7- en alpha 9-clades vertegenwoordigen. (19) Hr-HPV is met name de veroorzaker van baarmoederhalskanker maar wordt ook geassocieerd met andere vormen van genitale kanker. HPV16 en 18 zijn de 2 meest voorkomende HPV-typen in baarmoederhalskanker en veroorzaken wereldwijd 70% van alle baarmoederhalskanker. (1,2) De meeste HPV-infecties zijn kortstondig van aard en worden binnen 2 jaar na een infectie geklaard. (3) Een klein percentage (10-20%) van de HPV-infecties wordt echter niet geklaard en viraal DNA blijft detecteerbaar, met een persistente virale infectie tot gevolg. Personen met een persistente infectie lopen het risico op de ontwikkeling van de voorstadia van baarmoederhalskanker (cervicale intraepitheliale neoplasie, CIN2/3). (4,5) Seroconversie vindt plaats in ongeveer 50-60% van de HPV-geïnfecteerde personen. (6) Na een HPV-infectie zijn de HPV-specifieke antilichamen relatief stabiel en voor langere tijd detecteerbaar. (7) De detectie van HPV-specifieke antilichamen in populatiestudies kan ons inzicht geven in HPV-infecties die al eerder hebben plaats gevonden. In deze studie beschrijven we de leeftijdsspecifieke seroprevalen-

tie van 7 hr-HPV typen (HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58) en de risicofactoren geassocieerd met HPV-seropositiviteit. Hiervoor wordt een grote steekproef gebruikt die representatief is voor de Nederlandse bevolking vóór de implementatie van het HPV-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Niet eerder zijn de leeftijdsspecifieke seroprevalentiedata van een grootschalige studie representatief voor Nederland beschreven. Andere Nederlandse seroprevalentiestudies hebben zich gericht op een gelimiteerd aantal HPV-typen (HPV6, 11, 16 en 18) en leeftijdscohorten, of alleen op een specifieke stad (Amsterdam) in Nederland. (8,9) Seroprevalentiedata zijn waardevol omdat ze inzicht kunnen geven in bevolkingsgroepen die een verhoogd risico lopen op HPV-infecties, in de verdeling van de verschillende HPV-typen en om de populatie-effecten over de lange termijn van HPV-16/18-vaccinatie te kunnen monitoren.

### Methode

#### Studie opzet

In totaal werden 19.781 personen, representatief voor de Nederlandse bevolking, uitgenodigd waarvan er 6386 (32%) deelnamen aan de studie. De leeftijdsrange van de deelnemers (vrouwen, mannen en kinderen) in deze serosurveillancestudie (PIENTER-2, uitgevoerd in 2006-2007) was 0-79 jaar. (10) Twee sera waren niet bruikbaar voor de analyses (0.03%) omdat de kwaliteit ervan niet toereikend was. In totaal zijn dus 6384 sera getest waarvan 54% afkomstig van vrouwen (n = 3473) en 46%

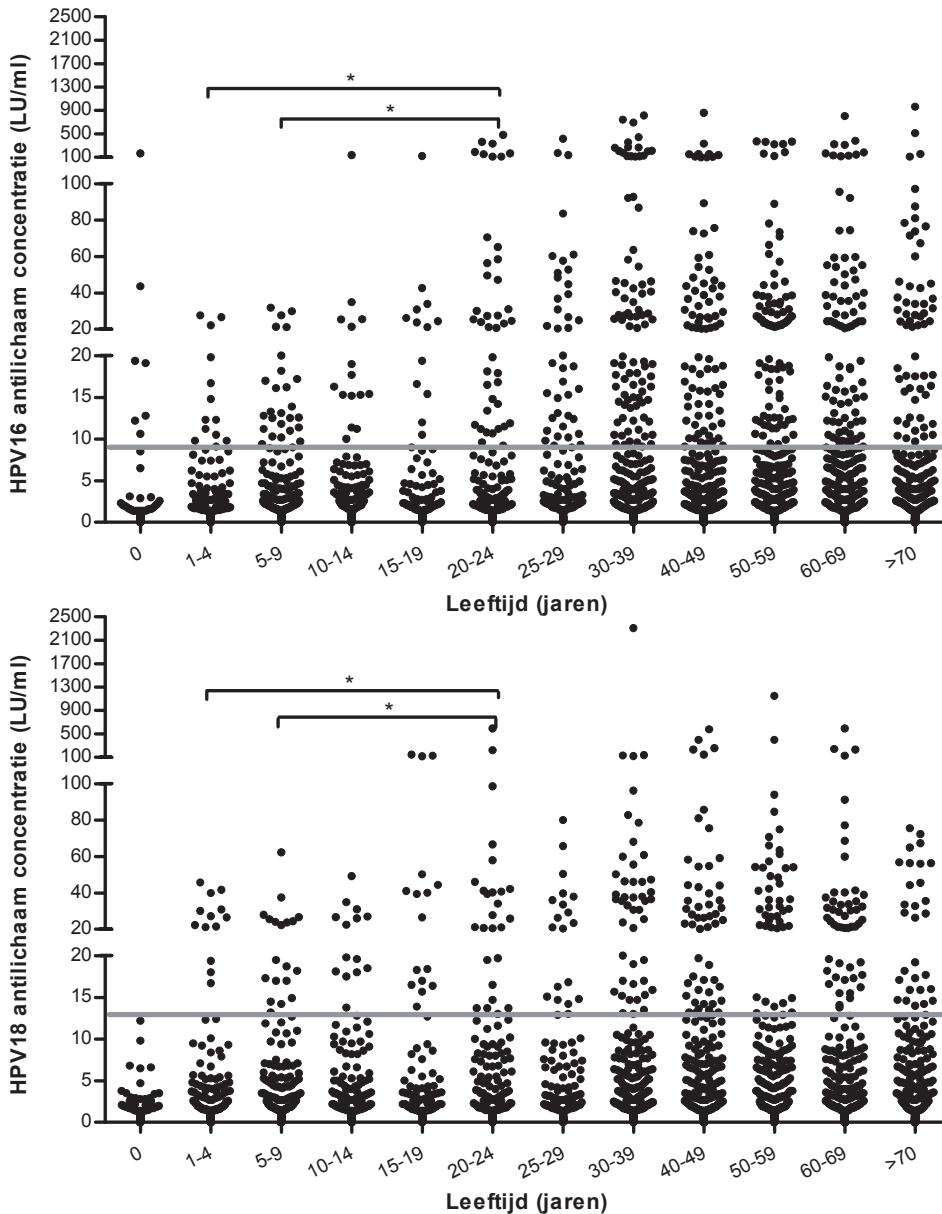


**Figuur 1** Totale HPV-seroprevalentie van 7 hoog-risico HPV- typen in Nederland onder mannen (witte balken), vrouwen (licht grijze balken) en totaal (donker grijze balken). Error bars geven een 95% betrouwbaarheidsinterval weer.

afkomstig van mannen (n = 2911). De leeftijdscohorten 0 en 1-4 jaar en niet-Westerse migranten werden extra bemonsterd omdat deelname in deze groepen laag was. Elke deelnemer werd gevraagd een vragenlijst in te vullen en een bloedmonster te doneren. De lijst bevatte vragen over onder andere demografische karakteristieken, vaccinatiegeschiedenis en vragen over seksueel overdraagbare aandoeningen (soa). Vragen betreffende seksueel gedrag waren alleen voor deelnemers ouder dan 14 jaar. Elke deelnemer, of wanneer nodig de ouders/voogd, heeft toestemming gegeven voor het gebruik van sera en vragenlijsten. De studie is goedgekeurd door een medische ethische toetsingscommissie (ISRCTN 20164309).

## Procedures

HPV-specifieke IgG-antilichamen in serum tegen HPV-16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 zijn gedetecteerd met behulp van een virus-like-particle (VLP)-based multiplex immuno assay. VLP's, bestaande uit het HPV-L1-capside-eiwit, werden gekoppeld aan fluorescerende beads. Serum werd geïncubeerd met VLP-gekoppelde beads. Wanneer HPV-specifieke L1-antilichamen in het serum aanwezig waren, zullen deze aan de VLP-gekoppelde beads binden. Vervolgens werden de HPV-specifieke antilichamen gedetecteerd met behulp van een conjugaat (phycoerythrin (RPE) gelabeld IgG-conjugaat). De afkapwaarde voor seropositiviteit werd



**Figuur 2** Antilichaamconcentraties (LU/ml) van A. HPV16 en B. HPV18 in Nederland voor personen van 0-79 jaar. De grijze lijn geeft de cutoff waarde weer. A. 1-9 leeftijdscohort versus 20-24 jarigen  $p < 0.0001$ . B. 1-9 leeftijdscohort versus 20-24 jarigen  $p < 0.0001$ . De 1-9 jarige leeftijdscohorten waren significant verschillend van de cohorten van 20-79 jaar, maar significantie is niet weergegeven.

bepaald door gebruik te maken van de data uit deze serosurveillanciestudie, van de cohorten die hoogstwaarschijnlijk negatief zijn: kinderen tussen 1-10 jaar ( $n = 859$ ). Met behulp van de eenzijdige 99% predictie-intervalmethode, werden de afkapwaarden berekend. Seropositiviteit kon worden bepaald door gebruik te maken van de volgende afkapwaarden: 9, 13, 27, 11, 19, 14 en 31 LuminexUnits (LU)/milliliter (ml) voor respectievelijk HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58.

Data-analyses werden uitgevoerd met SAS versie 9.2 en GraphPad Prism versie 4.0.3. Seroprevalenties voor verschillende leeftijdscohorten werden gewogen (geslacht, leeftijd, etniciteit en urbanisatiegraad) naar de referentiepopulatie (Nederlandse populatie op 1 januari 2007). Associaties tussen HPV-seropositiviteit in personen ouder dan 14 jaar en persoonskenmerken (geslacht, etniciteit, burgerlijke staat, vaste of wisselende partner, educatieniveau, sociaaleconomische status, leeftijd

seksueel debuut, condoomgebruik en aantal sekspartners in laatste 6 maanden en het gerapporteerd hebben van een soa) werden geanalyseerd in een multivariaat logistische regressie-analyse. Door gebruik te maken van backward selection werden niet-significante variabelen ( $p > 0.05$ , Wald statistiek) uit het model verwijderd. Het was ook mogelijk om dit model te gebruiken voor mogelijke HPV-geassocieerde interacties met geslacht.

**Tabel 1** Combinaties van HPV seropositiviteit in Nederland (n = 4223) van personen ouder dan 14 jaar.

	Seropositiviteit (%; 95%CI)					
	Totaal		Mannen		Vrouwen	
HPV16 en 18	4.7	(4.1-5.3)	5.7	(4.9-6.6)	3.6	(2.9-4.4)
HPV16 of 18	8.3	(7.3-9.2)	6.3	(5.1-7.5)	10.2	(8.8-11.6)
HPV16 en/of 18	13.0	(11.8-14.1)	12.0	(10.6-13.5)	13.8	(12.1-15.5)
Positief voor 1 of meerdere HPV-typen	22.8	(21.3-24.2)	20.3	(18.4-22.1)	25.2	(23.1-27.3)
Positief voor 2 of meerdere HPV-typen	10.1	(9.2-11.0)	9.8	(8.8-10.8)	10.4	(9.1-11.7)
Positief voor 7 HPV-typen	0.4	(0.2-0.7)	0.6	(0.2-0.9)	0.3	(0.1-0.5)

Note. CI, Betrouwbaarheidsinterval.

**Tabel 2** Seropositiviteit van HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 in Nederland onder mannen en vrouwen ouder dan 14 jaar.

		Seropositiviteit (%; 95%CI)					
		Totaal		Mannen		Vrouwen	
		%	(95% CI)	%	(95%CI)	%	(95% CI)
α9-clade	HPV16	11.3	(10.2-12.3)	10.6	(9.2-12.0)	11.9	(10.3-13.6)
	HPV31	2.9	(2.3-3.6)	2.5	(1.7-3.4)	3.3	(2.4-4.2)
	HPV33	6.2	(5.5-7.0)	6	(4.7-7.2)	6.5	(5.5-7.6)
	HPV52	6.2	(5.5-6.8)	5.4	(4.4-6.3)	6.9	(5.9-8.0)
	HPV58	4.1	(3.4-4.8)	3.7	(2.8-4.5)	4.5	(3.6-5.3)
α7-clade	HPV18	6.3	(5.6-7.1)	7.2	(6.1-8.2)	5.6	(4.7-6.4)
	HPV45	7.1	(6.1-8.2)	6.8	(5.4-8.1)	7.5	(6.2-8.9)

Note. CI, Betrouwbaarheidsinterval.

## Resultaten

### HPV-seroprevalentie in Nederland

De totale seroprevalentie voor tenminste 1 van de 7 HPV-typen bij personen tussen de 0-79 jaar was 17.7%: 16.0% bij mannen en 19.4% bij vrouwen. Gelijklopend met de gemiddelde leeftijd van seksueel debuut werd een toename in seroprevalentie waargenomen tussen de leeftijdscohorten 15-19 en 20-24 jaar. (Figuur 1) Deze toename in seroprevalentie onder jongvolwassenen was voornamelijk duidelijk voor HPV16 (een toename van 4.3% naar 14.1%), maar minder duidelijk voor de andere 6 hr-HPV-typen. Seroprevalenties bij mannen en vrouwen rond de middelbare leeftijd en bij ouderen waren niet significant verschillend. Bij personen vanaf 50 jaar en ouder werd een significant dalende trend in seroprevalentie waargenomen (p = 0.0125). HPV-seroprevalenties bij kinderen (1-9 jaar oud) waren laag (tot 4.2% voor HPV16/18) in vergelijking met de oudere leeftijdscohorten. Voor de andere vijf HPV-typen werden geen hogere seroprevalenties gevonden dan 3.5%. Ook in de 0-jarigen waren voor HPV16, 33, 45, 52 en 58 enkele kinderen seropositief (24 van de 346). Het merendeel van deze kinderen (16 van de 24) was jonger dan 6 maanden oud.

De totale seroprevalentie van de 7 hr-HPV-typen bij personen ouder dan 14 jaar was 22.8% en significant hoger bij vrouwen (25.2%) dan bij mannen (20.3%) (p = 0.0002). (Tabel 1) De seroprevalentie van HPV16 en/of HPV18 was 13%. Van de deelnemers ouder dan 14 jaar was 4.7% seropositief voor een combinatie van HPV16 en 18. Voor deze combinatie waren mannen (5.7%) vaker seropositief dan vrouwen (3.6%) (p<0.0001). Seropositiviteit voor HPV16 of HPV18 boven de 14 jaar was echter

hoger bij vrouwen (10.2%) dan bij mannen (6.3%) (p<0.0001). Seropositiviteit voor 2 of meer HPV-typen werd gedetecteerd in 10.1% bij deelnemers ouder dan 14 jaar, waarvan een klein percentage seropositief was voor alle 7 HPV-typen (0.4%). In Nederland was HPV16 het meest voorkomende type gevolgd door HPV45, 18, 33 en 52. Seropositiviteit tegen HPV58 en 31 werd nauwelijks waargenomen. (Tabel 2)

### HPV-specifieke antilichaamconcentraties

HPV-seroprevalentie in jonge kinderen (1-9 jaar oud) was laag. Ook de HPV16/18 antilichaamconcentraties waren significant lager in jonge kinderen dan in de leeftijdscohorten van 20-79 jaar. (Figuur 2) Voor de andere 5 HPV-typen werden soortgelijke resultaten waargenomen. Antilichaamconcentraties rond middelbare leeftijd en bij ouderen waren redelijk constant en vergelijkbaar met de concentraties op 20-24 jarige leeftijd.

### Risicofactoren geassocieerd met HPV-seropositiviteit

HPV-seropositiviteit voor tenminste 1 van de 7 HPV-typen werd significant geassocieerd met geslacht, etniciteit, burgerlijke staat, het hebben van wisselende partners, leeftijd van seksueel debuut en het gerapporteerd hebben van een soa. (Tabel 3A) Vrouwen werden geassocieerd met een hoger risico op HPV-seropositiviteit dan mannen, evenals migranten (vrouwen en mannen) uit Suriname, Aruba en de Nederlandse Antillen en eerstegeratie migranten. Burgerlijke staat (niet getrouwd, samenwonend en

**Tabel 3A:** HPV-seropositiviteit bij demografische en seksuele risico factoren van personen ouder dan 14 jaar.

Categorie	Totale studie-populatie N	Seroconversie		Full model		Model na backward selection	
		n	% (n/N)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Demografie							
Total	4472	1057	24				
<b>Leeftijd</b>							
15-19	298	41	14	ref		ref	
20-24	364	82	23	1.7	(1.1-2.7)	1.8	(1.2-2.7)
25-30	348	73	21	1.8	(1.1-2.9)	1.8	(1.2-2.9)
31-39	715	175	24	2.5	(1.6-3.9)	2.6	(1.7-4.0)
40-49	641	183	29	3.5	(2.2-5.5)	3.6	(2.3-5.6)
50-59	714	190	27	3.1	(2.0-4.9)	3.1	(2.0-4.9)
60-69	799	186	23	3.1	(2.0-4.9)	3.0	(2.0-4.8)
>69	593	127	21	3.2	(2.0-5.2)	3.1	(2.0-4.9)
<b>Geslacht</b>							
Man	1937	409	21	ref		ref	
Vrouw	2535	648	26	1.3	(1.1-1.5)	1.3	(1.1-1.5)
<b>Etniciteit</b>							
Nederlands	3659	800	22	ref		ref	
1e generatie migranten	378	120	32	1.6	(1.2-2.1)	1.6	(1.3-2.0)
2e generatie migranten	269	65	24	1.2	(0.9-1.5)	1.1	(0.8-1.5)
1e generatie SAN(1)	130	59	45	2.6	(1.8-3.8)	2.5	(1.7-3.7)
2e generatie SAN	36	13	36	2.0	(1.0-4.0)	2.0	(1.0-3.9)
<b>Educatie</b>							
Laag	522	130	25	1.1	(0.9-1.5)	NS	
Midden	2713	617	23	ref			
Hoog	1163	287	25	1.1	(0.9-1.3)		
<b>Sociaal economische status</b>							
Laag	2097	483	23	1.0	(0.8-1.3)	NS	
Midden	727	185	25	ref			
Hoog	722	166	23	1.0	(0.8-1.2)		
<b>Burgerlijke staat</b>							
Getrouwd	2547	560	22	ref		ref	
Samenwonend	469	140	30	1.8	(1.4-2.3)	1.8	(1.4-2.3)
Niet getrouwd	909	203	22	1.5	(1.1-2.1)	1.6	(1.2-2.0)
Gescheiden	240	84	35	1.5	(1.1-2.2)	1.6	(1.2-2.1)
Weduwe (naar)	227	41	18	0.7	(0.4-1.0)	0.7	(0.5-1.0)
<b>Partner</b>							
Geen partner	831	188	23	ref		NS	
Vaste partner	3270	759	23	0.9	(0.7-1.3)		
Wisselende partner	118	38	32	1.6	(0.9-2.6)		
Vaste en wisselende partner	179	46	26	1.1	(0.7-1.8)		
<b>Seksuele risico factoren</b>							
<b>Leeftijd seksueel debuit</b>							
<17	687	180	26	ref		ref	
17-19	1251	326	26	1.0	(0.8-1.2)	1.0	(0.8-1.2)
>19	1307	265	20	0.7	(0.6-1.0)	0.7	(0.6-0.9)
<b>Aantal partners &lt;6 maanden</b>							
0	662	157	24	ref		ref	
1	2672	643	24	1.1	(0.8-1.5)	1.2	(0.9-1.5)
>1	116	33	28	1.0	(0.5-1.7)	1.3	(0.8-2.0)
<b>Condoom gebruik bij laatste seksuele contact</b>							
Nee	349	78	22	ref		NS	
Ja	2435	595	24	1.1	(0.8-1.5)		
<b>Ooit een soa gediagnosticeerd</b>							
Nee	3647	828	23	ref		ref	
Ja	212	76	36	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)

Note. CI, betrouwbaarheidsinterval. (1), Surinaamse, Arubaanse en Antilliaanse migranten. NS, niet significant.

**Tabel 3B** Geslacht specifieke HPV seropositiviteit bij burgerlijke staat van mannen en vrouwen ouder dan 14 jaar.

Categorie	Totale studie populatie N	Seroconversie		Full model		Model na backward selection	
		n	% (n/N)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Burgerlijke staat							
Vrouwen							
Getrouwd	1355	295	22	ref		ref	
Samenwonend	284	91	32	2.0	(1.5-2.8)	2.0	(1.5-2.8)
Niet getrouwd	511	146	29	2.3	(1.5-3.5)	2.3	(1.5-3.7)
Gescheiden	168	72	43	2.3	(1.5-3.7)	2.3	(1.5-3.7)
Weduwe	172	30	17	0.7	(0.4-1.2)	0.7	(0.4-1.2)
Mannen							
Getrouwd	1192	265	22	ref		ref	
Samenwonend	185	49	26	1.6	(1.1-2.3)	1.6	(1.1-2.3)
Niet getrouwd	398	57	14	0.8	(0.5-1.5)	0.8	(0.4-1.5)
Gescheiden	72	12	17	0.6	(0.3-1.3)	0.6	(0.3-1.3)
Weduwnaar	55	11	20	0.9	(0.4-2.0)	0.9	(0.4-1.9)

Note. CI, betrouwbaarheidsinterval.

gescheiden) was ook geassocieerd met een hoger risico op HPV-seropositiviteit. Weduwen toonden een verlaagd risico op HPV-seropositiviteit. Educatie niveau, sociaaleconomische status, condoomgebruik en aantal partners in de laatste 6 maanden werden niet geassocieerd met HPV-seropositiviteit. Burgerlijke staat was de enige risicofactor verschillend tussen mannen en vrouwen. (Tabel 3B) Samenwonende, niet getrouwde en gescheiden vrouwen werden geassocieerd met een hoger risico op HPV-seropositiviteit dan mannen. Zowel mannen als vrouwen waarvan de partner was overleden toonden een verlaagd, maar niet significant verlaagd, risico op HPV-seropositiviteit.

## Discussie

Met een grootschalige crosssectionele studie, hebben we de seroprevalentie van hr-HPV-typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 in vrouwen, mannen en kinderen in Nederland onderzocht vóór de invoering van het HPV-vaccin. De belangrijkste bevindingen zijn:

- HPV-seroprevalentie neemt toe rond de leeftijd van seksueel debuut (leeftijdscohort van 15-19 jaar) en deze toename is het duidelijkst voor HPV16.
- In personen rond middelbare leeftijd en in ouderen vond een significante daling in seroprevalentie gecorreleerd aan de leeftijd plaats.
- Vrouwen waren meer seropositief dan mannen in de cohorten ouder dan 14 jaar.
- HPV16 is het meest prevalentie HPV-type bij zowel mannen als vrouwen en 10.1% van personen ouder dan 14 jaar waren seropositief voor meerdere HPV-typen.

Op 2 studies na is er weinig informatie over de HPV-seroprevalentie in Nederland beschikbaar. (8,9) In deze studie wordt voor de eerste keer de HPV-seroprevalentie van 7 hr-typen weergegeven in een steekproef representatief voor Nederland en daarom kan deze studie inzicht geven in de distributie van hr-HPV in de gehele Nederlandse bevolking als ook over de risicofactoren geassocieerd met HPV-seropositiviteit.

Genitale HPV-infecties zijn seksueel overdraagbaar. Een toename in HPV-seroprevalentie rond seksueel debuut is daarom te

verwachten. In deze studie werd de toename in seroprevalentie waargenomen onder jongvolwassen vrouwen, wat overeenkomt met eerder verschenen studies die ook een toename in seroprevalentie voor HPV16 en 18 onder jong- volwassenen aantoonde. Voor de andere hr-HPV zijn momenteel echter weinig data beschikbaar. (11,12) Ook in lijn met eerdere studies vonden wij dat de seroprevalentie onder vrouwen hoger is dan onder mannen (11,13), hoewel een groter percentage mannen seropositief was dan in andere studies. De dalende trend in seroprevalentie vanaf de middelbare leeftijd en ouder kan gerelateerd zijn aan een cohorteffect. Door veranderingen in seksueel gedrag in de loop van de tijd is het mogelijk dat ouderen minder seksuele contacten hebben onderhouden dan jong volwassenen (14). Het in hoogte afnemen van antilichaamresponsen naarmate men verouderd (waning immunity) zou ook een verklaring kunnen zijn, hoewel het bekend is dat de HPV-specifieke humorale respons relatief stabiel is over de tijd. (7) HPV-specifieke antilichamen in jonge kinderen worden misschien niet direct verwacht omdat jonge kinderen hoogstwaarschijnlijk niet seksueel actief zijn. Desondanks worden in de meeste serosurveillance studies een lage HPV16-seroprevalentie in kinderen (tot een leeftijd van 9 jaar) waargenomen (1.5-7.6%) (15), zo ook in deze studie. HPV-specifieke antilichaamconcentraties waren wel significant lager in kinderen dan in volwassenen wat duidt op weinig blootstelling aan hr-HPV voor de puberteit. Maternale antistoffen kunnen verantwoordelijk zijn voor de seropositiviteit in zuigelingen (leeftijd van 0-6 maanden) want deze antilichamen nemen na de geboorte langzaam af. (16) Naast de transmissie van HPV door seksuele contacten zijn ook andere transmissieroutes beschreven. HPV kan gedetecteerd worden in de orale mucosa, op de tonsillen en vingers. Via verticale en horizontale transmissie zou dit kunnen resulteren in HPV-seropositiviteit in kinderen en zuigelingen. (17,18)

Kruisreactiviteit van HPV-specifieke antilichamen tussen de verschillende serotypen kan resulteren in multiseropositiviteit, wat in deze studie bij 10.1% van de deelnemers boven 14 jaar werd waargenomen, maar ook infecties met meerdere HPV-typen kan niet worden uitgesloten.

De HPV-typen die in deze studie getest werden, zijn fylogenetisch gerelateerd en behoren tot de alfa-7 (HPV18 en 45) of alfa-9

(HPV16, 31, 33, 52 en 58)-clade. De aanzienlijke hoge homologie van 60-70% tussen de nucleotide sequenties van het L1-gen tussen deze 2 clades van het alfagenus, maakt kruisreactiviteit aannemelijk. (19) Specifieke interacties van antistoffen met meerdere HPV-typen binnen een clade kwamen niet meer voor dan interacties met HPV-typen tussen de clades. HPV16 is wereldwijd het meest dominante HPV-type met continentale verschillen in de distributie van de andere HPV-typen. (20) Er zijn nog weinig seroprevalentiepopulatiestudies uitgevoerd, maar een studie in Duitsland laat zien dat HPV16 ook daar het meest voorkomende type is. (12) Er zijn echter wel kleine verschillen in de distributie van de andere HPV-typen. Andere seroprevalentiestudies bevestigen tevens dat etniciteit, burgerlijke staat, partnertype en het oplopen van een soa geassocieerd worden met HPV-seropositiviteit. (21,22) De enige risicofactor geassocieerd met de hogere HPV-seropositiviteit in vrouwen was de burgerlijke staat. Hr-HPV-typen zijn ook veelvoorkomend onder mannen. HPV-infecties in mannen worden in verband gebracht met de ontwikkeling van anale- en peniskanker. (23) Door het vaccineren (HPV16/18) van jonge vrouwen in Nederland kan in de toekomst groepsimmunitet een belangrijke rol gaan spelen in de daling van de HPV-incidentie, ook onder mannen. (24) Vrouwen ouder dan 16 jaar, die nu niet in aanmerking komen voor een HPV-vaccinatie via het RVP, kunnen ook baat hebben bij de HPV16/18-vaccinatie omdat uit deze studie blijkt dat een groot percentage van deze vrouwen nog steeds HPV-seronegatief is.

Een beperking van deze studie is de zelfrapportage van seksueel gedrag waardoor het mogelijk kan zijn dat niet elke deelnemer dit naar waarheid heeft ingevuld. Vragen die niet waren opgenomen in de vragenlijst, zoals het aantal seksuele contacten gedurende een leven, zou de HPV-seropositiviteit beter kunnen verklaren. Het is mogelijk dat HPV-seroprevalentiestudies het aantal HPV-infecties onderschatten omdat niet alle HPV-geïnfecteerde individuen ook daadwerkelijk een meetbare HPV-antilichaamrespons ontwikkelen. (25)

## Conclusie

Deze studie geeft inzicht in de sero-epidemiologie van 7 hr-HPV-typen in de Nederlandse bevolking. Momenteel worden 12-jarige meisjes uitgenodigd voor het HPV-vaccinatieprogramma en deze leeftijd wordt gerechtvaardigd door de resultaten uit deze studie waarin een toename in HPV-seroprevalentie wordt waargenomen rond de leeftijd van seksueel debuut. Directe interpretatie van de frequentie van HPV-infecties is lastig omdat ook rekening gehouden moet worden met mogelijke kruisreactiviteit van de antistoffen met meerdere HPV-serotypen als ook met de mate van seroconversie. Desondanks kunnen HPV-seroprevalentiedata van de bevolking uit de prevaccinatieperiode gebruikt worden als nulmeting om de langetermijneffecten van de HPV16/18-vaccinatie goed te kunnen monitoren en inzicht te krijgen in het effect van vaccinatie op viruscirculatie in mannen en vrouwen.

## Auteurs

M. Scherpenisse <sup>1,2</sup>, M. Mollers <sup>1,2</sup>, R. Schepp <sup>1</sup>, H. Boot <sup>1</sup>, H. de Melker <sup>1</sup>, C. Meijer <sup>2</sup>, G. Berbers <sup>1</sup>, F. van der Klis <sup>1</sup>

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
2. Afdeling Pathologie, VUmc, Amsterdam, Nederland.

Correspondentie

M. Scherpenisse | mirte.scherpenisse@rivm.nl

## Literatuur

1. Einstein, M.H., et al., Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*, 2009. 9(6): p. 347-56.
2. Woodman, C.B., S.I. Collins, and L.S. Young, The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007. 7(1): p. 11-22.
3. Trottier, H. and E.L. Franco, The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 1: p. S1-15.
4. Ho, G.Y., et al., Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1995. 87(18): p. 1365-71.
5. Schiffman, M.H., et al., Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(12): p. 958-64.
6. Ho, G.Y., et al., Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998. 338(7): p. 423-8.
7. af Geijersstam, V., et al., Stability over time of serum antibody levels to human papillomavirus type 16. *J Infect Dis*, 1998. 177(6): p. 1710-4.
8. Heiligenberg, M., et al., Seroprevalence and determinants of eight high-risk human papillomavirus types in homosexual men, heterosexual men, and women: a population-based study in Amsterdam. *Sex Transm Dis*, 2010. 37(11): p. 672-80.
9. Kramer, M., et al., Age-specific HPV seroprevalence among young females in The Netherlands. *Sex Transm Infect*, 2010. 86(7): p. 494-9.
10. van der Klis, F.R., et al., Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Neth J Med*, 2009. 67(7): p. 301-8.
11. Markowitz, L.E., et al., Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis*, 2009. 200(7): p. 1059-67.
12. Michael, K.M., et al., Seroprevalence of 34 human papillomavirus types in the German general population. *PLoS Pathog*, 2008. 4(6): p. e1000091.
13. Newall, A.T., et al., Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(11): p. 1647-55.
14. Desai, S., et al., Prevalence of human papillomavirus antibodies in males and females in England. *Sex Transm Dis*, 2011. 38(7): p. 622-9.
15. Dunne, E.F., et al., Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis*, 2005. 191(11): p. 1817-9.
16. Heim, K., et al., Type-specific antiviral antibodies to genital human papillomavirus types in mothers and newborns. *Reprod Sci*, 2007. 14(8): p. 806-14.
17. Rice, P.S., et al., High risk genital papillomavirus infections are spread vertically. *Rev Med Virol*, 1999. 9(1): p. 15-21.

18. Sonnex, C., S. Strauss, and J.J. Gray, Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect*, 1999. 75(5): p. 317-9.
19. de Villiers, E.M., et al., Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004. 324(1): p. 17-27.
20. de Sanjose, S., et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007. 7(7): p. 453-9.
21. Thompson, D.L., et al., Seroepidemiology of infection with human papillomavirus 16, in men and women attending sexually transmitted disease clinics in the United States. *J Infect Dis*, 2004. 190(9): p. 1563-74.
22. Stone, K.M., et al., Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis*, 2002. 186(10): p. 1396-402.
23. Palefsky, J.M., Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*, 2010. 46(4 Suppl): p. S12-9.
24. Bogaards, J.A., et al., Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology*, 2011. 22(4): p. 505-15.
25. Carter, J.J., et al., Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*, 2000. 181(6): p. 1911-9.

# Rijksvaccinatieprogramma

## Monitoring van vaccinatiegraad en bijwerkingen van het HPV-vaccinatieprogramma

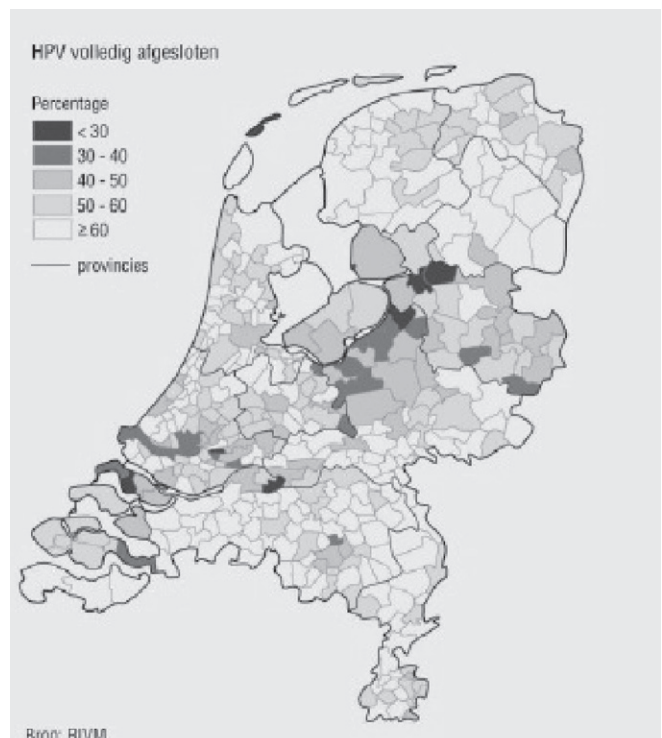
T.M. van 't Klooster, M. Mollers, A. Steens, C.C.H. Wielders, A. van Lier, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV). Van dit virus bestaan veel verschillende typen. De zogeheten hoogrisicotypen kunnen kanker veroorzaken waarbij HPV16 en HPV18 verantwoordelijk zijn voor 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker. Op advies van de Gezondheidsraad (GR) is HPV16/18-vaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). In 2009 is gestart met een inhaalcampagne voor meisjes geboren in 1993-1996. Vanaf 2010 kunnen 12-jarige meisjes zich via het RVP laten vaccineren tegen HPV. Tot nu toe is het bivalente vaccin (Cervarix) gebruikt. Het RIVM is verantwoordelijk voor de monitoring van het HPV-vaccinatieprogramma. Hieronder lichten we enkele van deze activiteiten toe; de vaccinatiegraad, de vaccinatiestatus van dochters in relatie tot het baarmoederhalskankerscreeningsgedrag van hun moeders en mogelijke bijwerkingen van de vaccinatie.

### Vaccinatiegraad

Van de meisjes die in aanmerking kwamen voor de inhaalcampagne was, op 1 februari 2011, 52,3% volledig gevaccineerd (3 doses).(1) Er is een lichte afname in de vaccinatiegraad met toename van de leeftijd: 54,2% voor meisjes geboren in 1996 tot 49,0% voor meisjes geboren in 1993. De vaccinatiegraad (3 doses) voor meisjes geboren in 1997 is 56,0% (bepaald op 14-jarige leeftijd).(2) Daarnaast heeft nog 1,9% 2 doses ontvangen en nog eens 1,9% 1 dosis. De vaccinatiegraad op gemeenteniveau wordt weergegeven in figuur 1 (betreft meisjes geboren in 1997).

Uit een aanvullende analyse van achtergrondkenmerken van meisjes die deel namen aan de inhaalcampagne, bleek dat niet gevaccineerde meisjes relatief vaker ouders hebben die niet in Nederland geboren zijn dan gevaccineerde meisjes. Niet gevaccineerde meisjes wonen relatief vaker in een grote stad, in een gebied met een lage sociaal-economische status (SES) en in een gemeente waar 5% of meer van de mensen op de SGP of de Christen Unie stemt.



**Figuur 1** Vaccinatiegraadpercentages (3 doses) per gemeente voor cohort 1997, bepaald op 14-jarige leeftijd.

## Relatie tussen vaccinatiestatus dochter en screeningsgedrag moeder

Naast het HPV-vaccinatieprogramma heeft Nederland een baarmoederhalskankerscreeningsprogramma voor vrouwen van 30 jaar en ouder. Dit programma blijft belangrijk omdat niet alle typen HPV die kanker kunnen veroorzaken door vaccinatie ondervangen worden. Het duurt nog ongeveer 15 jaar voordat de eerste gevaccineerde meisjes de leeftijd bereiken om aan het screeningsprogramma mee te doen. Er is daarom naar een proxy (maat) gezocht om te kijken in hoeverre meisjes die zich niet hebben laten vaccineren, later ook niet aan het baarmoederhalskankerscreeningsprogramma deelnemen. Als het screeningsgedrag van de moeder als maat wordt gezien voor het toekomstige screeningsgedrag van de dochter, zien we dat de verwachting is dat een groot deel van de degenen die in de toekomst niet aan de screening deelnemen, wel gevaccineerd is. Naar verwachting zal 13% aan geen van beide preventieprogramma's deelnemen in vergelijking tot 23% bij alleen screening. De licht positieve associatie tussen opkomst voor vaccinatie en deelname aan screening heeft een zeer beperkte invloed op de te verwachten reductie in baarmoederhalskanker. Risicogroepen voor niet deelnemen aan zowel het screeningsprogramma als vaccinatie zijn niet-westerse vrouwen, vrouwen die in hoog stedelijke gebieden leven en vrouwen met een lage SES.<sup>(3)</sup>

## Mogelijke bijwerkingen

In 2009 en 2010 heeft het RIVM intensief onderzoek uitgevoerd naar mogelijke bijwerkingen na HPV-vaccinatie.<sup>(4-6)</sup> Incidenten tijdens de vaccinatiesessies, zoals onder andere (bijna) flauwvallen, werden door GGD-artsen gerapporteerd. Daarnaast konden professionals en particulieren tot 2011 (mogelijke) bijwerkingen melden aan het RIVM via het spontane meldsysteem. Tegenwoordig wordt gemeld aan Lareb. De meldingen werden aan de hand van internationale criteria door experts beoordeeld op causaliteit (tabel 1) en daarna gecontroleerd en herbeoordeeld door een collega expert. Bij gebrek aan overeenstemming en in geval van bijzondere casuïstiek, vond intercollegiaal overleg plaats. Daarnaast is een selectie van bijzondere – en van heftige bijwerkingen herbeoordeeld door een panel bestaande uit specialisten in kindergeneeskunde, neurologie, immunologie, vaccinologie, geneesmiddelenbewaking, microbiologie en epidemiologie. Verder is een elektronisch vragenlijstonderzoek uitgevoerd onder een groep meisjes uit midden Nederland over de ziekteverschijnselen die optraden binnen 1 week na elke vaccinatie.

## Incidenten op de vaccinatielocatie

In 2009 (na de inhaalcampagne) was er informatie beschikbaar over incidenten op de vaccinatielocatie (zoals bijvoorbeeld flauwvallen) voor 408.662 toegediende vaccinaties (73,2%). In totaal werden er 1107 incidenten op de vaccinatielocaties gerapporteerd. (Figuur 2) In 2010 was er informatie beschikbaar over 168.134 toegediende vaccinaties (70,8%) en werden 130 incidenten gerapporteerd op de vaccinatielocaties. (Figuur 2) Bij de interpretatie van de absolute aantallen moet in gedachten worden

**Tabel 1** Criteria voor de causaliteitsbeoordeling van spontane meldingen.

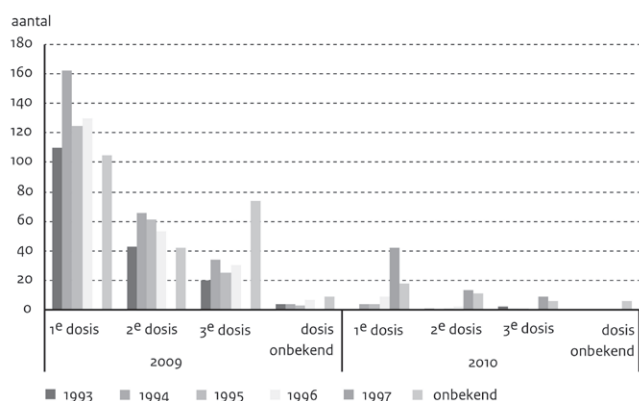
Causaliteit	Criteria
1 – zeker <sup>1</sup>	relatie met vaccin(atie) staat vast door laboratoriumbewijs of door monospecificiteit van het verschijnsel
2 – waarschijnlijk <sup>1</sup>	relatie met vaccin(atie) is aan te nemen, bij passend interval, biologische plausibiliteit en positieve aanwijzingen voor verband, naast afwezigheid andere oorzaken
3 – mogelijk <sup>1</sup>	relatie met vaccin(atie) kan bestaan, gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit, maar er zijn tevens aanwijzingen voor andere oorzaken
4 – onwaarschijnlijk <sup>2</sup>	andere oorzaken zijn aangetoond of aannemelijk gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit
5 – niet te beoordelen	de beschikbare gegevens laten beoordeling niet toe

<sup>1</sup> Wordt beschouwd als bijwerking van vaccin.

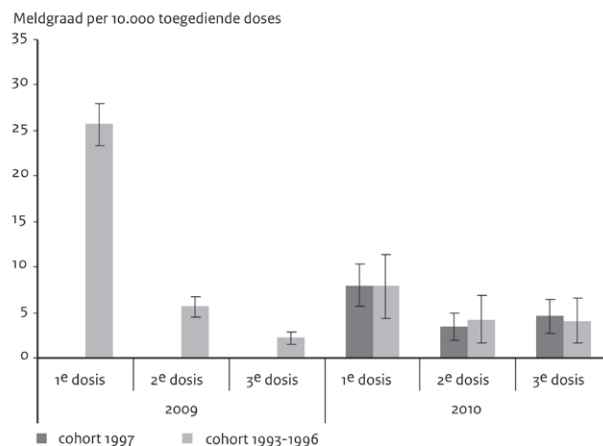
<sup>2</sup> Wordt beschouwd als een toevallige samenloop van omstandigheden, dus geen bijwerking.

**Tabel 2** Voorkomen van incidenten op vaccinatielocaties per 10.000 toegediende vaccinaties.

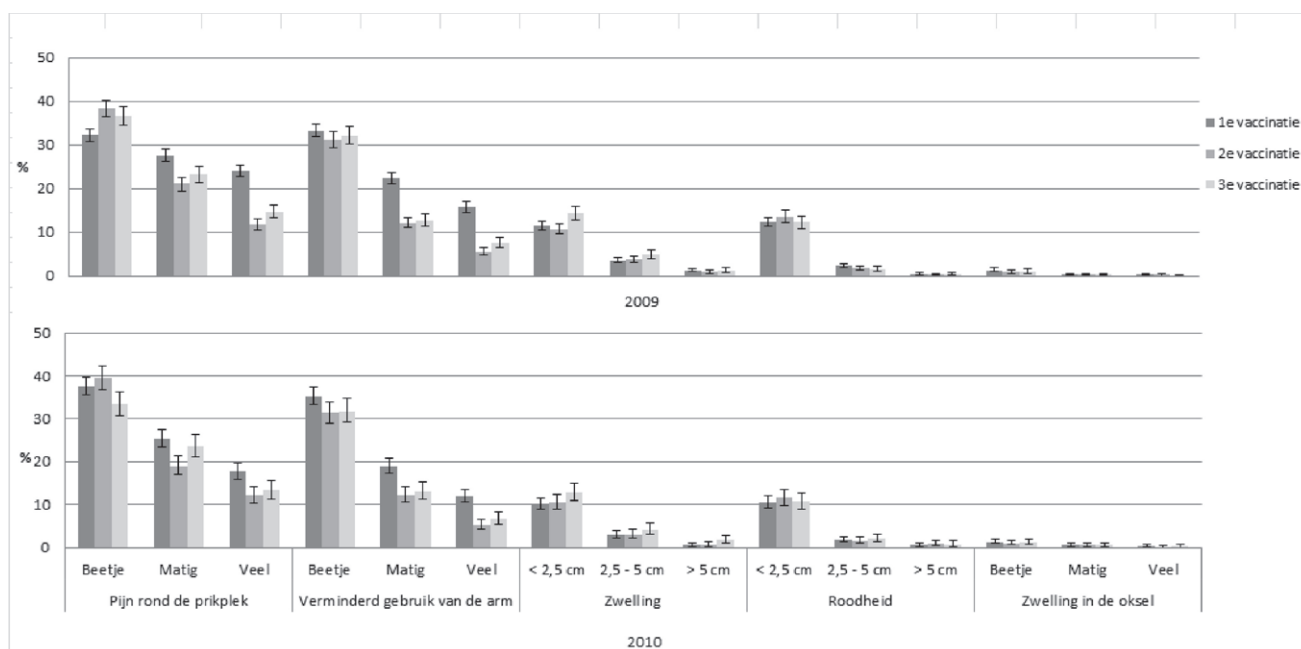
Incident	Incidentie per 10.000 toegediende vaccinaties (95% BI)	
	2009	2010
(Bijna) flauwvallen	16,8 (15,6-18,2)	5,8 (4,6-6,9)
Andere vasomotorische verschijnselen	7,9 (7,1-8,8)	2,0 (1,3-2,6)
Convulsies	1,3 (1,0-1,7)	0,3 (0,0-0,6)
Kortademigheid	1,3 (1,0-1,7)	0,2 (0,0-0,4)
Overgeven	0,6 (0,4-0,9)	0,1 (0,0-0,3)
Huidverschijnselen	0,3 (0,2-0,6)	0,1 (0,0-0,3)
Totaal	27,1 (25,5-28,7)	7,7 (6,4-9,1)



Figuur 2 Absoluut aantal incidenten op vaccinatielocaties per cohort per dosis.



Figuur 3 Aantal spontane meldingen per dosis.



Figuur 4 Percentage lokale reacties gerapporteerd binnen een week na de vaccinatie.

gehouden dat in 2010 69,2% van de uitgenodigde meisjes was geboren in 1997 (reguliere programma) en 30,8% in 1993-1996 (inhaalcampagne).

In tabel 2 wordt tevens het voorkomen van de incidenten per 10.000 toegediende vaccinaties a in 2009 en 2010 weergegeven. (Bijna) flauwvallen was het meest voorkomende incident op vaccinatielocaties. Zowel in 2009 als in 2010 werd geen anafylactische shock gemeld.

Verwonding werd 28 keer gerapporteerd in 2009 en 10 keer in 2010, meestal door (bijna) flauwvallen. In 2009 gingen 9 meisjes hiervoor naar de huisarts en in 2010 waren dat er 3 (beide 0,2 per 10.000 toegediende vaccinaties). Het ambulancepersoneel dat standaard aanwezig was op de vaccinatielocaties verleende hulp aan 12 meisjes in 2009 en 2 in 2010 (0,3 en 0,1 per 10.000 toegediende vaccinaties).

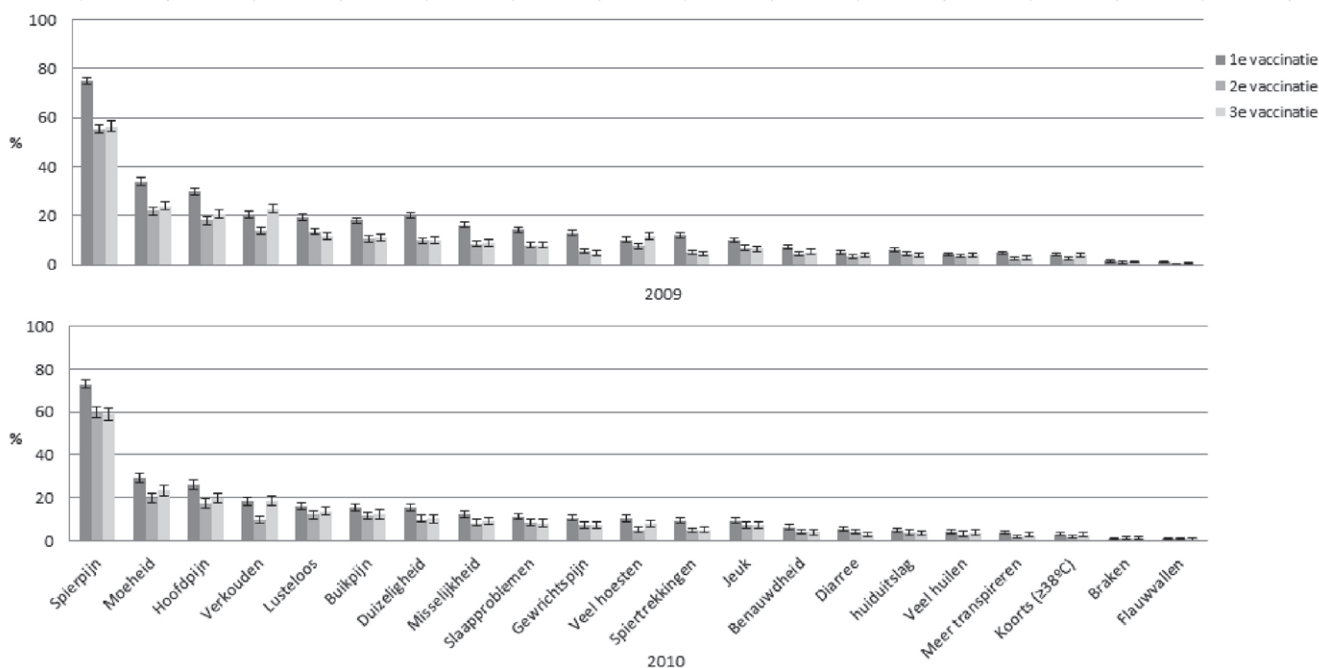
## Spontane meldingen

In 2009 was de meldgraad van spontane meldingen 11,6 per 10.000 toegediende doses. De meldgraad in 2010 was 5,4 per 10.000 toegediende doses en was ongeveer gelijk voor meisjes geboren in 1997 en meisjes geboren in 1993-1996. De meeste meldingen werden na de 1ste dosis gedaan. (Figuur 3)

Alle meldingen zijn beoordeeld op causaliteit en gecategoriseerd als mild of ernstig. In 2009 werd 13,4% geassocieerd als ernstig en 86,6% als mild. Van de ernstige meldingen werd 75,6% beschouwd als bijwerking en van de milde meldingen 60,0%. In 2010 werd 23,3% en 76,7% geassocieerd als respectievelijk ernstig en mild. Van de ernstige meldingen werd 80,0% beschouwd als bijwerking en van de milde meldingen was dit 63,6%. In tabel 3 wordt de causaliteitsbeoordeling weergegeven voor de verschillende symptomen.

Tabel 3 Causaliteit van spontane meldingen van mogelijke bijwerkingen.

Gebeurtenis		Causaliteit									
		2009					2010				
		Zeker, waarschijnlijk of mogelijk	Onwaarschijnlijk	Niet te beoordelen	Totaal	% Bijwerking	Zeker, waarschijnlijk of mogelijk	Onwaarschijnlijk	Niet te beoordelen	Totaal	% Bijwerking
Lokale reactie		105	0	0	105	100,0	19	0	0	19	100,0
Ziek algemeen	Mild	211	178	2	391	54,0	44	31	0	75	58,7
	Ernstig	0	13	0	13	0,0	2	3	0	5	40,0
Huidverschijnselen		23	50	1	74	31,1	2	5	0	7	28,6
Flauwvallen		51	5	0	56	91,1	17	1	0	18	94,4
Convulsies		0	4	0	4	0,0	0	2	0	2	0,0
Verkleurde armen		4	0	0	4	100,0	3	0	0	3	100,0
Anafylactische shock		0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Encefalopathie / encefalitis		0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Overlijden		0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
<b>Total</b>		<b>394</b>	<b>250</b>	<b>3</b>	<b>647</b>	<b>61,2</b>	<b>87</b>	<b>42</b>	<b>0</b>	<b>129</b>	<b>67,4</b>



Figuur 5 Percentage systemische reacties gerapporteerd binnen een week na de vaccinatie.

In 2009 en 2010 werd er in respectievelijk 28,4% en 17,1% van de gevallen geen medische hulp gezocht na het optreden van een mogelijke bijwerking. In 2009 nam 30,6% van de meisjes van wie bijwerkingen waren gemeld contact op met een huisarts (3,5 per 10.000 toegediende doses) en 6,6% ging naar een ziekenhuis (0,8 per 10.000 toegediende doses). In 2010 nam 27,9% van de meisjes contact op met een huisarts (1,5 per 10.000 toegediende doses) en 9,3% ging naar een ziekenhuis. (0,5 per 10.000 toegediende doses).

## Verdraagbaarheid

In 2009 en 2010 is een vragenlijstonderzoek gedaan onder de doelgroep naar de verdraagbaarheid van het vaccin. In 2009 retourneerden 4.248 meisjes (73,9%) 1 of meer ingevulde vragenlijsten; in 2010 waren dit 2.308 meisjes (65,0%). Van de respondenten in 2010 was 67,4% geboren in 1997 en 32,6% in 1993-1996.

In 2009 rapporteerde 84% van de respondenten een lokale reactie, in 2010 was dit 82,4%. Pijn in de arm en een verminderd

gebruik van de arm waren de meest voorkomende lokale reacties. (Figuur 4) In 2009 rapporteerde 82,9% van de respondenten een systemische reactie binnen 1 week na de vaccinatie, in vergelijking met 78,8% in 2010. De meest voorkomende systemische reacties waren spierpijn, vermoeidheid en hoofdpijn. (Figuur 5)

Het percentage meisjes dat een lokale of systemische reactie rapporteerde was het hoogst na de eerste dosis en steeg met de leeftijd. Meisjes met een lokale reactie rapporteerden vaker (ook) een systemische reactie, dan meisjes zonder lokale reactie. Ook meisjes met een onderliggende ziekte rapporteerden vaker een systemische reactie. Meisjes die (tevorens) last hadden van hoofdpijn, verkoudheid of griep rapporteerden vaker lokale of systemische reacties na de vaccinatie dan meisjes zonder deze klachten.

In 2009 werd door 1,2% van de meisjes medische hulp ingeschakeld: in 2010 was dit 0,7%. Het was vooral in vorm van telefonisch contact met of een bezoek aan de huisarts. In zowel 2009 als 2010 zijn geen meisjes in het ziekenhuis opgenomen binnen een week na de vaccinatie.

## Belangrijkste conclusies

- Tijdens de inhaalcampagne is 52,3% van de meisjes geboren in 1993-1996 volledig gevaccineerd.
- De vaccinatiegraad voor het eerste geboortecohort 1997 in het reguliere programma is 56,0%.
- De verwachting is dat door vaccinatie een groot deel van de vrouwen die niet aan bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker zal deelnemen wordt bereikt.
- Risicogroepen voor niet deelnemen aan zowel het screeningsprogramma als vaccinatie zijn niet-westerse vrouwen, vrouwen die in hoog stedelijke gebieden leven en vrouwen met een lage SES.
- In 2009 was er op de vaccinatielocaties regelmatig sprake van incidenten, vooral (bijna) flauwvallen. In 2010 gebeurde dit minder vaak.
- In 2010 werden er veel minder spontane meldingen van mogelijke bijwerkingen ontvangen vergeleken met 2009. De meeste meldingen waren van milde aard en ruim 60% werd beschouwd als bijwerking van de vaccinatie.
- Meisjes rapporteerden veelvuldig een lokale of een systemische reactie binnen 1 week na de vaccinatie, dit aantal steeg met de leeftijd.

## Discussie

Het aantal meldingen van mogelijke bijwerkingen na HPV-vaccinatie was in 2010 lager dan in 2009. Het grotere aantal meldingen in 2009 werd mogelijk veroorzaakt door extra oplettendheid omdat het om een nieuw vaccin ging en door de sterke media-aandacht die vooral gericht was op de veiligheid van het vaccin.

Het aantal meldingen van incidenten op de vaccinatielocaties en mogelijke bijwerkingen in 2009 (38,7 per 10.000 toegediende doses) was hoger dan in het Verenigd Koninkrijk, waar het bivalente vaccin in september 2008 was geïntroduceerd. Daar was het aantal meldingen, in de eerste 2 jaar na introductie

ongeveer 10 per 10.000 toegediende doses.<sup>(7)</sup> De meldgraad van gebeurtenissen op de vaccinatielocatie in 2009 was vergelijkbaar met die, gevonden tijdens de Meningokokken C-vaccinatiecampagne in 2002. De meldgraad van de spontane meldingen in 2009 was echter hoger dan die van de Meningokokken C-campagne.<sup>(4, 8)</sup>

In internationale studies naar de verdraagbaarheid van het bivalente vaccin waren meldingen van pijn in de arm het meest voorkomend (61,7-88,4%) In onze studie werden vergelijkbare proporties pijn in de arm gerapporteerd. Wel werd in deze studies minder vaak spierpijn gemeld (16,2-26,2%) dan in onze studie. Het voorkomen van andere veel gerapporteerde systemische reacties, zoals hoofdpijn en moeheid, was vergelijkbaar in de internationale literatuur.<sup>(9-10)</sup>

## Toekomst

Op 24 mei 2011 bracht de GR het advies Screening op baarmoederhalskanker uit aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (<http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/screening-op-baarmoederhalskanker>). De GR adviseert hierin om de huidige cytologie test die gebruikt wordt als primaire screeningsmethode voor het beoordelen van de uitstrijkjes, te vervangen door de hrHPV-test. Met deze test kan het genetisch materiaal van hoogrisico HPV-typen worden opgespoord. Deze methode is aanzienlijk gevoeliger en spoort voorstadia van baarmoederhalskanker eerder op. Op termijn kan door inzicht in vaccinatiestatus, eventuele HPV-type en mogelijke (pre) kankerlaesies de impact van vaccinatie gemonitord worden.

## Auteurs

T.M. van 't Klooster, M. Mollers, A. Steens, C.C.H. Wielders, A. van Lier, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

### Correspondentie

T.M. van 't Klooster | [tessa.van.t.klooster@rivm.nl](mailto:tessa.van.t.klooster@rivm.nl)

## Literatuur

1. van Lier EA, Oomen PJ, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, de Hoogh PAAM, de Melker HE. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland: Verslagjaar 2011. RIVM rapport nr. 210021014. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.
2. van Lier EA, Oomen PJ, Giesbers H, Drijfhout IH, de Hoogh PAAM, de Melker HE. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland: Verslagjaar 2012. RIVM rapport nr. 201001001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012.
3. Steens A, Wielders C, Bogaards J, Boshuizen H, de Greeff S, de Melker H. Association between HPV vaccine uptake and cervical cancer screening in the Netherlands; implications for future impact on prevention. *Int J Cancer*. 2012 Jun 12. [Epub ahead of print]
4. van 't Klooster TM, Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Oostvogels B, Phaff TAJ, de Melker HE, van der Maas NAT. Human papillomavirus vaccination catch-up campaign in 2009 for girls born in 1993 to 1996 in the Netherlands: Results of the post-marketing safety surveillance.

- RIVM rapport nr. 210012001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.
5. van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011 Jun 20;29(28):4601-7.
  6. van 't Klooster TM, Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Oostvogels B, Phaff T, de Melker HE, van der Maas NAT. Adverse events following vaccination against human papillomavirus: Results of the 2010 campaign in the Netherlands. RIVM rapport nr. 210012002. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.
  7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Cervarix (HPV vaccine): Update on UK safety covering the first two years of the HPV immunisation programme. MHRA public assessment report, October 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con096797.pdf>
  8. Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, van der Maas NAT, Wesselo C, Phaff TAJ. Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige Meningokokken C vaccinatie-campagne in 2002: Meldingen bij gestimuleerde passieve veiligheidsbewaking. RIVM rapport nr. 240082001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
  9. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04- adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):e49-55.
  10. Gasparini R, Bonanni P, Levi M, Bechini A, Boccalini S, Tiscione et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Hum Vaccin*. 2011 Jan-Feb;7 Suppl:136-46. Epub 2011 Jan 1.

# Rijksvaccinatieprogramma

## Uitbreiding aantal prikken per vaccinatieconsult: mening van ouders en professionals

P. Kaaijk, D.E. Kleijne, N.Y. Rots

In 2010 heeft het voormalig Nederlands Vaccin Instituut een onderzoek uitgevoerd om inzicht te krijgen in mening van ouders en professionals over het geven van meer dan 2 prikken aan kinderen tijdens het vaccinatieconsult. Er is geïnventariseerd welke bezwaren de doelgroepen hebben en of hierbij de leeftijd van de kinderen – zuigelingen, 4-jarigen en 9-13-jarigen – een rol speelt

Bij de uitvoering van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wordt tot nu toe het uitgangspunt gehanteerd dat per vaccinatiebezoek maximaal 2 vaccinaties worden gegeven. Op grond van het criterium van aanvaardbaarheid van de vaccinatie stelt de Gezondheidsraad (GR) dat zij “onder normale omstandigheden vast wil houden aan een maximum van 2 injecties per kind per sessie”. (1)

De afgelopen jaren is het RVP uitgebreid met een aantal nieuwe vaccinaties. Momenteel worden jongens met 13 prikken tegen 12 verschillende ziekten ingeënt, meisjes met 16 prikken tegen 13 ziekten. (Tabel 1) Het is aannemelijk dat het RVP op termijn met nog andere vaccins zal worden uitgebreid, bijvoorbeeld met vaccins tegen respiratoir syncytieel virus (RSV), meningokokken serogroep B, rotavirus en/of varicella zoster virus. Deze vaccins zullen niet altijd aan bestaande combinatievaccins kunnen worden toegevoegd (2,3), terwijl ze mogelijk wel bij voorkeur (geheel of gedeeltelijk) in hetzelfde schema als de in het RVP opgenomen

vaccins zouden moeten worden gegeven. Indien dan niet ook het schema en/of de toedieningswijze wordt veranderd, zal dit tot uitbreiding van het aantal prikken per consult leiden.

Voor de afwegingen bij de introductie van nieuwe vaccins in het RVP en/of bij eventuele herinrichting van het RVP is het dan ook relevant te weten of er bij ouders en professionals draagvlak is voor het geven van meer dan 2 vaccinaties per bezoek aan een consultatiebureau of GGD.

### Methode

In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een digitale vragenlijst. Voorafgaand aan de definitieve vragenlijst is een concept-vragenlijst ter beoordeling gestuurd naar een aantal ouders en professionals. Hierna zijn 2 vragenlijsten opgesteld één voor de ouders en één voor de professionals – met ruimte voor opmerkingen en aanvullingen van de deelnemer. Het invullen van de vragenlijst duurde ongeveer 5-10 minuten.

Voor deze studie werden ouders van kinderen in de leeftijd t/m 9 jaar en jeugdartsen en -verpleegkundigen van thuiszorgorganisaties en GGD'en benaderd. Ouders die een consultatiebureau of GGD bezochten voor een vaccinatie kregen een folder met informatie over de studie. Daarnaast werden er folders uitgedeeld aan ouders tijdens de massavaccinatiecampagne tegen het pandemisch H1N1-griepvirus. In de folder stond de inlogcode vermeld voor toegang tot een digitale vragenlijst. Professionals werden benaderd door middel van een informatiebrief met inlogcode verspreid door het management of stafafdeling van hun instelling.

De volgende deelnamecriteria werden voor beide groepen gehanteerd:

- Toestemming voor het gebruik van verkregen onderzoeksgegevens;
- Toegang hebben tot internet;
- Beheersen van de Nederlandse taal.

**Tabel 1** Vaccinatieschema in 2012.

Leeftijd	Prik 1	Prik 2
0 maanden	Hep B*	
2 maanden	DKTP-Hib-HepB-1	Pneu-1
3 maanden	DKTP-Hib-HepB-2	Pneu-3
4 maanden	DKTP-Hib-HepB-3	Pneu-3
11 maanden**	DKTP-Hib-HepB-4**	Pneu-4
14 maanden	BMR-1	MenC
4 jaar	DKTP-5	
9 jaar	DTP-6	BMR-2
12 jaar (alleen meisjes)		
tijdstip 0	HPV-1	
tijdstip 0+1 maand	HPV-2	
tijdstip 0+6 maanden	HPV-3	

\* Hepatitis B wordt op de leeftijd van 0 maanden gegeven aan kinderen van HBsAg-positieve moeders.

\*\* Indien geboren vóór 1-aug-2011 DKTP-Hib-4 + Pneu-4

Omdat in 2010 91% van alle huishoudens en 99% van de huishoudens met kinderen toegang hadden tot het internet (bron: <http://statline.cbs.nl>) was de verwachting dat het aantal mensen dat niet mee kon doen aan het onderzoek klein was. Ook is ervan uitgegaan dat er maar een kleine groep mensen zou zijn die door het onvoldoende beheersen van de Nederlandse taal niet mee kon doen.

## Resultaten

### Respons

Van de ouders die waren benaderd bij een consultatiebureau of GGD vulden 69 een vragenlijst in en 218 vragenlijsten werden ingevuld door ouders die een folder ontvingen tijdens de massavaccinatiecampagne tegen het pandemisch H1N1 griepvirus. 19 Vragenlijsten waren niet volledig ingevuld en werden niet meegenomen in het onderzoek. In totaal vulden 268 ouders de vragenlijst volledig in: 52 ouders (19%) met een oudste kind <1 jaar, 96 ouders (36%) met een oudste kind van 1-4 jaar en 120 ouders (45%) met een oudste kind van 5-9 jaar.

In totaal hebben 187 professionals (74 artsen en 113 verpleegkundigen) de vragenlijst volledig ingevuld. (Tabel 2) Alle professionals (100%) van het consultatiebureau hadden ervaring met het vaccineren van zuigelingen, 78% had ervaring met het vaccineren van 4-jarigen en 35% met het vaccineren van 9-jarige kinderen. Van de professionals van GGD'en had 46% ervaring met het vaccineren van zuigelingen, 73% met het vaccineren van 4-jarigen en 91% met het vaccineren van 9-jarige kinderen.

### Mening ouders

De meerderheid van de ouders (76%) bleek bezwaar te hebben tegen toediening van meer dan 2 prikken per consult. De meest genoemde bezwaren waren veronderstelde toename van bijwerkingen, extra stress voor het kind, mogelijke interferentie van de verschillende vaccins en veronderstelde afname van de weerstand van het kind. Een negatieve houding tegenover het geven van meer dan 2 injecties per consult bleek voor een deel van de ouders afhankelijk te zijn van de leeftijd van het kind. De 109 ouders (38%), die aangaven dat leeftijd van invloed was op hun bezwaren. is gevraagd voor welke leeftijdscategorie (meer dan 1 antwoord mogelijk) zij dit een bezwaar vonden. (Tabel 3)

De voornaamste oplossingen die door de ouders werden genoemd waren het plannen van een extra vaccinatiebezoek, het geven van combinatievaccins en kritische evaluatie van het RVP. In

**Tabel 3** Bezwaren afhankelijk van de leeftijd van het kind

Bezwaren voor de leeftijdscategorie	% Ouders	% Professionals
0-14 maanden	27 (n=72)	21 (n= 39)
4 jaar	19 (n=51)	27 (n=50)
9-13 jaar	4 (n=12)	11 (n=21)

totaal gaf 71% van de ouders de voorkeur aan een nieuwe afspraak voor de derde vaccinatie en 19% van de ouders had de voorkeur voor de derde vaccinatie tijdens hetzelfde consult. Kinderen van 11 ouders hadden wel eens 3 vaccinaties (bijvoorbeeld hepatitis B, DaKTP-Hib en pneumokokken) tijdens één bezoek gekregen. Opvallend is dat deze 11 ouders er toen voor kozen om de vaccinaties tijdens één consult te laten uitvoeren. Het kan dus zijn dat een ouder in de praktijk eerder kiest voor 3 prikken tijdens één bezoek dan men van te voren denkt te gaan doen.

Het merendeel van de ouders (82%) gaf aan zich te kunnen vinden in uitbreiding van het RVP met nieuwe vaccins. Bij de ouders bleek het draagvlak het grootst voor vaccins tegen meningokokken-serogroep B (90%), respiratoir syncytieelvirus (60%) en hepatitis B-virus (1) (54%). Minder draagvlak bleek er te zijn voor een vaccin tegen rotavirus (41%) en tegen waterpokkenvirus (22%).

### Mening professionals

De meerderheid van de professionals (75%) bleek bezwaren te hebben tegen toediening van meer dan 2 prikken per consult en gaf er de voorkeur aan om tijdens een nieuw consult de derde vaccinatie te geven. Ruim 80% van de artsen en verpleegkundigen had ervaring met het geven van 3 vaccinaties tijdens één bezoek. Meestal (90%) lukte het dan om de 3 prikken tijdens één bezoek te geven. De bezwaren tegen 3 prikken tijdens hetzelfde bezoek hadden te maken met de mogelijke weerstand van ouders en kinderen. Dit zou volgens professionals kunnen leiden tot minder vaccinaties. Een ander veelgenoemd bezwaar was de extra tijd die nodig is voor een derde vaccinatie. waardoor er te weinig tijd overblijft voor andere zaken die tijdens het (al te korte) consult ook aan de orde zouden moeten komen. Meer tijd uittrekken voor een consult of meer personeel zou hier de oplossing kunnen zijn. Andere opties voor het creëren van tijd zijn het gebruik van voorgevulde spuitjes, aparte vaccinatiesprekuren, massavaccinaties voor de extra prik, of stereovaccinatie (het gelijktijdig toedienen van 2 vaccinaties door 2 personen). Ook werd het gebruik van nieuwe toedieningsvormen, zoals pleisters, genoemd. Ten slotte hadden professionals bezwaren met betrekking tot mogelijke toename van (de intensiteit) van bijwerkingen en interferentie van de verschillende vaccins. Professionals willen meer geïnformeerd worden over onderzoek op dit gebied en over de

**Tabel 2** Artsen en verpleegkundigen per onderzoeksgroep.

	Aantal deelnemers per onderzoeksgroep		
	Artsen n (%)	Verpleegkundigen n (%)	Totaal n (%)
Werkzaam bij consultatiebureau	61 (32.6)	104 (55.6)	165 (88.2 %)
GGD	13 (7.0)	9 (4.8)	22 (11.8%)
Totaal	74 (39.6)	113 (60.4)	187 (100%)

introductie van nieuwe vaccins in het RVP. In totaal geeft 41% van de professionals aan dat het geven van meer dan 2 prikken per consult afhankelijk is van de leeftijd van een kind. Professionals bleken het geven van meer dan 2 prikken het minst acceptabel te vinden voor kinderen op de leeftijd van 4 jaar (27%), gevolgd door zuigelingen (21%) en kinderen van 9-13 jaar (11%). (Tabel 3) Een aantal professionals merkte hierbij op dat kinderen van 4 jaar zich goed bewust zijn van het feit dat ze een prik krijgen en dat er bij meer prikken meer weerstand en paniek ontstaat bij het kind. Het merendeel van de professionals (71%) bleek zich te kunnen vinden in uitbreiding van het RVP met nieuwe vaccins. De professionals gaven aan dat de volgende vaccins aan het RVP zouden moeten worden toegevoegd: meningokokken serogroep B (79%), hepatitis B (70%) en respiratoir syncytieelvirus (47%). Minder draagvlak blijkt er te zijn voor een vaccin tegen rotavirus (29%) en tegen waterpokken (8%).

## Discussie en conclusie

Tot nu toe worden in principe maximaal 2 RVP-vaccinaties per consult gegeven. Als er nieuwe vaccins in het RVP worden opgenomen is het mogelijk dat dit aantal omhoog gaat. Het in dit artikel beschreven onderzoek werd opgezet met als doel inzicht te krijgen in de mening van ouders en professionals over het aantal prikken per vaccinatieconsult. Uit de resultaten van dit onderzoek komt duidelijk naar voren dat het merendeel van de ouders (76%) en de professionals (75%) bezwaren blijkt te hebben tegen toediening van meer dan 2 prikken per consult. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met studies in België en Engeland, waarin werd gevonden dat meer dan respectievelijk 80% en 57% van de ouders niet willen dat hun kind meer dan 2 prikken per consult krijgt. (4,5) Tijdens een studie in een Amerikaanse kinderkliniek werden bij een groep kinderen 3, 4 en 5 injecties aangeboden hetgeen door respectievelijk 99% (n=434), 98% (n=188) en 89% (n=27) van de ouders werd goedgevonden. (6) Dit geeft aan dat ouders in de praktijk het toedienen van meer dan 2 prikken tijdens één consult, in tegenstelling tot de verwachting, wel accepteren. Dit bleek ook uit de reactie van de 11 ouders in deze studie die 3 injecties in één consult kregen aangeboden en dit allen accepteerden. Een negatieve houding tegenover het geven van meer dan 2 injecties per vaccinatieconsult bleek voor een deel van de ouders en professionals afhankelijk te zijn van de leeftijd van het kind. Het meeste bezwaar was er voor de leeftijdsgroepen van 0 tot 4 jaar.

Uit het onderzoek blijkt dat het merendeel van de ouders (82%) en professionals (70%) zich kan vinden in uitbreiding van het RVP, alhoewel dit wel afhankelijk is van het soort vaccin. Omdat het merendeel van de ouders en professionals bezwaren hebben tegen het geven van meer dan 2 prikken per vaccinatiebezoek is het belangrijk om naar andere mogelijkheden voor uitbreiding van het RVP te zoeken, zodat de hoge vaccinatiegraad in Nederland behouden kan worden. (7) Het gebruik van alternatieve toedieningsvormen zou een oplossing kunnen zijn om de weerstand tegen meer dan 2 vaccinaties per bezoek te verminderen. Het gebruik van jetinjectoren, pleisters, sublinguale (onder de tong) toediening, neussprays of andere naaldloze of pijnloze toedieningsvormen voor vaccins biedt de mogelijkheid om meerdere vaccins gelijktijdig toe te dienen met minimaal ongemak. (8,9,10)

Daarnaast is meer tijd inplannen voor een consult of meer personeel een mogelijke oplossing omdat veel professionals aangeven te weinig tijd te hebben voor 3 vaccinaties per consult. Tenslotte is het van belang om professionals goed te informeren over de verschillende vaccins, bijwerkingen en interferentie van de werkzaamheid en veiligheid van de diverse vaccincomponenten.

Dit onderzoek was een inventariserende studie met een beperkt aantal deelnemers, met name de groep van ouders was relatief klein. Echter, de uitkomsten zijn eenduidig. In het onderzoek komt duidelijk naar voren dat de meerderheid, namelijk driekwart van de ouders en professionals, bezwaren blijkt te hebben tegen toediening van meer dan 2 prikken per consult. In vervolg op dit onderzoek wordt er op dit moment een studie opgezet bij het RIVM gericht op de acceptatie van meer dan 2 injecties per consult en het draagvlak bij ouders en professionals voor alternatieve toedieningsvormen van vaccins.

## Auteurs

P. Kaaijk, D.E. Kleijne, N.Y. Rots, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

P. Kaaijk | Patricia.Kaaijk@rivm.nl

## Literatuur

1. Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Advies nr. 2007/02. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; 121
2. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: problems and promise. *J Pediatr.* 2000;137:291-5
3. Boot HJ; Schipper CMA. Simultaneous vaccination with prevenar and multicomponent vaccines for children. Interference or no interference? *Human Vaccine* 2009; 5(1):15-7
4. Theeten H., Hens N., Aerts M., Vandermeulen C., Roelants M., Hoppenbrouwers K., Van Damme P., Beutels P. Common attitudes about concomitant vaccine injections for infants and adolescents in Flanders, Belgium. *Vaccine* 2009; 27: 1964-1969
5. Bedford H, Lansley M. More vaccines for children? Parents' views. *Vaccine.* 2007; 25: 7818-23
6. Melman ST, Nguyen TT, Ehrlich E, Schorr M, Anbar RD. Parental compliance with multiple immunization injections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153: 1289-91
7. Lier van EA. RIVM Rapport 210021011 [Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland]. Immunization coverage National Immunization Programme in the Netherlands. 2010, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/210021011.pdf>
8. Clements CJ, Wesselingh SL. Vaccine presentations and delivery technologies--what does the future hold? *Expert Rev Vaccines.* 2005; 4: 281-7
9. Kersten G, Hirschberg H. Needle-free vaccine delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007; 4: 459-74
10. Amorij JP, Kersten GF, Saluja V, Tonnis WF, Hinrichs WL, Slütter B, Bal SM, Bouwstra JA, Huckriede A, Jiskoot W. Towards tailored vaccine delivery: Needs, challenges and perspectives. *J Control Release.* (In press: online available from Jan. 2012)

# Rijksvaccinatieprogramma

## Combineren van vaccins: The sky is the limit?

H.J. Boot, G.A. Berbers, J. Whelan, S.J. M. Hahné

Door de ontwikkeling van nieuwe vaccins zijn er in de afgelopen decennia verschillende uitbreidingen geweest van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Werden kinderen in 2000 nog tegen 8 ziekten gevaccineerd (difterie, tetanus, polio, kinkhoest, Haemophilus influenzae B, bof, mazelen en rubella), in 2012 zijn dat er inmiddels 11 voor jongens (+ pneumokokken, meningokokken en hepatitis B) en 12 voor meisjes (+ humaan papillomavirus) geworden. Om te voorkomen dat kinderen meer prikken moeten krijgen, is er een sterke tendens om vaccins, die eenzelfde vaccinatieschema hebben, zoveel mogelijk te combineren in één product.

Het combineren van vaccins heeft geresulteerd in de ontwikkeling van combinatievaccins die tegen 6 verschillende ziekten immuniteit opwekken. Echter, omdat voor een goede bescherming tegen kinkhoest meerdere antigenen nodig zijn (3 tot 5) en bij polio bescherming tegen 3 serotypes nodig is, betekent dit dat een hexavalent vaccin tenminste 10 antigenen bevat. (Tabel 1) Hoe meer componenten een vaccin bevat, hoe moeilijker het is om een constante productkwaliteit te bereiken, immers de verschillende antigeencomponenten moeten apart worden geproduceerd en gezuiverd. Door de combinatie van de vele antigenen wordt

het ook steeds moeilijker om een goede immunerespons op te wekken tegen alle afzonderlijke vaccincomponenten. Een veranderde of verminderde immunerespons tegen een bepaalde vaccincomponent kan verschillende oorzaken hebben. Zo kan de intrinsieke immunogeniciteit van vaccincomponenten aanzienlijk verschillen. Een klassiek voorbeeld van verschil in intrinsieke immunogeniciteit is het geïnactiveerde polio-vaccin (IPV). De 3 verschillende serotypes worden in het IPV-vaccin in sterk wisselende hoeveelheden gecombineerd: 40, 8 en 32 D-eenheden, respectievelijk (zie ook tabel 1), om een

**Tabel 1** Overzicht van hexavalente vaccins (DTaP-HepB-IPV-Hib) die op de Europese markt zijn toegelaten (Infanrix hexa, sinds 2000), tijdelijk toegelaten zijn geweest (Hexavax, periode 2000 tot 2005), of in de vorm van een fase 3-studie worden getest in Europa (Hexaxim en PR5I, studieperiode 2011-2013).

Antigenen <sup>1</sup> (eenheid)	Infanrix hexa (GSK)	Hexavac (SP-MSD)	Hexaxim (SP-MSD)	PR5I (SP-MSD)
Difterie (IE)	>30	>20	>20	>30
Tetanus (IE)	>40	>40	>40	>40
Poliovirus [IPV]				
Type 1 (DE)	40	40	40	29
Type 2 (DE)	8	8	8	7
Type 3 (DE)	32	32	32	26
Pertusis				
PT (µg)	25	25	25	20
FHA (µg)	25	25	25	20
Prn (µg)	8	-	-	3
Fim 2+3 (µg)	-	-	-	5
Hib				
PRP (µg)	10	12	12	3
Hepatitis B				
HBsAg (µg)	10	5	10	10
Adjuvans				
Aluminium (mg)	0,37	0,3	0,6	0,32

1) IE = Internationale Eenheden; IPV = inactivated polio vaccine; DE = D-eenheden; PT = Pertustoxine; FHA = filamentous hemagglutinine; Prn = pertactin; Fim = fimbriae; Hib = Haemophilus influenzae type b; PRP = polyribosyl-ribitol-fosfaat; HBsAg = Hepatitis B surface antigen.

gelijkwaardige immuniteit te induceren tegen alle 3 serotypes. Verder kan een verminderde immunogeniciteit ook ontstaan door fysieke interactie tussen verschillende vaccincomponenten. Ook het gebruik van hetzelfde dragereiwit bij geconjugeerde vaccincomponenten kan een invloed hebben. Zo is bekend dat door een hoge concentratie van difterietoxine (CRM197), wat als conjugaat gebruikt wordt in pneumococcenvaccins, de respons op de Hib-component van het DaKTP-Hib(-HepB) combinatievaccin gereduceerd wordt door het zogenoemde bystanderinterferentiemechanisme. (1) Aan de andere kant is, na de invoering van het MenC-vaccin, waarbij het tetanustoxoid als dragereiwit dienst doet voor geconjugeerde MenC-polysachariden, aangetoond dat er een duidelijke toename is van tetanusantistofniveaus. (2) Voor DKTP-Hib-combinatievaccins speelt al geruime tijd een discussie dat het gebruik van afgedode kinkhoestbacterien (helecelvaccin pertusis) juist een stimulerende factor zou zijn voor de respons op de andere vaccincomponenten en dat de vervanging door een acellulair kinkhoestvaccin een verminderde Hib-immunrespons zou opleveren. (3) Ook vermindering van immunresponsen zonder een verklaarbare oorzaak zijn beschreven. (4,5,6)

Wereldwijd zijn er maar 2 fabrikanten die hexavalente combinatievaccins produceren: GSK met Infanrix hexa, onderdeel van het huidige RVP, en Sanofi Pasteur-MSD (SP-MSD) met Hexavac. (Tabel 1) Dat het gebruik van deze complexe combinatievaccins niet onomstreden is, blijkt wel uit het feit dat deze vaccins niet toegelaten zijn op de Amerikaanse markt. In Europa hebben beide hexavalente vaccins in 2000 wel een marktlicentie gekregen. Echter, vanwege een niet constante immunrespons tegen de hepatitis B-component was SP-MSD in 2005 gedwongen Hexavac terug te trekken van de Europese markt. (7) SP-MSD heeft inmiddels nieuwe hexavalente vaccins ontwikkeld met een verhoogde HBV-component (Hexaxim (8) en PR5), zie tabel 1), waarmee op het ogenblik in Europa effectiviteitsstudies worden uitgevoerd. (SP-MSD, persoonlijke communicatie) Het grote voordeel van het gebruik van hexavalente vaccins is dat er een hoge vaccinatiegraad behaald kan worden tegen de 6 verschillende infectieziekten met een minimale belasting voor de kinderen. In Nederland is door het gebruik van een hexavalent vaccin het mogelijk geweest om universele HBV-vaccinatie in te voeren in ons RVP, zonder dat dit gepaard ging met een extra vaccinatie en/of extra bezoeken aan het consultatiebureau.

## Onderzoek in de RVP-praktijk: de Pi-studie

Omdat bekend is dat het pneumokokkenvaccin (Prevenar, 7-valent: PCV7) een negatieve invloed kan hebben op gelijktijdig toegediende vaccins (5, 9, 10) en dat met name de HBV-component gevoelig is voor deze interactie, hebben we in de Nederlandse praktijk situatie (RVP) de HBV-respons bepaald bij kinderen die gelijktijdig gevaccineerd werden met Infanrix hexa (DaKTP-Hib-HepB) en Prevenar (de Pi-studie). (11) De resultaten van deze studie hebben we vergeleken met resultaten uit andere Nederlandse en internationale studies waarin deze vaccins alleen werden gegeven (dus niet tegelijkertijd met een ander vaccin),

of waarbij beide vaccins op verschillende tijdstippen (dus niet tijdens hetzelfde consultatiebureaubezoek) werden gegeven. Uit de analyse van de Pi-studie blijkt dat het aantal kinderen dat een voldoende immunrespons (anti-HBs concentratie >10 mIU/ml) heeft tegen de HBV-component hoog is: maar 1 van de 164 deelnemende kinderen (< 1%) in de Pi-studie bleek een te lage anti-HBs-waarde te hebben. Echter, het niveau van de immunrespons tegen de HBV-component was wel aanzienlijk lager dan verwacht werd (geometrisch gemiddelde anti-HBs = 2264 mIU/ml) op grond van andere studies (anti-HBs > 4000 mIU/ml). (11) Wat op de langere termijn het effect is van een lagere anti-HBV-immunrespons is lastig in te schatten. Het algemeen aanvaarde uitgangspunt is dat als een kind of volwassene, vlak na vaccinatie, een anti-HBs-niveau heeft bereikt 10 mIU/ml, hij/zij beschermd is (12), terwijl men er vanuit gaat dat pas bij een niveau van anti-HBs  $\geq 100$  mIU/ml een (levens)lange bescherming tegen HBV-infecties wordt bereikt. Echter, omdat het vaccin nog maar relatief kort op de markt is (recombinant HBsAg-vaccins zijn pas vanaf 1986 beschikbaar) is de kennis over de relatie tussen het niveau van anti-HBs na vaccinatie op de duur en de kwaliteit van bescherming bij zuigelingen nog beperkt. Uit een recente Amerikaanse studie blijkt dat transiënte, occulte HBV-infecties (HBsAg-negatief, maar wel HBV-DNA-positief, en dus potentieel besmettelijk) onverwacht vaker gevonden werden bij gevaccineerde bloeddonoren dan bij ongevaccineerde bloeddonoren. (13) Tevens blijkt uit deze studie dat de gevaccineerde bloeddonoren significant vaker met non-vaccin HBV-types geïnfecteerd waren. Beide fenomenen duiden erop dat ook na HBV-vaccinatie er sprake kan zijn van onvolledige immuniteit. Onduidelijk is nog of een andere afkapwaarde voor seroconversie bij volwassenen- en/of zuigelingenvaccinatie (bijvoorbeeld 100 in plaats van 10 mIU/ml) een meer geschikte maat is voor langdurige bescherming. (14)

## Zijn aanpassingen in de huidige vaccins wenselijk?

Een mooi voorbeeld van succesvolle aanpassing van een multicomponentvaccin om de effectiviteit te verhogen, is het recente gebruik van monovalent (serotype 1 of 3) en bivalent (serotype 1 & 3) oraal poliovaccin (OPV) in India. Na jaren van vergeefse pogingen om de circulatie van wildtypepoliovirus terug te dringen door intensieve vaccinatie met trivalent OPV, is de eradicatie van het poliovirus uit India pas succesvol geworden bij grootschalig gebruik van OPV-varianten waarin het immunologisch dominante serotype 2 niet langer meer voorkomt. (15)

Duidelijk is dat verdere uitbreiding van de complexe multicomponentvaccins steeds lastiger wordt. Naast immunogeniciteitsstudies zijn ook effectiviteitsstudies nodig om de geïnduceerde immuniteit in de praktijk te kunnen beoordelen. Tevens zal ook de evaluatie van nieuwe multicomponentvaccins aan moeten sluiten bij de dagelijkse vaccinatiepraktijk, waarbij de multicomponentvaccins gelijktijdig toegediend worden met andere (multicomponente) vaccins. Gezien de complexiteit van een immunrespons na vaccinatie en de moeilijkheid om te bepalen of een bepaald niveau van immunrespons levenslange bescherming zal bieden, is het

belangrijk om een nauwkeurige analyse uit te voeren van een (veranderde) immuunrespons bij het gebruik van nieuwe combinatievaccins. Het samenvoegen van de immunologische en serologische kennis over vaccinrespons van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM (CIb/RIVM) en het Nederlandse Vaccin Instituut (NVI) in de nieuw te vormen eenheid Immunologie van Infectieziekten en Vaccins van het CIb/RIVM is hiervoor een positieve ontwikkeling. Hierdoor zullen we beter inzicht kunnen krijgen in de individuele en populatie-effecten van het gebruik van de huidige en toekomstige multicomponentvaccins.

De auteurs zijn de consultatiebureau-medewerkers in Noord-Brabant zeer erkentelijk voor de werving van de deelnemers en mevrouw Vesseur van RIVM RCP-Zuid voor de administratieve ondersteuning in de uitvoering van de Pi-studie.

### Auteurs:

H. J. Boot<sup>1</sup>, G. A. Berbers<sup>1</sup>, J. Whelan<sup>2</sup>, S. J. M. Hahné<sup>1</sup>

Correspondentie:

H.J. Boot | Hein.Boot@rivm.nl

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.
2. GGD Amsterdam, Amsterdam.

### Literatuur

1. Borrow, R., Dagan, R., Zepp, F., Hallander, H., and Poolman, J. (2011) Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccination schedules, *Expert Rev Vaccines* 10, 1621-1631.
2. Steens, A., Mollema, L., Berbers, G. A., van Gageldonk, P. G., van der Klis, F. R., and de Melker, H. E. (2010) High tetanus antitoxin antibody concentrations in the Netherlands: a seroepidemiological study, *Vaccine* 28, 7803-7809.
3. Slack, M. H., Schapira, D., Thwaites, R. J., Burrage, M., Southern, J., Goldblatt, D., and Miller, E. (2004) Responses to a fourth dose of

Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in early life, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89, F269-271.

4. Kitchin, N. R., Southern, J., Morris, R., Hemme, F., Thomas, S., Watson, M. W., Cartwright, K., and Miller, E. (2007) Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age, *Arch Dis Child* 92, 11-16.
5. Buttery, J. P., Riddell, A., McVernon, J., Chantler, T., Lane, L., Bowen-Morris, J., Diggle, L., Morris, R., Harnden, A., Lockhart, S., Pollard, A. J., Cartwright, K., and Moxon, E. R. (2005) Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial, *JAMA* 293, 1751-1758.
6. Eskola, J., Ward, J., Dagan, R., Goldblatt, D., Zepp, F., and Siegrist, C. A. (1999) Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis, *Lancet* 354, 2063-2068.
7. Agency, E. M. (2005) EMEA recommends suspension of Hexavac, Doc. Ref. EMEA/297369/2005.
8. Kosalaraksa, P., Thisyakorn, U., Benjaponpitak, S., Chokeyphaibulkit, K., and Santos-Lima, E. (2011) Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants, *Int J Infect Dis* 15, e249-256.
9. Tozzi, A. E., Azzari, C., Bartolozzi, G., Esposito, S., Fara, G. M., and Giudice, M. L. (2007) Can Hexavalent Vaccines Be Simultaneously Administered with Pneumococcal or Meningococcal Conjugate Vaccines?, *Hum Vaccin* 3.
10. Boot, H. J., and Schipper, C. M. (2009) Simultaneous vaccination with Prevenar and multicomponent vaccines for children: interference or no interference?, *Hum Vaccin* 5, 15-17.
11. Whelan, J., Hahné, S., Berbers, G., Klis, F. v. d., Wijnands, Y., and Boot, H. J. (2012) Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in the Netherlands. , *Human Vaccines* 8, In Press.
12. WHO. (2009) Hepatitis B vaccines, *Wkly Epidemiol Rec* 84, 405-419.
13. Stramer, S. L., Wend, U., Candotti, D., Foster, G. A., Hollinger, F. B., Dodd, R. Y., Allain, J. P., and Gerlich, W. (2011) Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors, *N Engl J Med* 364, 236-247.
14. RIVM. (2007) Landelijke richtlijn: Preventie iatrogene Hepatitis B, [www.rivm.nl/infectieziekten](http://www.rivm.nl/infectieziekten).
15. Cochi, S. L., and Linkins, R. W. (2012) The final phase of polio eradication: new vaccines and complex choices, *J Infect Dis* 205, 169-171.

# Vaccinaties voor risicogroepen

## De impact van veroudering op de immuunrespons tegen vaccins en infectieziekten

T. Guichelaar, P. Kaaijk

In dit overzichtsartikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de huidige vaccinatiepraktijk bij ouderen en welke infectieziekten bij ouderen een probleem vormen. Daarnaast geeft het artikel een overzicht van de huidige kennis over onderdelen van het oudere immuunsysteem die anders functioneren en de aanwijzingen die deze kennis geeft tot mogelijke verbetering van infectieziektebestrijding door vaccinatie bij ouderen.

Bepaalde infectieziekten zoals ernstige longinfecties door het influenzavirus of pneumokokken vormen een verhoogd gezondheidsrisico bij ouderen. Als gevolg van de vergrijzing in Nederland is de vraag hoe dergelijke infectieziekten op een adequate manier bij ouderen bestreden kunnen worden nu zeer relevant. Vaccinaties die bescherming bieden tegen infectieziekten kunnen een effectieve oplossing zijn, maar de werking ervan bij ouderen is vaker nog onvoldoende en minder effectief dan bij jongere volwassenen. Dit wordt veroorzaakt door veranderingen van het immuunsysteem, dat door vaccins moet worden aangezet om langdurige bescherming tegen infecties op te kunnen wekken. Kennis over het immuunsysteem van ouderen is belangrijk om mogelijke oplossingen te vinden, maar is nu echter nog relatief ontoereikend en diffuus.

### Gezondheidsproblemen door vergrijzing

Onze levensverwachting is in de afgelopen eeuwen enorm toegenomen (2), waardoor de bevolking vergrijsd. In West-Europa zal het aandeel 60-plussers naar schatting verder groeien, van 21% in 2010 tot 37% in 2050. Het aandeel 80-plussers zal relatief nog sterker groeien, van 3,7% in 2010 tot 11,2% in 2050. Doordat op hogere leeftijd het risico op gezondheidsproblemen toeneemt, wordt de vraag hoe ouderen zo gezond mogelijk kunnen blijven steeds belangrijker. Recentelijk hebben daarom de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) en het RIVM dit thema hoog op hun agenda geplaatst.

Infectieziekten vormen een belangrijk deel van de gezondheidsproblemen bij ouderen. Een aantal pathogene micro-organismen vormen, naarmate de leeftijd vordert, een toenemend risico op infectieziekten die leiden tot ziekenhuisopname en sterfte. (2,3) Zo

neemt bijvoorbeeld de kans op ziekenhuisopname door infectie met influenzavirus na de leeftijd van 60-64 jaar aanzienlijk toe. (3) De verhoogde gevoeligheid voor een ernstig verloop van infectieziekten wordt grotendeels veroorzaakt doordat ons immuunsysteem op hoge leeftijd minder bestand raakt tegen infecties.

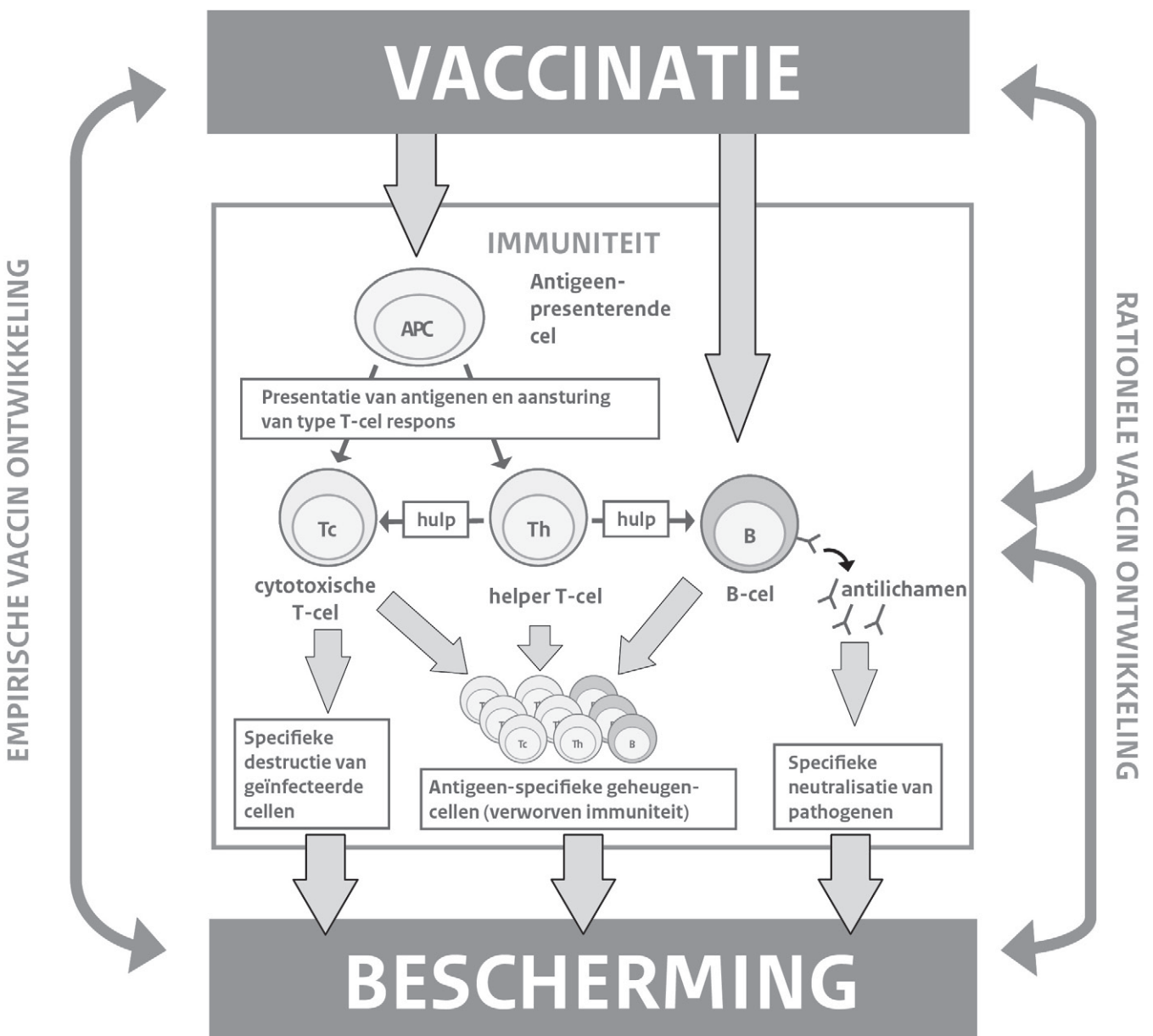
Vaccinatie is een effectieve manier om gezondheidsproblemen door infectieziekten te voorkomen. Doordat een vaccin het immuunsysteem aanzet tot bescherming tegen infectie wordt het risico op langdurige ziekenhuisopname en sterfte aanzienlijk ingeperkt. Echter, door verzwakking van het immuunsysteem (*immunosenescence*) zijn ouderen niet alleen vatbaarder voor infecties, maar bieden vaccins vaker onvoldoende bescherming. (4) Hoewel vaccins bij ouderen sterfte kunnen voorkomen, bieden bijvoorbeeld de huidige griepvaccins als gevolg van immunologische veroudering minder bescherming in ouderen (17-53%) dan in jongvolwassenen (70-90%). (4) Kennis over het verouderende immuunsysteem en verspreiding van infectieziekten zal daarom helpen bij het verbeteren van vaccinatie bij ouderen.

### Welke infectieziekten vormen een grote bedreiging voor ouderen?

Influenzavirus en pneumokokken zijn bekende en veel voorkomende ziekteverwekkers bij ouderen. Volgens een recente bepaling veroorzaakt influenzavirus in Nederland jaarlijks per 100.000 65-plussers 147 sterfgevallen en 115 ziekenhuisopnamen als gevolg van diepe luchtweginfecties. (3) Ter vergelijking: influenza veroorzaakt jaarlijks per 100.000 50-64 jarigen 7.6 sterfgevallen en 13 ziekenhuisopnamen als gevolg van diepe luchtweginfecties.

In Nederland worden ouderen (vanaf 60 jaar) uitgenodigd om jaarlijks de griepvaccinatie te halen. In 2004 heeft de Gezondheidsraad (GR) zich gebogen over de vraag of pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op de influenzavaccinatie bij mensen van 65 jaar of ouder zinvol is. Bij ouderen ontstaan vaak longontstekingen door pneumokokken. Tien tot 30 procent van de mensen van 65 jaar en ouder met een pneumokokkenlongontsteking overlijdt hieraan. Bij ongeveer 1 op de 5 patiënten met longontsteking dringt de pneumokok door in de bloedbaan en veroorzaakt daar sepsis. (5) Destijds werd besloten om vaccinatie niet te adviseren vanwege onvoldoende onderzoeksgegevens hierover. Momenteel wordt er in Nederland een grote fase 4 klinische studie (CAPiTA) uitgevoerd om te onderzoeken of het 13-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin effectief is in ouderen van 65 jaar of ouder. De verwach-

ting is dat in 2013 de resultaten van deze grote studie gepubliceerd zullen worden. Deze gegevens zullen meer inzicht geven over de impact die vaccinatie met eiwitdrager geconjugerd pneumokokkenvaccin zal hebben bij ouderen in Nederland. Het geconjugeerde polysaccharidevaccin geeft bij kinderen onder de 2 jaar een goede immunorespons in tegenstelling tot het 23-valente polysaccharidevaccin dat niet geconjugerd is aan een dragereiwit. Mogelijk werkt dit geconjugeerde pneumokokkenvaccin bij ouderen ook beter dan het 23-valente niet-geconjugeerde vaccin, omdat het immuunsysteem van ouderen net als van zuigelingen niet optimaal functioneert. In diverse andere Europese landen, waaronder België en Duitsland, wordt wel al een vaccinatie (met een 23-valent polysaccharidevaccin) tegen pneumokokkeninfecties bij ouderen geadviseerd.



**Figuur 1** Vaccinatie zet het immuunsysteem aan tot het ontwikkelen van geheugencellen en antilichamen die beide noodzakelijk zijn voor specifieke bescherming tegen een pathogeen. T-cellen elimineren geïnfecteerde cellen en ondersteunen de B-cellen die antilichamen produceren. Wanneer een T- of B- cel met zijn unieke antigeenspecifieke receptor het antigeen (kenmerkend molecuul op een bepaald pathogeen) herkent, zal deze in actie komen. T-cellen worden geactiveerd door presentatie van antigenen door een APC, die daarnaast aanvullende signalen (verkregen via moleculen die algemeen op pathogenen voorkomen) geeft aan de T-cel om deze te instrueren wat voor type gevaar dreigt en zo de mate van activering te sturen. Antilichamen en geheugencellen (T- en B-cellen) die gevormd worden na vaccinatie zullen bij latere blootstelling aan het pathogeen snel in actie komen om het doelgericht uit te schakelen.

Gordelroos wordt veroorzaakt door het opnieuw actief worden van het varicella-zostervirus (VZV) dat ook waterpokken veroorzaakt. Het risico op het ontwikkelen van gordelroos stijgt aanzienlijk bij ouderen. Twee derde van alle gevallen doen zich voor bij personen ouder dan 50 jaar. Ongeveer een derde ervaart hiervan langdurige (zenuw)pijn. Gezien de vergrijzing is een stijging in het aantal gevallen van gordelroos te verwachten. Op dit moment is er 1 vaccin tegen gordelroos geregistreerd in Europa en de Verenigde Staten (Zostavax; Sanofi Pasteur). Momenteel loopt er een fase 3 klinische studie met een ander vaccin tegen gordelroos. In de VS wordt vaccinatie met het vaccin tegen gordelroos aangeraden bij ouderen van 60 jaar en ouder.

Ook het respiratoir syncytieelvirus (RSV) is een belangrijke veroorzaker van luchtweginfecties bij de groep 65-plussers<sup>3</sup>. Jaarlijks worden er naar schatting per 100.000 65-plussers 80 ouderen als gevolg van een RSV-infectie opgenomen in het ziekenhuis, tegen 4 per 100.000 mensen in de groep 50-64 jaar. Momenteel wordt er door diverse vaccinfabrikanten en ook door onderzoekers in de publieke sector gewerkt aan de ontwikkeling van een vaccin tegen RSV, maar een geregistreerd vaccin is op korte termijn nog niet beschikbaar. Doordat RSV voornamelijk bekend staat als veroorzaker van luchtweginfecties bij zuigelingen en minder als risico voor ouderen, ligt de focus op vaccinontwikkeling voor RSV bij kinderen. Door de griepachtige verschijnselen die het RSV veroorzaakt bestaat het risico dat een RSV-infectie zonder nadere diagnostiek ten onrechte kan worden gemeld als influenza-infectie. Wanneer, zoals in bijvoorbeeld studies over influenzavaccins, de aanwezigheid van verschillende ziekteverwekkers niet in het laboratorium bevestigd wordt maar puur op basis van klinische (griep)verschijnselen, kan het zijn dat er onjuiste conclusies worden getrokken over de effectiviteit van vaccins. Dus voor een juiste analyse van beschermende immuniteit door vaccinatie moet ook de verspreiding van onderkende ziekteverwekkers als RSV (die de onderzoeksresultaten kunnen verstoren) bij ouderen goed in kaart worden gebracht. Daarnaast

zal het verder in kaart brengen van ziekteverwekkers die een bedreiging vormen voor ouderen aanwijzingen geven voor het ontwikkelen en gebruiken van nieuwe vaccins.

Naast bovengenoemde infectieziekten leveren ook groep B-streptokokken en CMV (Cytomegalovirus) verhoogde gezondheidsrisico's voor met name ouderen. (2) Net als voor RSV zijn er voor de bestrijding van deze infectieziekten nog geen geregistreerde vaccins beschikbaar.

## Effectiviteit van vaccinatie neemt af op hoge leeftijd door verzwakking van het immuunsysteem

Omdat bescherming door vaccinatie wordt opgewekt door een nauw samenspel van T-cellen, antilichaamvormende B-cellen en antigeenpresenterende cellen (APC) (figuur 1 en box 1) focust de moderne vaccinologie zich naast het meten van antilichamen, ofwel humorale immunologie, ook op het meten van (B- en T-) celgedeelteerde immuniteit (cellulaire immunologie). (1,6) Verscheidene studies hebben laten zien dat de functionaliteit van zowel het humorale als het cellulaire immuunsysteem afneemt bij ouderen, en dat al deze facetten bijdragen aan een verminderde vaccineffectiviteit op hoge leeftijd. (4,7)

Vaccinatie induceert bij ouderen minder functionele nieuwe antilichamen. In ouderen zijn nieuw gevormde antilichamen vaak van een andere functionele klasse, bijvoorbeeld meer van de klasse IgM en minder van de klasse IgG1 (7,8) en binden nieuwe antilichamen minder krachtig aan een pathogeen om het te neutraliseren. (7,9-11) Daarbij neemt de diversiteit af van het repertoire aan verschillende B-cellen op latere leeftijd, waardoor

### Box 1. Samenspel van cellen en antilichamen in de bescherming door vaccinatie

Vaccins wekken bescherming op door het activeren van lymfocyten: B-cellen die antilichamen produceren, helper T-cellen die de B-cellen ondersteunen, en cytotoxische T-cellen die geïnfecteerde cellen opruimen. (1) (Figuur 1). Deze T- en B-cellen herkennen met hun unieke receptor zeer specifiek moleculen (antigenen) die uniek zijn voor het pathogeen waartegen gevaccineerd wordt, en zijn zo een kleine selectie van de totale lymfocytenpopulatie die een breed repertoire heeft van verschillende antigeenspecificiteiten. Naar schatting zijn er ongeveer  $10^{18}$  variaties van T-celreceptoren en  $10^{13}$  variaties van B-celreceptoren/antilichamen mogelijk, waarvan elk vertegenwoordigd op een individuele lymfocyt. Selectieve activatie en vermeerdering van B- en T-cellen leidt tot een uitgebreid leger van geheugencellen die samen met gevormde antilichamen bij latere blootstelling aan het pathogeen effectief een infectie zullen voorkómen of inperken (specifiek of verworven immuunsysteem). Bij de activering van T-cellen (en dus ook indirect B-cellen) spelen minder specifieke cellen (aangeboren immuunsysteem) een cruciale rol. Deze minder specifieke cellen kunnen T-cellen activeren door antigenen aan hen te presenteren. Minstens zo belangrijk als de activering door deze zogenaamde antigeenpresenterende cellen (APC) is de aansturing door APC van het type en mate van T-celreactie op het antigeen/pathogeen. De APC communiceert hiervoor met de T-cel via uitgescheiden boodschappermoleculen (cytokinen). Deze worden in de APC opgewekt na stimulatie van hun receptoren, zoals Toll-like receptoren, met pathogeencomponenten die algemeen een bepaalde groep ziekteverwekkers kenmerken.

de mogelijke antistofvorming tegen nieuwe antigenen/pathogenen minder flexibel wordt. (12) Net als bij B-cellen, verliest ook het T-celrepertoire tegen verschillende antigenen aan diversiteit, en dus flexibiliteit. (13). Dit wordt verklaard doordat sommige T-celpopulaties levenslang worden voorgeselecteerd en geëxpandeerd door eerdere infecties, en daardoor andere T-cellen verdrijven. Zo zijn er aanwijzingen dat T-cellen die levenslang herhaaldelijk gereactiveerd worden door chronische infecties met bijvoorbeeld CMV, andere T-cellen verdringen op latere leeftijd waardoor de diversiteit aan T-cellen eenzijdiger wordt. (14) Tegelijk is er op latere leeftijd minder aanwas van nieuwe T-cellen door een krimp van de thymus (de 'geboorteplek' van T-cellen). Door deze afname van diversiteit en door andere functionele verzwakkingen vermindert het vermogen van T-cellen om bijvoorbeeld productie van antilichamen door B-cellen te ondersteunen, en is het gevormde geheugen tegen nieuwe antigenen op latere leeftijd van kortere duur.

In tegenstelling tot verminderde vorming van nieuwe geheugencellen op late leeftijd is aangetoond dat geheugencellen die op jongere leeftijd werden gevormd wel langdurig functioneel blijven en op latere leeftijd bescherming kunnen bieden. Zo werd gevonden dat door natuurlijke infectie met influenzavirus geheugen B-cellen minstens 90 jaar kunnen overleven (15) en minstens 50 jaar lang in staat zijn om beschermende antilichamen te vormen. (16) Dit suggereert dat vaccinatie op jonge leeftijd bescherming kan bieden op latere leeftijd.

Naast de diversiteit verandert ook de functionaliteit van T-cellen. Zo worden op hoge leeftijd minder helper T-celtype 1 (Th1) gevonden, die belangrijk zijn voor immuniteit tegen intracellulaire pathogenen. Anderzijds neemt het soort regulatoire T-cellen (Treg), die het immuunsysteem afremmen om bijvoorbeeld auto-immuunziekten te voorkomen, toe naarmate men ouder wordt. (17,18) Het vermoeden bestaat dat remmende effecten van Treg de opwekking van beschermende Th1-cellen bij vaccinatie van ouderen beperken. Recente studies laten zien dat de verschuiving in de balans tussen cytokinen ('boodschappermoleculen') van Th1 en Treg-cellen een goede indicator kan zijn, wellicht nog beter dan antilichamen, voor de mate waarin een vaccin bescherming biedt bij ouderen. (19) Cellulaire immuniteit kan dus een belangrijke voorspeller zijn voor de werking van vaccins voor ouderen, en een belangrijke parameter om te meten in klinische studies voor het vaststellen van de effectiviteit van vaccins.

De verminderde functie van cellen en antilichamen die specifieke bescherming moeten bieden na vaccinatie kan worden veroorzaakt door afgenomen functionaliteit van het aangeboren immuunsysteem, zoals antigeenpresenterende cellen (APC). (4) Hoewel het basisniveau van ontstekingsfactoren die worden gemaakt door het aangeboren afweersysteem, hoger is in ouderen, reageren APC van ouderen minder goed op pathogenen en vaccins. APC van ouderen hebben bijvoorbeeld minder Toll-like receptoren (TLR, zie box 1), en stimulatie van deze receptoren induceert in APC van ouderen minder productie van immuunstimulerende groeifactoren. Daarnaast verplaatsen APC van ouderen zich langzamer richting de lymfeknopen waar ze T-cellen activeren. Door dergelijke verminderde functies stimuleren APC in ouderen minder adequaat T-cellen en B-cellen.

## Mogelijkheden om vaccinatie voor ouderen te verbeteren

Ondanks de immunologische verzwakking die in het algemeen gezien wordt in ouderen, biedt het immuunsysteem een aantal mogelijkheden om de beschermende werking van vaccins in ouderen te verbeteren.

Omdat de diversiteit van T-cellen en B-cellen op jonge leeftijd nog flexibel is en omdat deze cellen op jonge leeftijd lang levende geheugencellen kunnen vormen, kan vaccineren op jonge leeftijd een goede optie zijn om bescherming te bieden tegen ziekten die pas een groot risico vormen op latere leeftijd. Daarnaast wordt vermoed dat door het voorkómen van chronische infecties die mogelijk de T-celdiversiteit verminderen op latere leeftijd, zoals CMV, de flexibiliteit van het immuunsysteem langer in stand kan worden gehouden. Aan deze mogelijkheden is nog weinig studie verricht, en een vaccin voor CMV is helaas nog niet voorhanden. Om hierover meer inzicht te krijgen wordt aanvullend onderzoek gedaan.

Omdat het geheugen van de T-cellen en de antistofproductie in ouderen zwakker en van kortere duur is kunnen het toedienen van meerdere doseringen van het vaccin en verhoging van de vaccindosis mogelijk uitkomst bieden. Dit is gebleken in studies aan bijvoorbeeld influenzavaccins. (4) Het effect van boosten van het immuunsysteem bij ouderen door het aanbieden van meerdere toedieningen en het verhogen van de vaccindosis zou klinisch verder moeten worden onderzocht.

De verschuiving van T-celfunctionaliteit in ouderen naar meer (immuunsuppressieve) Treg en minder beschermende T-cellen geeft aan dat vaccins voor ouderen zodanig aangepast zouden moeten worden dat suppressie van het immuunsysteem door Treg wordt voorkomen. In studies in jonge muizen is gevonden dat door bepaalde Toll-like receptoren (TLR-9) in APC te stimuleren de suppressie door Treg uitgeschakeld kan worden en de werking van beschermende T-cellen kan worden bevorderd. (20,21) Dergelijke muizenstudies worden doorgaans in jongvolwassen dieren gedaan omdat studie aan immuunmodulatie meestal niet specifiek op ouderen gefocust wordt. Daardoor is nog maar weinig bekend over dergelijke modulatie van T-celfunctionaliteit van het verouderende immuunsysteem. Om mogelijkheden te vinden waarmee T-celfunctionaliteit bij ouderen verbeterd kan worden zal nader onderzoek verricht moeten worden.

Ondanks mindere werking van APC bij ouderen zijn er verschillende mogelijkheden om via deze cellen de immuunrespons tegen een vaccin te verbeteren. (1,2,4) Recente studies lieten zien dat het toevoegen van een nieuw ontwikkeld adjuvant (versterkende hulpstof) als MF59 aan een griepvaccin de effectiviteit van het vaccin bij ouderen aanzienlijk kan verbeteren. (4) Dit adjuvant en veel andere 'nieuwe generatie' adjuvantia, die veelal nog in experimentele fase zijn, zijn krachtige stimulators van APC. Via Toll-like receptoren en andere mechanismen wekken ze sterkere T-celreacties en antistofproductie op. Naast het toevoegen van sterkere adjuvantia kan een alternatieve toedieningsroute, bijvoorbeeld via de huid, ook bijdragen aan verbeterde specifieke immuniteit door een vaccin. Zo bleek de toediening van een

griepvaccin in de huid bij ouderen 48-70% hogere antistofvorming op te wekken dan bij meer gebruikelijke toediening via de spier. (4)

## Conclusie

Het immuunsysteem van ouderen verschilt op cruciale punten van dat van jongvolwassenen, maar er zijn wel mogelijkheden tot verbetering van samenstelling en toediening van vaccins specifiek voor ouderen. Verbetering van vaccinatie voor ouderen vereist verdiepende inzichten in de verschillende soorten cellen van het verouderde immuunsysteem die nodig zijn bij het opwekken van langdurige bescherming. Om de complexe samenwerking tussen deze T-cellen, B-cellen, antilichamen en APC in ouderen voldoende te doorgronden is nog veel vervolgonderzoek nodig.

## Auteurs

T. Guichelaar, P. Kaaijk, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

T. Guichelaar | teun.guichelaar@rivm.nl

## Literatuur

1. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011;12:509-17.
2. Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol* 2011;11:865-72.
3. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J* 2007;30:1158-66.
4. Liu WM, van der Zeijst BA, Boog CJ, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: Implications for vaccine development. *Hum Vaccin* 2011;7:94-8.
5. Nationaal Kompas Volksgezondheid 2006;versie 3.6.
6. Rappuoli R. Bridging the knowledge gaps in vaccine design. *Nat Biotechnol* 2007;25:1361-6.
7. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004;5:133-9.
8. Powers DC. Effect of age on serum immunoglobulin G subclass antibody responses to inactivated influenza virus vaccine. *J Med Virol* 1994;43:57-61.
9. Falsey AR, Walsh EE, Looney RJ, et al. Comparison of respiratory syncytial virus humoral immunity and response to infection in young and elderly adults. *J Med Virol* 1999;59:221-6.
10. Chen WH, Cross AS, Edelman R, Szein MB, Blackwelder WC, Pasetti MF. Antibody and Th1-type cell-mediated immune responses in elderly and young adults immunized with the standard or a high dose influenza vaccine. *Vaccine* 2011;29:2865-73.
11. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000;31:578-85.
12. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell* 2009;8:18-25.
13. Yager EJ, Ahmed M, Lanzer K, Randall TD, Woodland DL, Blackman MA. Age-associated decline in T cell repertoire diversity leads to holes in the repertoire and impaired immunity to influenza virus. *J Exp Med* 2008;205:711-23.
14. Akbar AN, Fletcher JM. Memory T cell homeostasis and senescence during aging. *Curr Opin Immunol* 2005;17:480-5.
15. Yu X, Tsibane T, McGraw PA, et al. Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors. *Nature* 2008;455:532-6.
16. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
17. Cusi MG, Martorelli B, Di Genova G, Terrosi C, Campoccia G, Correale P. Age related changes in T cell mediated immune response and effector memory to Respiratory Syncytial Virus (RSV) in healthy subjects. *Immun Ageing* 2010;7:14.
18. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, et al. The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005;140:540-6.
19. McElhanev JE, Xie D, Hager WD, et al. T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006;176:6333-9.
20. Sharma MD, Hou DY, Baban B, et al. Reprogrammed foxp3(+) regulatory T cells provide essential help to support cross-presentation and CD8(+) T cell priming in naive mice. *Immunity* 2010;33:942-54.
21. Sharma S, Dominguez AL, Lustgarten J. High accumulation of T regulatory cells prevents the activation of immune responses in aged animals. *J Immunol* 2006;177:8348-55.

# Vaccinaties voor risicogroepen

## Acceptatie van vaccinatie tijdens de zwangerschap

A. van Lier, A. Steens, J.A. Ferreira, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker

Zwangere vrouwen worden normaal gesproken in Nederland niet via grootschalige campagnes gevaccineerd. Het advies van de overheid aan zwangere vrouwen om zich te laten vaccineren tijdens de griepvaccinatie in 2009, was dan ook een unieke gelegenheid om te onderzoeken hoe zwangere vrouwen aankijken tegen vaccinatie tijdens de zwangerschap. Voor het nemen van toekomstige beslissingen over vaccinatie tijdens de zwangerschap is het belangrijk om te weten welke redenen zwangere vrouwen hebben om zich al dan niet te laten vaccineren.

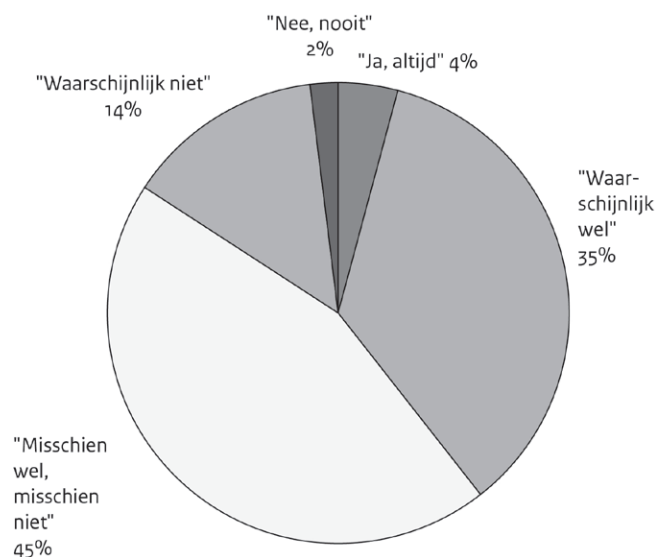
Vaccinatie tijdens de zwangerschap (maternale vaccinatie) kan een effectief middel zijn om zowel moeder als het ongeboren kind te beschermen tegen infectieziekten. De voordelen van maternale vaccinatie wegen meestal op tegen potentiële risico's als de kans op blootstelling aan infectie groot is, als de infectie grote risico's met zich meebrengt voor moeder of foetus, en als het onwaarschijnlijk is dat het vaccin schadelijke gevolgen heeft. (1) In Nederland worden gezonde zwangere vrouwen normaliter niet routinematig gevaccineerd, met uitzondering van de griepvaccinatie voor vrouwen met een onderliggende chronische ziekte. Tijdens de influenza A (H1N1)-pandemie in 2009 werd door de overheid (2) echter aan alle zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap aangeraden om zich te laten vaccineren tegen 2009 influenza A (H1N1). Dit bood een unieke kans om de acceptatie van vaccinatie tijdens de zwangerschap te onderzoeken.

In de periode april – juli 2010 werd een retrospectief crosssectioneel onderzoek uitgevoerd onder (voormalig) zwangere vrouwen met behulp van een internetvragenlijst. Hiervoor werden steekproefsgewijs ruim 14 duizend vrouwen geselecteerd met een uitgerekenende datum tussen november 2009 en mei 2010 volgens de registratie van de Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE = bloedonderzoek rond de 12<sup>e</sup> week van de zwangerschap). In totaal vulden 3.067 vrouwen (21%) deze vragenlijst in, waarvan van 2.993 vrouwen de gegevens konden worden meegenomen in de analyse. Naast demografische gegevens en vragen over de keuze omtrent het 2009 influenza A (H1N1)-vaccin, bevatte de vragenlijst onder andere een aantal vragen en stellingen over vaccinatie tijdens de zwangerschap tegen 2009 influenza A (H1N1) en vaccinatie in het algemeen.

In totaal rapporteerde 63% van de respondenten minimaal 1 keer te zijn gevaccineerd tegen 2009 influenza A (H1N1) (58% kreeg 2 vaccinaties en 5% 1 vaccinatie). Op de vraag: "Zou u als zwangere in de toekomst een aangeraden vaccin nemen?" (waarbij niet

gespecificeerd werd om welke ziekte of vaccin het ging) antwoordde 39% van de vrouwen in principe positief te staan tegenover vaccinatie tijdens de zwangerschap. (Figuur 1) Dit percentage was aanzienlijk hoger onder vrouwen die zich lieten vaccineren tegen 2009 influenza A (H1N1) (59%) dan onder vrouwen die zich niet lieten vaccineren (7%). Een groot deel van de vrouwen (45%) antwoordde noch positief noch negatief. Slechts 2% van de vrouwen gaf aan nooit bereid te zijn een aangeraden vaccinatie tijdens de zwangerschap te nemen. De antwoorden op deze vraag werden gebruikt om te onderzoeken welke factoren samenhangen met de intentie om in de toekomst tijdens de zwangerschap te vaccineren.

Een positieve intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap kwam minder vaak voor onder jongere aanstaande



**Figuur 1** Distributie van antwoorden op de vraag: "Zou u als zwangere in de toekomst een aangeraden vaccin nemen?"

**Tabel 1** Aandeel vrouwen met een positieve intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap, naar achtergrondkenmerken.

Achtergrondkenmerken	Totaal N	Positieve intentie <sup>a</sup> N (%)	p-waarde <sup>b</sup>
<b>Geboortjaar</b>			
Voor 1970	78	34 (43,6%)	
1970-1974	590	231 (39,2%)	
1975-1979	1.241	526 (42,4%)	p = 0,027
1980-1984	906	325 (35,9%)	
1985 of later	178	63 (35,6%)	
<b>Geboorteland</b>			
Nederland	2.829	1.105 (39,1%)	p = 0,116
Anders	162	73 (45,3%)	
<b>Opleidingsniveau</b>			
Geen opleiding of lagere/middelbare school	176	80 (46,0%)	
Middelbaar beroepsonderwijs (MBO)	1.015	361 (35,6%)	p = 0,004
Hoger beroepsonderwijs (HBO)/universiteit	1.800	738 (41,0%)	
<b>Eerste zwangerschap</b>			
Ja	1.343	508 (37,9%)	p = 0,123
Nee	1.644	669 (40,7%)	
<b>Trimester van de zwangerschap</b>			
Tweede trimester (13-27 weken)	1.573	587 (37,4%)	p = 0,009
Derde trimester (≥ 28 weken)	1.349	568 (42,2%)	
<b>Onderliggende chronische aandoening<sup>c</sup></b>			
Ja	178	85 (47,8%)	p = 0,022
Nee	2.815	1.094 (38,9%)	
<b>Levensovertuiging</b>			
Geen	2.473	1.045 (42,3%)	
Religieus	171	44 (25,7%)	p < 0,0001
Antroposofie/homeopathie/natuurgeneeswijzen/anders	218	40 (18,3%)	
Onbekend	131	50 (38,5%)	
<b>Totaal</b>	<b>2.993</b>	<b>1.179 (39,4%)</b>	

a Zou altijd of waarschijnlijk wel tijdens een volgende zwangerschap een aangeraden vaccin nemen

b Pearson's  $\chi^2$  or Fisher's exact test; vetgedrukte p-waarden zijn significant na correctie voor multiple testing (Benjamini-Hochbergmethode met een false discovery rate van 0,05)

c Risicogroepen waarvoor de jaarlijkse griepvaccinatie wordt aangeraden

moeders, vrouwen met een middelbare beroepsopleiding, vrouwen in het tweede trimester van hun zwangerschap, vrouwen zonder een onderliggende chronische aandoening en vrouwen met een religieuze levensovertuiging of overtuiging op het gebied van antroposofie/homeopathie/natuurgeneeswijzen/anders. (Tabel 1) Vrouwen met een positieve intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap waren het vaker eens met stellingen die betrekking hebben op de grotere gevoeligheid van zwangere vrouwen voor (complicaties van) infecties, het beschermende effect van vaccinatie en de bereidheid tot het volgen van het advies van de huisarts, verloskundige, gynaecoloog of overheid. (Figuur 2) Daarnaast waren zij het vaker eens met de stelling dat zij spijt zouden krijgen als zij zich **niet** hadden laten vaccineren en hun zwangerschap vervolgens een slechte afloop zou hebben.

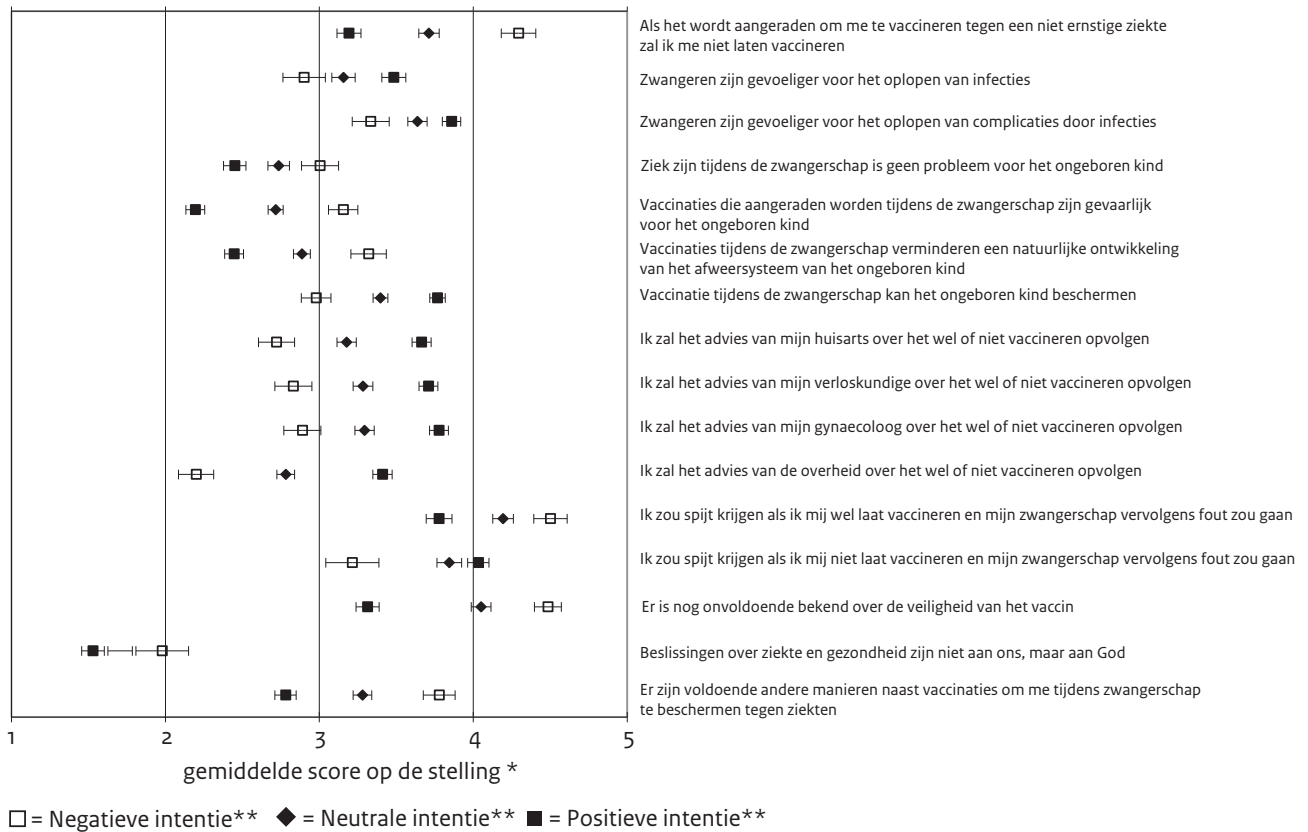
Vrouwen met een negatieve houding ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap waren negatiever over (de beschikbare informatie over) de veiligheid van vaccins en waren er vaker van overtuigd dat vaccinaties tijdens de zwangerschap een natuurlijke ontwikkeling van het immuunsysteem van het ongeboren kind

verminderen. Bovendien waren ze het vaker eens met de stelling dat ziek zijn tijdens de zwangerschap geen probleem is voor het ongeboren kind en dat er naast vaccinatie voldoende andere manieren zijn om jezelf tijdens zwangerschap tegen ziekten te beschermen. Vrouwen met een negatieve intentie waren ook minder bereid zich te laten vaccineren tegen een niet ernstige ziekte en verwachtten vaker spijt te krijgen als zij zich **wel** hadden laten vaccineren en hun zwangerschap vervolgens een slechte afloop zou hebben.

Om te bepalen welke factoren de grootste voorspellende waarde hadden voor de intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap werd een predictieanalyse uitgevoerd met 16 stellingen. De volgende 2 stellingen voorspelden de intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap het beste:

- Ik zal het advies van de overheid over het wel of niet vaccineren opvolgen
- Er is nog onvoldoende bekend over de veiligheid van het vaccin

De respondenten konden in hun eigen woorden aangeven welke redenen voor hen doorslaggevend zou zijn in de beslissing over het



\* Gemeten aan de hand van een 5-punts Likertschaal: 1 = Zeer mee oneens, 2 = Mee oneens, 3 = Neutraal, 4 = Mee eens en 5 = Zeer mee eens  
 \*\* Intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap werd gemeten aan de hand van de vraag "Zou u als zwangere in de toekomst een aangeraden vaccin nemen?";  
 Negatieve intentie = nee, nooit (1) of waarschijnlijk niet (2), Neutraal = misschien wel, misschien niet (3),  
 Positieve intentie = waarschijnlijk wel (4) of ja, altijd (5).

**Figuur 2** Gemiddelde score op stellingen met betrekking tot vaccinatie tijdens de zwangerschap, naar intentie.

wel of niet nemen van een aangeraden vaccin tijdens de zwangerschap. De belangrijkste genoemde redenen waren: de aard en (ervaren) ernst van de ziekte (16%), het beschikbare onderzoek en informatie over de veiligheid van vaccins (10%), het advies van anderen (verloskundige 9%, huisarts 8%, overheid 8%), de bescherming van het ongeboren kind (6%) en hun eigen gevoel bij een vaccin (6%).

## Discussie

Kanttekening bij dit onderzoek is de lage respons (21%), het relatief grote aandeel vrouwen met een hoge opleiding (60%; dit was 38% van de werkende vrouwen van 25-45 jaar volgens onderzoek van het CBS in 2010) en het aandeel vrouwen geboren in Nederland (95%; dit was 84% van de vrouwen van 15-45 jaar volgens het CBS in 2010). Echter, het percentage vrouwen dat zich tegen 2009 influenza A (H1N1) had laten vaccineren verschilde niet naar opleidingsniveau of geboorteland. Een andere beperking is dat bovenstaande cijfers gebaseerd zijn op de intentie tot vaccinatie tijdens de zwangerschap in het algemeen, zonder dat de aard van de ziekte en de verwachte bescherming van het vaccin werden gespecificeerd. De (beschikbare informatie over de) veiligheid van vaccins en de ernst van de aandoening bleken in de uiteindelijke beslissing over vaccinatie tijdens de zwangerschap

een belangrijke rol te spelen. Uit de vragen over vaccinatie tijdens de zwangerschap tegen 2009 influenza A (H1N1) zagen we dan ook een hogere bereidheid tot vaccineren dan je zou verwachten op basis van de gevonden positieve intentie (39%) ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap in het algemeen: 63% van de zwangere vrouwen rapporteerde minimaal 1 keer te zijn gevaccineerd. In de predictieanalyse had de stelling 'Door me te vaccineren verwachtte ik dat ik daarmee mijn kind na de geboorte ook bescherm' de grootste voorspellende waarde voor deze vaccinatiegraad. Daarnaast kwamen ook hier het advies van de overheid en angst voor mogelijke schadelijke gevolgen van het vaccin voor het ongeboren kind als belangrijkste bepalende factoren naar voren.

In dit onderzoek bleek advies van de overheid de belangrijkste bepalende factor van de intentie ten aanzien van vaccinatie tijdens de zwangerschap. Het advies van de overheid tot vaccinatie van zwangere vrouwen tijdens de influenza pandemie, heeft geleid tot een vaccinatiegraad van ruim 60%. De uitdaging voor de overheid is om aan zowel zwangere vrouwen als betrokken gezondheidsmedewerkers, zoals de verloskundige en de huisarts, voldoende en duidelijke informatie te geven over de aard van een ziekte en de voordelen en veiligheid van vaccinatie tijdens de zwangerschap.

Dit artikel is een bewerking van Vaccine, 30, van Lier A, Steens A, Ferreira J, van der Maas NAT, de Melker HE, Acceptance of vaccination during pregnancy: Experience with 2009 influenza A (H1N1) in the Netherlands, 2892-2899, Copyright(2012), met toestemming van Elsevier.

## Auteurs

A. van Lier, A. Steens, J.A. Ferreira, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

A. van Lier | [Alies.van.Lier@rivm.nl](mailto:Alies.van.Lier@rivm.nl)

## Literatuur

- 1 General recommendations on immunization - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011;60(2):1-64.
- 2 Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/16.
- 3 van Lier A, Steens A, Ferreira JA, van der Maas NA, de Melker HE. Acceptance of vaccination during pregnancy: Experience with 2009 influenza A (H1N1) in the Netherlands. Vaccine 2012;30(18):2892-9.

# Vaccinaties voor risicogroepen

## Q-koortsvaccinatie van hoogrisicopatiënten

M. Bults, D.J.M.A. Beaujean, C. J. Wijkmans, A. Timen, J.H. Richardus, H.A.C.M. Voeten.

In 2010 ontving de minister van Volksgezondheid het advies van de Gezondheidsraad (GR) om hoogrisicogroepen vaccinatie tegen Q-koorts aan te bieden. (1) Het enige beschikbare humane vaccin tegen Q-koorts, genaamd Q-VAX, was ontwikkeld in Australië. Ondanks het feit dat Q-VAX niet geregistreerd was voor gebruik in Nederland, wogen volgens de GR de voordelen op tegen eventuele nadelen, voornamelijk voor patiënten met specifieke hart- en vaataandoeningen wonend in hoogrisicogebieden in Noord-Brabant en Zuid-Limburg. De Minister van Volksgezondheid nam dit advies van de GR over. Dit artikel beschrijft een onderzoek dat is uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de besluitvorming over vaccinatie door deze hoogrisicopatiënten en de factoren die de besluitvorming beïnvloeden

De uitvoering van de vaccinaties werd gecoördineerd door het RIVM in samenwerking met de GGD Hart voor Brabant en het onderzoeks- en vaccinatiecentrum Vaxinostics. Mensen die gebruik wilden maken van het aanbod en tot de risicogroep behoorden, konden contact opnemen met hun huisarts. De huisarts kon hen dan aanmelden bij Vaxinostics.

Het vaccin werd aangeboden aan patiënten:

- die een ontsteking van het hart (endocarditis) hebben gehad;
- die een nieuwe hartklep (hartklepprothese) hebben gekregen;
- die een aangeboren hartafwijking hebben;
- die een hartklepprobleem (aortaklep of mitralisklep) hebben;
- die een verwijding of uitstulping (aneurysma) van de levensslagader (aorta) hebben;
- waarbij een deel van de levensslagader (aorta) is vervangen door een kunststof gedeelte (prothese).

De GR beval vaccinatie niet aan voor gezonde mensen of voor mensen met andere dan de hierboven genoemde aandoeningen. Ook zij die al eerder met de Q-koortsbacterie in aanraking waren geweest, kwamen niet voor vaccinatie in aanmerking. Van januari tot en met april 2011 werden 1366 patiënten gevaccineerd bij de GGD Hart voor Brabant.

## Resultaten

Van de 500 patiënten die werden benaderd, namen er 413 deel aan de exitinterviews (respons 83%). Van de respondenten was 61% man. De meerderheid (70%) was ouder dan 60 jaar; 24% was tussen de 41 en 60 jaar en 6% was 40 jaar of jonger; 49% was laag opgeleid; 23% was middelhoog en 29% was hoog opgeleid; 29% van de respondenten had een fulltime of parttime baan.

## Verhoogd risico

De meest genoemde redenen voor acceptatie van de Q-koortsvaccinatie was: 'verhoogd risico op (chronische) Q-koorts' (69%); 'mijn huisarts heeft gezegd dat ik er goed aan doe' (34%) en 'Q-koorts kan ernstig zijn' (14%) (Figuur 1). Andere redenen waren: 'mijn specialist heeft gezegd dat ik er goed aan doe' (7%); 'ik ben erg vatbaar voor infecties' (6%); 'ik woon in een met Q-koorts besmet gebied / in een gebied met veel schapen en geiten' (6%) en 'als ik het niet doe, krijg ik later misschien spijt' (4%).

## Ernst van de ziekte

86% Van de respondenten was het (helemaal) eens met de stellingen 'Q-koorts is een ernstige ziekte', en 'Q-koorts is zeer schadelijk voor mijn gezondheid'; 19% gaf aan regelmatig over Q-koorts te denken. Na vaccinatie gaf 6% aan zich vatbaar te voelen om het komende jaar Q-koorts te krijgen en 9% gaf aan hierover bezorgd te zijn. Vrouwen rapporteerden vaker gevoelens van bezorgdheid dan mannen ( $p = 0,04$ ).

## Twijfel

Een derde van de respondenten twijfelde aan de Q-koortsvaccinatie. Vrouwelijke respondenten ( $p < 0,001$ ), respondenten van 60 jaar of jonger ( $p = 0,007$ ) en respondenten met een baan ( $p = 0,02$ ) rapporteerden vaker gevoelens van twijfel over het vaccinatiebesluit. De twijfels hadden voornamelijk betrekking op 'angst voor ernstige bijwerkingen (op de langere termijn)' (20%; 26/130); 'angst voor milde bijwerkingen' (19%; 25/130); 'praktische barrières' (19%; 24/130) en 'vaccinatie is onvoldoende getest' (10%; 13/130).



**Figuur 1** Redenen voor acceptatie Q-koortsvaccinatie.

## Informatie en advies

Tweederde van de respondenten (68%) was door de huisarts op de hoogte gebracht dat zij voor vaccinatie in aanmerking kwamen. Respondenten ouder dan 60 jaar ( $p = 0,01$ ); lager opgeleiden ( $p < 0,001$ ) en degenen zonder baan ( $p = 0,004$ ) waren vaker door de huisarts geïnformeerd. 16% Van de respondenten werd geïnformeerd via de lokale/regionale krant. Hoger opgeleide respondenten ( $p = 0,002$ ) en respondenten met een baan ( $p = 0,04$ ) gaven aan vaker door de lokale/regionale krant geïnformeerd te zijn. Van de overige respondenten gaf 8% aan via de radio en/of televisie op de hoogte te zijn gebracht en 6% werd via de specialist geïnformeerd. De meerderheid (79%) was tevreden over de wijze waarop ze op de hoogte waren gebracht. Lager opgeleide respondenten ( $p = 0,002$ ) en respondenten zonder baan ( $p = 0,03$ ) waren vaker tevreden. Van de respondenten gaf 40% aan (heel) veel informatie te hebben ontvangen over de Q-koortsvaccinatie. De meesten vonden de informatie begrijpelijk (87%) en betrouwbaar (90%). 52% Van de respondenten vroeg advies aan de sociale omgeving over de Q-koorts- vaccinatie; hiervan gaf 67% aan dat het advies van invloed was op het vaccinatiebesluit. De meest genoemde bron van informatie was de huisarts (60%; 128/215), familie (32%; 68/215), specialist (13%; 28/215), en vrienden (13%; 27/215). 30% Van de respondenten heeft actief naar informatie gezocht over de Q-koortsvaccinatie. Respondenten van 60 jaar of jonger ( $p = 0,006$ ); hoger opgeleiden ( $p = 0,001$ ) en degene met een baan ( $p = 0,001$ ) zochten vaker naar informatie.

## Andere preventieve maatregelen

Van de respondenten nam 22% andere preventieve maatregelen naast vaccinatie. Voor 74% (65/88) betekende dit dat zij contact vermeden met geiten en schapen; 36% (32/88) stelde een bezoek aan een met Q-koorts geïnfecteerd gebied uit of zag er helemaal van af; 13% (11/88) vroeg de huisarts om advies en 11% (10/88) nam andere preventieve maatregelen. Hoger opgeleide respondenten namen vaker preventieve maatregelen dan lagere opgeleide respondenten ( $p = 0,007$ ).

## Handelen van de overheid

Respondenten werd gevraagd naar hun gevoelens ten aanzien van overheidshandelen bij de bestrijding van Q-koorts in Nederland. 49% Rapporteerde overwegend negatieve en 44% overwegend positieve gevoelens. Hoger opgeleide respondenten rapporteerden vaker negatieve gevoelens ( $p = 0,004$ ). De meest gerapporteerde negatieve gevoelens waren nalatigheid (55%; 101/184); teleurstelling (18%; 33/184) en irritatie (16%; 30/184). Van de respondenten die positieve gevoelens rapporteerden werden gevoelens van vertrouwen (47%; 78/166) en tevredenheid (38%; 63/166) het meest gerapporteerd.

## Aanbevelingen voor de praktijk

Op basis van dit onderzoek kunnen een aantal aanbevelingen worden opgesteld voor de risicocommunicatie bij toekomstige uitbraken van infectieziekten:

1. Vaccinatiebesluitvorming is niet eenduidig binnen de doelgroep voor vaccinatie, als gevolg van sociaaldemografische

verschillen. Meer inzicht in deze verschillen is van belang om informatie-op-maat te maken;

2. Bij toekomstige uitbraken van infectieziekten is het belangrijk het publiek te informeren over de ernst van en vatbaarheid voor de ziekte, maar ook in te gaan op de voordelen en eventuele risico's van de vaccinatie;
3. De huisarts speelt een belangrijke rol in de vaccinatiebesluitvorming van met name oudere patiënten. Het is daarom van belang dat huisartsen gestimuleerd worden om patiënten te informeren en te ondersteunen bij de vaccinatiebesluitvorming.

Dit is een samenvatting van het artikel *Why did patients with cardiovascular disease in the Netherlands accept Q fever vaccination?* *Vaccine* 2012; 30:3369-3375.

## Auteurs

M. Bults<sup>1</sup>, D.J.M.A. Beaujean<sup>2</sup>, C.J. Wijkmans<sup>3</sup>, A. Timen<sup>2</sup>, J.H. Richardus<sup>1</sup>, H.A.C.M. Voeten<sup>1</sup>

1. GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam
2. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
3. GGD Hart voor Brabant, Nijmegen

Correspondentie

D.J.M.A. Beaujean | [desiree.beaujean@rivm.nl](mailto:desiree.beaujean@rivm.nl)

## Literatuur

Gezondheidsraad. Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts; eerste advies. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/08

# Vaccinaties voor risicogroepen

## Hepatitis A-infectie: een risico voor Nederland?

L. Verhoef, M. Koopmans.

Hepatitis A is in Nederland vooral een reisgerelateerde ziekte. Een recent cluster van infecties door semigedroogde tomaten laat echter zien dat we alert moeten zijn op onverwachte infectiebronnen. Uit de Pienterstudie blijkt dat de leeftijd van de bevattelijke populatie toeneemt en daarmee de potentiële ernst van een infectie. Op dit moment is vaccinatie van ouderen nog niet kosteneffectief maar het is aan te bevelen de immuniteit tegen hepatitis A te blijven monitoren.

Hoewel een hepatitis A-infectie op jonge leeftijd vaak ongemerkt voorbij gaat, kan een infectie op latere leeftijd een ernstig verloop hebben. Personen die een infectie hebben doorgemaakt zijn levenslang immuun. Met de verbeterde hygiëne sinds de Tweede Wereldoorlog is het risico op een hepatitis A-infectie in Nederland drastisch verminderd, maar de leeftijd waarop mensen voor het eerst in aanraking komen met dit virus verhoogd. Daardoor is de kans op ernstiger verloop van deze inmiddels zeldzame infectieziekte toegenomen. Met de vervanging medio jaren '90 van immunoglobulinen als postexpositieprofylaxe door een langwerkend vaccin tegen hepatitis A-infectie, kan preventie nu ook zeer effectief zijn. Met de verbeterde hygiëne lijkt het gevaar voor het oplopen van een hepatitis A-infectie in Nederland geweken. Hepatitis A is voor de Nederlandse bevolking vooral een reisgerelateerde ziekte geworden, die goed voorkomen kan worden met vaccinatie. Toch is er naast deze ontwikkelingen ook een onvoorziene kant. Door de toenemende globalisering reizen niet alleen mensen, maar ook ons voedsel de hele wereld over. Hepatitis A kan in beide gevallen als ongeziene gast meereizen en zich binnen Nederland verspreiden, waardoor het denkbaar is dat hepatitis A een risico kan worden en ernstigere infecties op latere leeftijd kan veroorzaken. Recent werd dat geïllustreerd door hepatitis A in semigedroogde tomaten met enkele zeer ernstige ziektegevallen, gekenmerkt door fulminant verlopend leverfalen.<sup>(1, 2)</sup> Dit voorbeeld laat zien dat we voorbereid moeten blijven op risico's vanuit meerdere introductiebronnen. Een grondige analyse van de 2 Pienterstudies in 1995-96<sup>(3)</sup> en 2006-07<sup>(4)</sup> geeft op populatieniveau een beeld van de veranderende bevattelijkheid voor hepatitis A-infectie na blootstelling aan hepatitis A-virus. In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van het veranderende risicoprofiel.

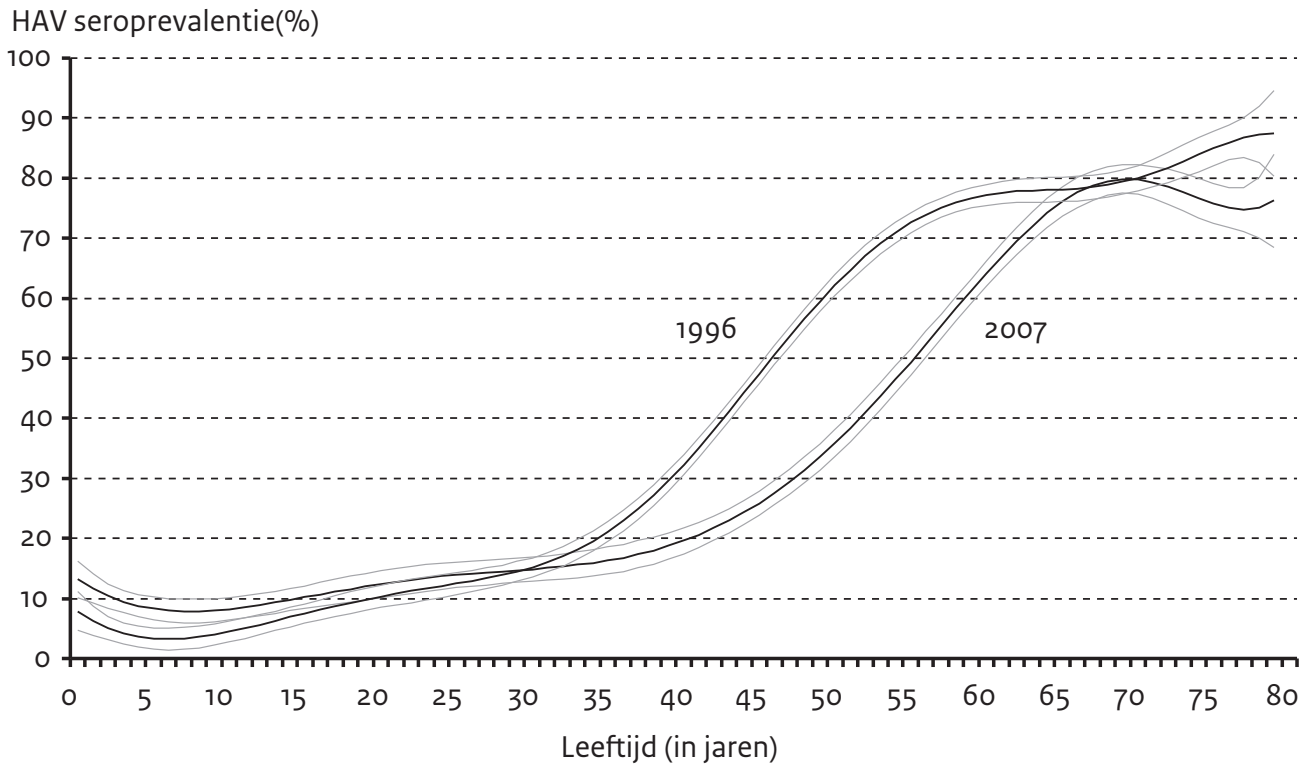
### De Pienterstudie in het kort

In 1995-96 en 2006-07 zijn 2 serosurveillancestudies uitgevoerd in Nederland: Pienter 1<sup>(5)</sup> en Pienter 2<sup>(6)</sup>. Per studie werden 40 gemeenten geselecteerd (8 gemeenten in 5 geografische regio's).

Per gemeente werd een aselechte steekproef geselecteerd, die gestratificeerd werd voor leeftijd. Daarnaast was voor iedere geselecteerde persoon het geslacht, de woonplaats, het geboorteland van de persoon zelf en de ouders beschikbaar binnen het persoonsregister. Van de immigrantengroep werd een extra grote groep geselecteerd uit 12 gemeenten. Deelnemers werd gevraagd een serummonster te geven, een vragenlijst in te vullen en hun vaccinatieboekje mee te nemen. De vragenlijst ging over demografische gegevens, vaccinatiegeschiedenis, perceptie van hun gezondheid en ziekte, activiteiten mogelijk gerelateerd aan infectieziekten (reizen, beroep, voedingsgewoonten, tuinieren, huisdieren). In Pienter 1 waren 7191 sera en vragenlijsten beschikbaar, in Pienter 2 6038. In deze sera werden de hepatitis A-antistoffen aangetoond met behulp van de HAVAB 2.0 test (AxSYM, Abbott, USA), en het percentage werd met behulp van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek teruggewogen naar de Nederlandse bevolking. Vervolgens werd via logistische regressie geanalyseerd welke items van de vragenlijst onafhankelijk geassocieerd waren met natuurlijke blootstelling in het verleden aan hepatitis A.

### Veranderingen in seroprevalentie in Nederland

In 1995-96 werd een gewogen seroprevalentie waargenomen van 33,9% (31,8-36,0), en deze was in 2006-07 significant toegenomen naar 39,3% (37,0-41,6). Deze stijging kan voor een deel worden toegeschreven aan de toegenomen vaccinatiestatus: in 1995-96 was 0,8% gevaccineerd, terwijl dit in 2006-07 12,6% was. Hierbij gaat het relatief vaak om jongvolwassenen (25-35 jaar).<sup>(7)</sup> De opzet van de studie liet niet toe hiervoor gewogen seroprevalenties te berekenen, waardoor deze percentages niet direct vergelijkbaar zijn. Wanneer men kijkt naar de niet-gevaccineerde groep, dan is de gewogen seroprevalentie onveranderd gebleven met iets meer dan 30%, met een sterk leeftijdseffect van 4% seroprevalentie bij 1-jarigen tot 70% seroprevalentie bij 79-jari-



**Figuur 1** Gewogen prevalentie van hepatitis A antistoffen in de niet-gevaccineerde Nederlandse bevolking, zoals gemeten in 2 landelijke steekproeven in 1996 (n=7289, waarbij 59 gevaccineerden geexcludeerd) en 2007 (n=5442, waarbij 786 gevaccineerden geexcludeerd), weergegeven in leeftijd in jaren met 90% betrouwbaarheidsintervallen. (Bron *Epidem. Infect.* 2011 Aug;139(8):1172-80).

gen. In alle leeftijdsgroepen was de seroprevalentie bij mensen van niet-Westerse origine hoger dan bij mensen van Westerse origine.

Ook is bij de groep niet-gevaccineerden, een sterk cohorteffect te zien: personen die ná de Tweede Wereldoorlog geboren zijn en bevattelijk waren voor hepatitis A-infectie in 1995-96, zijn dit nog steeds in 2006-07. (Zie figuur 1) Hoewel het hier uiteraard niet om exact dezelfde personen gaat, geldt het in beide studies wel voor een representatieve steekproef van deze leeftijdsgroep. De leeftijd van de bevattelijke populatie neemt toe, en daarmee de potentiële ernst van een infectie. Als echter ook de trend van vaccineren doorzet zal ongeveer 30% van de leeftijdsgroep tussen 25 en 35 jaar gevaccineerd zijn, waarmee het risico op infectie van de toekomstige groep ouderen weer voor een deel wordt beperkt.

## Risicoprofiel

Het risicoprofiel voor blootstelling aan hepatitis A in het verleden is ongewijzigd, en betreft vooral ouderen, reizigers naar endemische gebieden en personen van allochtone afkomst. De ouderen zijn mogelijk tijdens hun jeugd al blootgesteld aan hepatitis A. De reizigers en met name Nederlanders van allochtone afkomst zijn targetgroepen voor vaccinatie. Wanneer men kijkt naar de gevaccineerde personen, dan valt op dat dit vooral mensen zijn die gereisd hebben naar endemische gebieden, waarbij vrouwen vaker zijn gevaccineerd dan mannen. Daarbij is te zien dat Nederlandse kinderen van Turkse of Marokkaanse afkomst iets vaker zijn gevaccineerd dan Nederlandse kinderen die niet van allochtone afkomst zijn, wat een reflectie kan zijn van lokale

vaccinatieprogramma's voor kinderen van Turkse of Marokkaanse afkomst.

## Conclusie

Het risico op een infectie met hepatitis A lijkt zich voorsnog te beperken tot mensen die reizen naar en/of afkomstig zijn uit endemische gebieden. Toch geeft het cohorteffect zoals waargenomen in Nederland te denken over mogelijk veranderend risico op hepatitis A-infectie binnen Nederland, zeker wanneer dit samen met de toenemende globalisering bekeken wordt. Door dit effect neemt het aantal volwassenen met immuniteit tegen hepatitis A af, en daarmee neemt de mogelijke ernst van eventuele infecties toe. Anderzijds kunnen infecties steeds vaker uit onverwachte hoek komen, doordat ze niet alleen via reizigers maar ook voedsel in Nederland kunnen worden geïmporteerd. De bestaande voedselbewakingsprogramma's zijn niet specifiek gericht op het voorkomen van virusinfecties.

## Verder onderzoek

Omdat er een goed werkend en veilig vaccin op de markt is, en gerichte vaccinatieprogramma's effectief blijken, is het zinvol te onderzoeken of gerichte vaccinatie op ouderen van de naoorlogse populatie kosteneffectief is. Dit onderzoek is recent uitgevoerd (7), waarbij geconcludeerd wordt dat deze actie op dit moment nog niet kosteneffectief is omdat ziekte bij ouderen nu nog beperkt voorkomt en daardoor het behaalde voordeel nog beperkt is. De verwachting is dat deze situatie door de tijd heen kan veranderen

en om die reden wordt monitoring van hepatitis A-immuniteit aanbevolen.

Deze bijdrage is gebaseerd op de publicatie van Verhoef L, Boot HJ, Koopmans M, Mollema L, Van Der Klis F, Reimerink J, et al. Changing risk profile of hepatitis A in The Netherlands: a comparison of seroprevalence in 1995-1996 and 2006-2007. *Epidemiol Infect.* 2011 Aug;139(8):1172-80.

## Auteurs

L. Verhoef, M. Koopmans, Centrum Infectieziektebestrijding RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

L. Verhoef | linda.verhoef@rivm.nl

## Literatuur

1. Petrignani M, Harms M, Verhoef L, van Hunen R, Swaan C, van Steenberghe J, et al. Update: a food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010. *Euro Surveill.* 2010 May 20;15(20):pii: 19572.
2. Fournet N, Baas D, van Pelt W, Swaan C, Ober H, Isken L, et al. Another possible food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands indicated by two closely related molecular sequences, July to October 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(6).
3. Termorshuizen F, Dorigo-Zetsma JW, de Melker HE, van den Hof S, Conyn-Van Spaendonck MA. The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in The Netherlands: a population-based survey. *Epidemiology and Infection.* 2000 Jun;124(3):459-66.
4. Verhoef L, Boot HJ, Koopmans M, Mollema L, Van Der Klis F, Reimerink J, et al. Changing risk profile of hepatitis A in The Netherlands: a comparison of seroprevalence in 1995-1996 and 2006-2007. *Epidemiol Infect.* 2011 Aug;139(8):1172-80.
5. De Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach. *Epidemiology and Infection.* 1998 Dec;121(3):637-43.
6. van der Klis FR, Mollema L, Berbers GA, de Melker HE, Coutinho RA. Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Netherlands Journal of Medicine.* 2009 Jul-Aug;67(7):301-8.
7. Suijkerbuijk AW, Lugner AK, de Melker H, van Pelt W, Wallinga J, Verhoef L, et al. Assessing potential universal and targeted hepatitis A vaccination in the Netherlands. *Vaccine.* 2012; accepted.

# Vaccinaties voor risicogroepen

## Griepvaccinatie voor zorgpersoneel: het blijft zoeken naar de juiste weg

A.D.J. van der Geest-Blankert

Sinds de Gezondheidsraad (GR) enkele jaren geleden heeft geadviseerd om zorgpersoneel te vaccineren tegen de griep, proberen veel instellingen hun personeel te motiveren hiervoor. (1) Dit blijkt in de praktijk niet mee te vallen. Binnen het UMC St. Radboud leek een intensieve vaccinatiecampagne succesvol. (2). De laatste 2 jaar is daar helaas weer een flinke daling te zien. Het blijft zoeken naar de juiste manier om medewerkers te overtuigen van nut en noodzaak van de griepprik

In 2007 heeft de GR geadviseerd de doelgroep voor griepvaccinatie uit te breiden met gezondheidszorgpersoneel. Er zijn twee belangrijke redenen voor vaccinatie van deze doelgroep. Allereerst kunnen medewerkers het influenzavirus overdragen op kwetsbare patiënten, die vervolgens risico lopen op complicaties en kunnen overlijden aan de gevolgen van de griep. Daarnaast is continuïteit van zorg van belang, namelijk dat er voldoende handen aan het bed zijn als de zorgvraag groot als de griep heerst. Hoe meer medewerkers er gevaccineerd zijn, hoe minder uitval door griep ten tijde van een epidemie.

Uit literatuur blijkt dat het verhogen van de vaccinatiegraad onder gezondheidszorgpersoneel geen eenvoudige zaak is. (3) Elementen die negatief bijdragen aan de acceptatie zijn: onbekendheid met de risico's van griep, onbekendheid met de rol die werknemers kunnen spelen in de overdracht van het virus, en gebrek aan vertrouwen in veiligheid en effectiviteit van het vaccin. Maar ook vooroordelen spelen een rol, zoals: 'ik ben gezond dus ik hoef geen prik', 'van de griepprik wordt je afweer lui', en 'van de griepprik word je ziek'.

### Campagne UMC St. Radboud

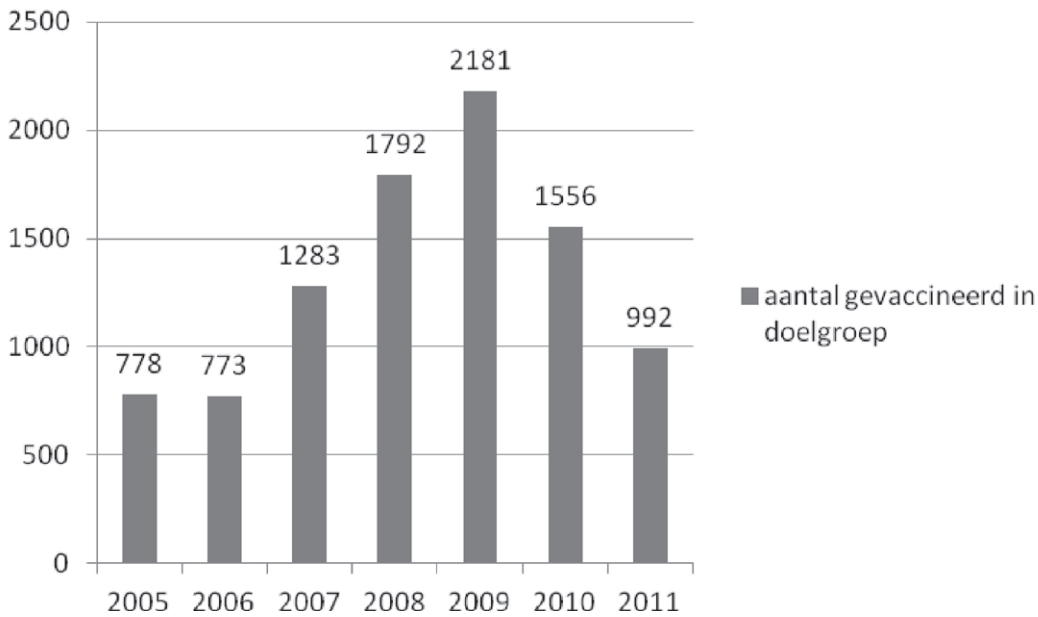
Uit oogpunt van patiëntveiligheid en in reactie op het advies van de GR heeft de Raad van Bestuur in 2007 besloten om naast het aanbieden van het vaccin ook een gerichte campagne op te zetten. De campagne richtte zich op de negatieve overtuigingen, waarbij de Raad van Bestuur zich expliciet uitsprak over het belang van de griepprik en leidinggevenden opriep om een actieve rol te vervullen in het motiveren van personeel. Hierbij werden medewerkers aangesproken op hun professionele verantwoordelijkheid. Ter ondersteuning was er een uitgebreide communicatiecampagne met folders, posters en informatieve artikelen in het personeelsblad en op intranet. Verder waren er voldoende tijden en locaties waarop men de griepprik kon halen, en ging er een mobiele prikpost langs de afdelingen.

### Resultaten

Deze aanpak heeft in het UMC St. Radboud geleid tot een jaarlijkse stijging in de vaccinatiegraad (tot 60% in 2009). (2) Hiermee leek de hoop en verwachting bevestigd dat de griepprik steeds vanzelfsprekender zou worden, en dat medewerkers vanuit hun professionele verantwoordelijkheid, steeds meer overtuigd zouden raken van het nut van de griepprik.

Helaas bleek dit toch niet het geval. In 2010 daalde de vaccinatiegraad naar 44%. Als reden werd de ophef over de Mexicaanse griep aangevoerd in het jaar ervoor. Dreigende voorspellingen kwamen toen niet uit en er was discussie over veiligheid en effectiviteit van het vaccin. Medewerkers begonnen zich ook te storen aan uitspraken in voorlichtingsmateriaal zoals 'we doen een beroep op uw professionele verantwoordelijkheid' of 'patiënten rekenen op u'. Ook de Raad van Bestuur begon zich terug te trekken en gaf aan de campagne wel te ondersteunen, maar dat het aan de professionals zelf was om te zorgen voor een hoge vaccinatiegraad.

In 2011 is de campagne hierop bijgesteld. Niet langer werd een uitgesproken beroep gedaan op ieders verantwoordelijkheidsbesef. In plaats daarvan werd slechts aangekondigd dat het weer tijd was voor de griepprik. In dat jaar was er in Nederland ook veel negatieve publiciteit rond de griepvaccinaties. Het begon met een uitgebreide publicatie in het Geneesmiddelenbulletin over de vermeende onwerkzaamheid van de griepprik en werd gevolgd door negatieve aandacht in het journaal en in de TV-uitzending RADAR. Uiteindelijk kwam de vaccinatiegraad in 2011 uit op 28%, zelfs nog lager dan in 2007.



**Figuur 1** Aantal tegen de seizoensgriep gevaccineerde medewerkers uit de doelgroep UMC Radboud, 2004-2011

## Hoe verder?

In een recent Cochrane review is onvoldoende aanwijzing gevonden voor het vaccineren van zorgpersoneel. (4) Bij deze conclusies zijn wel de nodige kanttekeningen te plaatsen. Ook de onderzoekers zelf adviseerden verder onderzoek om het effect van vaccinatie van zorgmedewerkers op de veiligheid van patiënten in verschillende settings te evalueren. Eén Cochrane review die het staande vaccinatiebeleid niet onderbouwt, is nog geen reden om het beleid helemaal om te gooien. Hiermee zullen we het voorlopig moeten doen.

De ziekenhuisinfectiecommissie heeft de Raad van Bestuur geadviseerd om, ondanks de daling van het vaccinatiepercentage, door te gaan met de jaarlijks griepvaccinatie, en zich hierbij de baseren op nationale en internationale adviesorganen zoals de GR, de Werkgroep Infectiepreventie (WIP), het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), de Centers for Disease Control and Prevention CDC, en de World Health Organization (WHO). Het advies was tevens om goed scorende afdelingen expliciet te belonen en in gesprek te gaan met slecht scorende afdelingen.

Evaluatie onder verantwoordelijke afdelingshoofden liet het volgende zien: 74% gaf aan dat er een dringender beroep gedaan moet worden op ieders professionele verantwoordelijkheid en 52% vond dat de Raad van Bestuur duidelijker zijn visie zou moeten uitspreken.

De projectleiding van de griepvaccinatiecampagne ligt bij de Arbo- en milieudienst, evenals de praktische uitvoering van de vaccinaties. Het is belangrijk om tijdig te komen met een campagneplan met als doel het maximaal mogelijke effect te bereiken. Hiervoor zal afstemming plaats vinden tussen de Raad van Bestuur, de ziekenhuisinfectiecommissie en de Arbo- en milieudienst.

Het is niet eenvoudig om zorgpersoneel te motiveren voor de griepvaccinatie. Het blijft dan ook zoeken naar de juiste weg.

## Auteur:

A.D.J. van der Geest-Blankert, bedrijfsarts en projectleider van de griepvaccinatiecampagne UMC St. Radboud.

## Correspondentie:

A.D.J. van der Geest-Blankert | a.vandergeest@amd.ru.nl

## Literatuur

1. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Publicatienr 2007/09. Den Haag: Gezondheidsraad. 2007.
2. Van der Geest A. Succesvolle campagne voor griepvaccinatie in het UMC St. Radboud. Tijdschrift voor bedrijfs- en verzekeringsgeneeskunde 2009; 17(2): 76-78
3. Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza vaccination of health care workers: a literature review of attitudes and beliefs. Infection 2006; 34(3): 142-147.
4. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. Cochrane Database of Syst Rev 2010.

# Vaccinaties voor risicogroepen

## Vaccinatie van werknemers altijd aanbieden?!

H.P.J. Stinis

De Arbowet schrijft voor dat iedere werknemer die een gerede kans heeft tijdens het werk een infectieziekte op te lopen welke met vaccinatie voorkomen kan worden, op kosten van de werkgever vaccinatie aangeboden moet krijgen. In de praktijk blijkt dat het begrip preventie in de Arbowet nogal eens verkeerd begrepen wordt. Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) heeft op zijn kennisportaal KIZA.nl een overzicht van risico's op infectieziekten in beroepssituaties geplaatst om de besluitvorming in goede banen te leiden: de VIZIA-kaart. (Vaccinatie InfectieZiekten In de Arbeid) Hiermee kan iedereen zelf nagaan welke werknemer voor welke vaccinatie in aanmerking komt. In dit artikel wordt toegelicht hoe de kaart tot stand gekomen is

### Inleiding

Infecties komen overal voor, ook in werksituaties. De aard van het werk, de frequentie en intensiteit van de blootstelling, leiden regelmatig tot een verhoogd risico op infecties tijdens de arbeid. Dan geldt de Arbowet die als uitgangspunt de *preventiebenadering* heeft, hetgeen betekent dat men alle mogelijke maatregelen moet nemen tenzij dat redelijkerwijs niet kan. Dit in tegenstelling tot de regelgeving in de Volksgezondheid, waarbij de *risicobenadering* opgeldt doet: men stelt een op bepaalde (economisch, financieel, maatschappelijk, technisch, medisch, sociaal, cultureel, etc.) gronden geaccepteerd (maximum) risiconiveau vast en richt daar alle inspanningen en maatregelen op. Hoewel vrijwel iedere werknemer ook deel uitmaakt van de Nederlandse bevolking is er dus in de praktijk een verschil in stringentie van de preventieve aanpak tussen werknemers en niet-werknemers. In de praktijk blijkt het voor infectieziektedeskundigen op het gebied van de volksgezondheid niet gemakkelijk met die verschillen om te gaan. (1) Zij moeten immers een dubbele boodschap brengen. Op het eerste gezicht lijkt dat discriminerend. Echter een werkgever heeft als rechtspersoon nu eenmaal een veel directere juridische en praktische verantwoordelijkheid voor de gezondheid van zijn werknemers, dan de overheid dat heeft naar de bevolking. De werkgever kan dat ook concreter en effectiever in de werksituatie regelen. Op het kennisportaal van het NCvB ([www.kiza.nl](http://www.kiza.nl)) staat als hulpmiddel de VIZIA-kaart waarvan in dit artikel de achtergronden aan de orde zullen komen

### Relevante regelgeving

Er zijn 4 soorten wetgeving van belang: De Arbowet (zie kader-tekst), het Arbobesluit, Europese wetgeving (bijlage VII) (2) en het Burgerlijk Wetboek. Deze houden samengevat het volgende in: De Arbowet stelt dat niemand gezondheidsschade mag oplopen in en door het werk voor zover dat te voorkomen is. Daarbij moet

men rekening houden met verhoogd risico voor werknemers. Het Arbobesluit Toxische Stoffen en Biologische Agentia (3), dat overigens bijna één op één uit de Europese regelgeving is overgenomen, beschrijft dat de werkgever naast het toepassen van de arbeidshygiënische strategie, altijd vaccinatie moet aanbieden tegen ziekten waar tegen vaccinatie bestaat en waaraan de werknemer wordt en kan worden blootgesteld. Daarbij wordt verwezen naar de bijlage VII van het Europese besluit (4), waarin staat dat de vaccinatie gratis moet zijn en dat de werknemer op de hoogte moet worden gesteld van de voor- en nadelen van de vaccinatie. Overtreding van voorgaande regelgeving kan leiden tot bestuurlijke boetes voor het niet uitvoeren van genoemde verplichtingen. Is er gezondheidsschade ontstaan dan zal de werknemer via een civiele procedure (Burgerlijk Wetboek) een letselschadevergoeding van de werkgever moeten eisen. In de praktijk gebeurt dit begrijpelijkerwijs alleen als de wegen van werknemer en werkgever zich al gescheiden hebben omdat de werknemer ontslag heeft genomen, ontslagen is of bijvoorbeeld arbeidsongeschikt geworden is.

### Wie heeft recht op vaccinatie?

Dit lijkt een simpele vraag, omdat iedereen die enig gevaar loopt of kan lopen, recht heeft op vaccinatie. Dat gevaar moet meegenomen worden in de Risicoinventarisatie en evaluatie (RI&E) die iedere werkgever moet maken. Deze RI&E kan een model zijn dat is opgenomen in de arbocatalogus van de branche. Iedere branche kan tegenwoordig zelf bepalen aan welke normen op arbogebied men zich wil houden. De Inspectiedienst Sociale Zaken en werkgelegenheid (ISZW, voormalige Arbeidsinspectie) heeft deze slechts marginaal getoetst en vertrouwt inhoudelijk op de professionele adviseurs van de branche. Deze catalogi zijn echter nog in ontwikkeling en afgezien van de gezondheidszorg, wordt er nog nergens over vaccinatie gerept. Grote bedrijven stellen vaak hun eigen RI&E op.

## VIZIA-kaart

Om aan het moeilijke probleem van het ontbreken van het onderwerp vaccinatie in de RI&E tegemoet te komen heeft het NCVB de VIZIA-kaart ontwikkeld. (5) Dit is een kaart met in de rijen de meest voorkomende risicosituaties (zie kader) en in de kolommen de vaccinaties.

Per risicosituatie wordt vermeld of een vaccin geadviseerd wordt, waarbij op een toelichting op het advies geklikt kan worden. (met de pointer op de i het hokje staan) Tevens wordt met een rood driehoekje aangegeven of men ook vanwege risicovormerschap een vaccinatie zou kunnen overwegen. De werkgever is immers tevens verantwoordelijk voor de risico's die derden (niet-werknemers) op het bedrijf lopen. Een patiënt of bezoeker mag er bijvoorbeeld vanuit gaan dat er in een ziekenhuis geen risico is op het oplopen van griep, of een andere infectieziekte.

Op dit moment is er ook een beroepenvaccinatiekaart in ontwikkeling. Daarbij wordt per beroep beschreven wat de voorkomende risicosituaties zijn en welke vaccinaties op basis daarvan worden geadviseerd. Beide hulpmiddelen blijven in ontwikkeling en kunnen bij veranderende inzichten snel worden aangepast. Belangrijk is dat men zich realiseert dat de specifieke lokale en individuele situatie altijd bepaalt wat men uiteindelijk toepast. Zo zal een rioolwerker werkzaam in de buurt van een internationaal vliegveld meer risico lopen op hepatitis A dan een rioolwerker op het platteland. Tenslotte mag men in arbeidsomstandigheden nooit alleen vertrouwen op hygiënische maatregelen als er een vaccinatiemogelijkheid voor handen is.

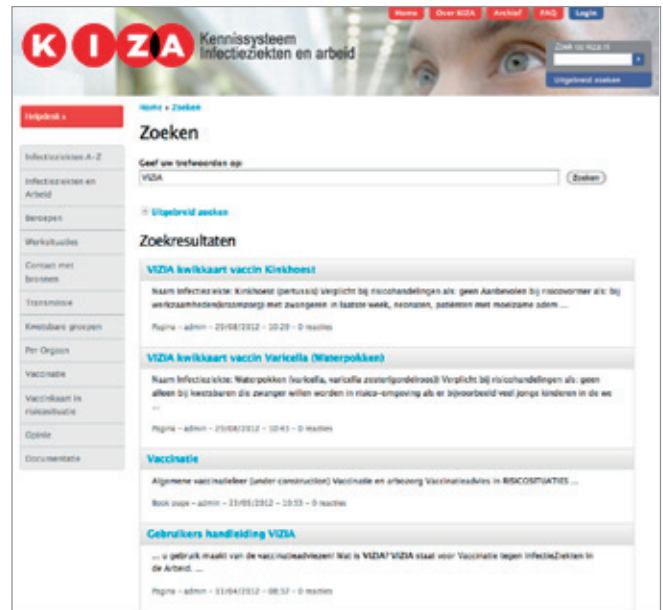
### Risicosituaties

- omgaan met publiek
- omgaan met risicovormers
- omgaan met zieke personen
- omgaan met dode personen
- omgaan met kinderen
- omgaan met dieren
- omgaan met afval
- omgaan met bloed
- bij ongevallen
- buitenwerk
- reizigers
- kwetsbare werknemers (zoals zwangeren, chronisch zieken etc).

## Drie praktijkvoorbeelden

### De zwangere kinderdagverblijfmedewerkster

In kinderdagverblijven komen frequent (uitbraken van) kinderziekten voor die voor de nog niet immune zwangere en/of haar kindje gevaarlijk kunnen zijn. Hoewel de meesten al door natuurlijke besmetting in het verleden immuun geworden zijn, geldt dat niet voor elke werkneemster. Men zal dus vóór aanvang van de werkzaamheden onderzoek moeten doen. Het gaat om waterpokken, mazelen en rode hond. Daarnaast is er een verhoogd risico op hepatitis A en soms ook op hepatitis B als het kinderen uit de bekende risicoregio's betreft. Vanzelfsprekend



hebben ook de overige nog niet immune mannelijke en vrouwelijke werknemers recht op deze vaccinaties.

### De dierenverzorger

Het risico op besmetting is afhankelijk van de diersoort en het gebruik van het dier. Een proefdier kan bijvoorbeeld moedwillig besmet zijn met hepatitis B. En er is bij bijna iedere dierenbeet een risico op tetanus. Deze vaccinatie zal dus altijd op orde moeten zijn. Per diersoort moet nauwgezet bekeken worden welke gevaren er zijn. Bij sommige geïmporteerde dieren zal zich mogelijk een kans op rabïes voordoen. Bij het advies over de vaccinatie tegen Q-koorts vond de Gezondheidsraad (GR) de vaccinatie van alle verhoogd kwetsbare bewoners noodzakelijk. Ten aanzien van degene die het hoogste risico op besmetting lopen, de werknemers (en bewoners) die met besmette dieren werken, adviseert zij hier nader onderzoek naar te verrichten.

### De reiziger naar het buitenland

Iedere zakelijke reiziger valt tijdens de gehele reisduur (24 uur per dag) onder de Arboret. Ziekten opgelopen tijdens een zakelijke reis worden beschouwd als beroepsziekte. Dat betekent dat lokale risico's door een arts in kaart moeten worden gebracht. En als die er niet is het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR), de reizigervaccinatiebureaus of de GGD. Daarbij zal men rekening moeten houden met de werkzaamheden die uitgevoerd zullen gaan worden. Japanse encefalitis krijgt men minder gauw in steden maar veel sneller op het platteland. Maar ook dichterbij huis zijn er onderschatte gevaren waartegen gevaccineerd kan worden zoals de Tekenencefalitis in Duitsland. Er zijn nog steeds veel risicogebieden waar hepatitis A en B endemisch zijn. Tenslotte moet men ook de bijna uitgeroeide polio of de hier zeldzaam geworden difterie niet vergeten bij de journalist of wetenschapper die een dergelijke regio bezoekt.

#### Artikel 3 lid 1 Arbowet:

De werkgever zorgt voor de veiligheid en de gezondheid van de werknemers inzake alle met de arbeid verbonden aspecten en voert daartoe een beleid dat is gericht op zo goed mogelijke arbeidsomstandigheden, waarbij hij, gelet op de stand van de wetenschap en professionele dienstverlening, het volgende in acht neemt:

- a. tenzij dit redelijkerwijs niet kan worden gevergd organiseert de werkgever de arbeid zodanig dat daarvan geen nadelige invloed uitgaat op de veiligheid en de gezondheid van de werknemer;
- b. tenzij dit redelijkerwijs niet kan worden gevergd worden de gevaren en risico's voor de veiligheid of de gezondheid van de werknemer zoveel mogelijk in eerste aanleg bij de bron daarvan voorkomen of beperkt; naar de mate waarin dergelijke gevaren en risico's niet bij de bron kunnen worden voorkomen of beperkt, worden daartoe andere doeltreffende maatregelen getroffen waarbij maatregelen gericht op collectieve bescherming voorrang hebben boven maatregelen gericht op individuele bescherming; slechts indien redelijkerwijs niet kan worden gevergd dat maatregelen worden getroffen die zijn gericht op individuele bescherming, worden doeltreffende en passende persoonlijke beschermingsmiddelen aan de werknemer ter beschikking gesteld;
- c. de inrichting van de arbeidsplaatsen, de werkmethode en de bij de arbeid gebruikte arbeidsmiddelen alsmede de arbeidsinhoud worden zoveel als redelijkerwijs kan worden gevergd aan de persoonlijke eigenschappen van werknemers aangepast;
- d. monotone en tempogebonden arbeid wordt, zoveel als redelijkerwijs kan worden gevergd, vermeden dan wel, indien dat niet mogelijk is, beperkt;
- e. doeltreffende maatregelen worden getroffen op het gebied van de eerste hulp bij ongevallen, de brandbestrijding en de evacuatie van werknemers en andere aanwezige personen, en doeltreffende verbindingen worden onderhouden met de desbetreffende externe hulpverleningsorganisaties;
- f. elke werknemer moet bij ernstig en onmiddellijk gevaar voor zijn eigen veiligheid of die van anderen, rekening houdend met zijn technische kennis en middelen, de nodige passende maatregelen kunnen nemen om de gevolgen van een dergelijk gevaar te voorkomen, waarbij artikel 29, eerste lid, derde zin, van overeenkomstige toepassing is.

## Conclusie

Het beslissingsalgoritme voor het vaccineren van een werknemer is simpel: is er enige kans op blootstelling, biedt de vaccinatie aan. Betrokkene heeft daarbij recht alle voor en nadelen te vernemen. Voor de arts infectieziekten geldt meestal: "Ach, die kleine kans op de miljoen".... maar voor de bedrijfsarts, de werkgever en werknemer: "Die ene uit de miljoen!" En beiden hebben gelijk van uit hun eigen optiek.

## Auteur :

H.P.J. Stinis, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB)  
Coronelinstituut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie

H.P.J. Stinis | [h.p.stinis@amc.uva.nl](mailto:h.p.stinis@amc.uva.nl)

## Literatuur

1. Dijkstra M. ea Beroepsinfectieziekten: paradigma's van GGD- en bedrijfsartsen. ARBO 09/2009 14-17
2. Zevende bijzondere richtlijn in de zin van artikel 16, lid 1, van Richtlijn 83/391/EEG
3. Arbobesluit, Afdeling 9. Biologische agentia. Hoofdstuk 4 Afdeling 9. Biologische agentia (1 jan 2011)
4. Bijlage artikel 14 lid 3 bijlage VII
5. Vaccinatie InfectieZiekten In de Arbeid ( VIZIA) is te vinden op <http://www.kiza.nl/content/risico-op-infectieziektenberoepssituaties-tabel-1>

# Vaccinaties voor risicogroepen

## Reizigersvaccinatie? Begrijpelijke voorlichting maakt het verschil

C. Rozendaal

GGD-professionals die reizigers adviseren hebben dagelijks met vaccineren te maken. Reizigers krijgen advies op het gebied van hun gezondheid en daarnaast krijgen zij vaccinaties aangeboden ter preventie van infectieziekten. Reizigers kiezen meer bewust voor vaccinatie(s) wanneer zij de aangeboden informatie en de gangbare manier van voorlichten goed begrijpen. Dit artikel beschrijft een onderzoek onder reizigers naar de effectiviteit en doelmatigheid van voorlichten in samenhang met vaccineren: een *evidence based practice* benadering.

Jaarlijks maken 1 tot 1,5 miljoen Nederlanders verre of minder verre reizen voor vakantie, werk, studie of familiebezoek. De doelgroep reizigers is zeer gevarieerd qua leeftijd, gezondheid, achtergrond, afkomst en kennisniveau. Het principe *informed consent* is een van de grondbeginselen bij vaccineren: om tot een goede keuze in beschermende vaccinaties te komen, is het belangrijk dat de voorlichting en informatie gedegen, duidelijk, begrijpelijk en vooral toepasbaar zijn.

Vaccinaties die verplicht zijn bij binnenkomst in een land of voor het verkrijgen van een visum roepen over het algemeen weinig vragen op. Anders ligt het wanneer vaccinaties aanbevolen worden. Dit vraagt om meer uitleg: waarom is het nodig dat reizigers zich laten vaccineren, wat is het voordeel van vaccineren, wat is het risico wanneer men het niet doet, welke kosten brengt vaccineren met zich mee? Een bijkomende factor is dat de reiziger tegenwoordig geen beeld meer heeft hoe een infectieziekte er uit ziet, en het belang van vaccineren daarom niet inziet of bagateliseert. Het is belangrijk om eerst te weten hoe een ziekte opgelopen wordt, wil men deze ziekte kunnen voorkomen.

Tijdens een consult krijgt de reiziger in korte tijd veel informatie te verwerken, ook al wordt de voorlichting beperkt tot de meest relevante preventieve en actuele gezondheidsonderwerpen. Hoe eenvoudiger, duidelijker en begrijpelijker de voorlichting is, hoe bewuster de reiziger eigen keuzes voor vaccinatie(s) maakt, en de noodzaak van aanpassing van reisgedrag inziet.

### Wat weet de reiziger van hepatitis A en B?

GGD Midden-Nederland deed een onderzoek bij een groep reizigers (n=116) naar hun huidige kennisniveau over hepatitis A en B. Hierbij werd gebruik gemaakt van open en gesloten vragen. De deelnemers waren cliënten die voor de eerste keer kwamen en cliënten die al eerder op een reizigersconsult waren geweest en de informatie al hadden gekregen. Wat weten deze beide groepen reizigers van hepatitis A en/of B? Weten zij wat hepatitis is, en hoe

beide infectieziekten worden opgelopen en te voorkomen zijn? Het resultaat wees uit dat zowel nieuwe reizigers, als de reizigers die voor herhaalvaccinatie(s) kwamen, niet of nauwelijks wisten wat hepatitis A en B is en hoe het opgelopen wordt (84%). Slechts 16% van de reizigers wist iets van de ziekten af. Informatie op het internet en in folders werd niet gelezen en/of onvoldoende begrepen.

### Hoe is voorlichting bij reizigersvaccinatie te verbeteren?

Naar aanleiding van deze uitkomst is een voorlichtingskaart gemaakt met foto's (figuur 1) die informatie geven over de risicofactoren van hepatitis A en B. Gedoseerde informatie is van belang omdat het een moeilijk onderwerp voor reizigers blijkt te zijn, eerst wordt over hepatitis A gesproken, daarna over hepatitis B. De informatie over vaccinatieseries wordt in een schematische afbeelding getoond zodat men kan zien waaruit deze bestaat, en met welke tussenpozen de vaccinaties gegeven worden. Het is belangrijk dat reizigers begrijpen dat een vaccinatieserie afgevoerd dient te worden, om de aangegeven bescherming te verkrijgen. Wie thuis de informatie nog eens wil nazien kan een flyer van de voorlichtingskaart meenemen. Visuele informatie komt *compliance* ten goede.

De effectiviteit van de kaart werd na een half jaar gemeten, dit is het tijdstip waarop reizigers voor herhaalvaccinaties terug komen. In een controlegroep werd onderzocht hoe het met de kennis over hepatitis A en/of B was gesteld. In de controlegroep (n=150) werd gezien dat van de reizigers die op de oude, mondelinge manier waren voorgelicht (n=63) slechts 33% kon herhalen wat de risicofactoren van hepatitis A en/of B zijn. In de controlegroep die met de kaart waren voorgelicht (n=87) wist 85% wat de risicofactoren zijn, een significante stijging in het kennisniveau. Het blijkt dus dat de informatie beter wordt onthouden met behulp van beeldmateriaal.



Figuur 1 Voorlichtingskaart.

## Conclusie

Reizigers die voorgelicht worden met behulp van de visuele voorlichtingskaart hebben een beter inzicht in hoe infectieziekten opgelopen worden en hoe ze te voorkomen zijn. Zij maken daardoor meer bewust een keuze voor beschermende vaccinaties en aanpassing van het reisgedrag. De voorlichtingskaart is inmiddels landelijk bij veel vaccinerende instanties in gebruik.

## Auteur

C. Rozendaal, afdeling Reizigersadviesing, GGD Midden-Nederland

## Correspondentie

C. Rozendaal | cmrozendaal@xsqall.nl

# Registratie infectieziekten

## Meldingen Wet publieke gezondheid

	Totaal week 25 -28	Totaal week 29 -32	Totaal week 33 - 36	Totaal t/m week 36 (2012)	Totaal t/m week 36 (2011)
<b>Groep A</b>					
Pokken	0	0	0	0	0
Polio	0	0	0	0	0
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)	0	0	0	0	0
Virale hemorrhagische koorts	0	0	0	0	0
<b>Groep B1</b>					
Difterie	0	0	0	0	0
Humane infectie met dierlijk influenzavirus	0	0	0	0	0
Pest	0	0	0	0	0
Rabiës	0	0	0	0	0
Tuberculose	69	76	56	618	735
<b>Groep B2</b>					
Buiktyfus	1	3	5	14	13
Cholera	0	2	0	3	2
Hepatitis A	6	6	18	57	67
Hepatitis B Acuut	15	5	8	107	147
Hepatitis B Chronisch	94	90	70	892	1272
Hepatitis C Acuut	6	4	6	51	56
Invasieve groep A-streptokokkeninfectie	8	9	11	140	183
Kinkhoest	1813	1343	1316	11467	3702
Mazelen	2	3	1	11	52
Paratyfus A	3	5	2	17	8
Paratyfus B	0	3	5	10	21
Paratyfus C	0	1	1	2	1
Rubella	0	0	1	2	3
STEC/enterohemorragische <i>E.coli</i> -infectie	89	93	109	603	391
Shigellose	36	60	117	427	363
Voedselinfectie	3	1	6	27	39
<b>Groep C</b>					
Antrax	0	0	0	0	0
Bof	32	40	11	378	517
Botulisme	0	2	0	2	0
Brucellose	0	0	0	0	1
Gele Koorts	0	0	0	0	0
Hantavirusinfectie	5	5	1	19	5
Invasieve <i>Haemophilus influenzae</i> type b-infectie	0	0	1	15	12
Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen)	4	2	2	30	42
Legionellose	38	33	26	191	261
Leptospirose	3	3	3	16	18
Listeriose	3	6	10	46	62
MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	0	0	0	1	10
Malaria	10	21	33	132	181
Meningokokkenziekte	5	5	4	72	76
Psittacose	3	7	3	34	71
Q-koorts	14	12	5	62	75
Tetanus	0	0	0	1	6
Trichinose	0	0	0	0	0
West-Nijlvirusinfectie	0	0	0	0	1
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - Klassiek	3	0	2	23	29
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - Variant	0	0	0	0	0

In de bovenstaande tabel zijn de meldingsplichtige infectieziekten ingedeeld zoals beschreven in de Wet publieke gezondheid. Deze meldingen zijn geaccordeerd door het RIVM en ingedeeld naar meldingsdatum. Contactpersoon: S.M. van der Plas, Cib, RIVM, tel: 030 - 274 31 80.

# Registratie infectieziekten

## Meldingen uit de virologische laboratoria

	Totaal week 25 - 28	Totaal week 29 - 32	Totaal week 33 - 36	Totaal t/m week 36 (2012)	Totaal t/m week 36 (2011)
Enterovirus	144	173	137	794	716
Adenovirus	58	57	56	691	832
Parechovirus	74	55	32	289	205
Rotavirus	33	21	14	1125	1389
Norovirus	118	83	107	1737	1905
Influenza A-virus	4	2	3	769	854
Nieuwe Influenza A-virus	0	0	0	0	483
Influenza B-virus	1	0	1	49	454
Influenza C-virus	0	0	0	0	0
Para-influenza	59	23	12	326	448
RS-virus	14	6	6	1292	1875
Rhinovirus	114	73	77	1081	1312
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>	43	33	52	593	485
hMPV	3	3	1	282	291
Coronavirus	8	4	3	200	245
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	3	3	1	16	34
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	5	1	3	42	30
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1733	1616	1784	14552	12868
<i>Chlamydia</i>	0	0	0	3	3
HIV 1	67	68	64	621	799
HIV 2	0	0	0	0	4
HTLV	1	1	0	3	2
Hepatitis A-virus	0	8	7	24	35
Hepatitis B-virus	89	52	61	783	971
Hepatitis C-Virus	58	42	41	401	494
Hepatitis D-Virus	0	0	3	6	11
Hepatitis E-Virus	8	7	3	36	32
Bofvirus	7	10	7	87	160
Mazelenvirus	1	1	1	9	8
Rubellavirus	1	1	0	11	12
Parvovirus	29	19	16	175	184
<i>Coxiella burnetii</i>	12	9	5	69	98
<i>Rickettsiae</i>	4	0	1	9	11
Denguevirus	11	13	30	159	98
Hantavirus	1	1	1	10	3
West-Nijlvirus	0	0	0	0	0
Astrovirus	4	0	4	45	7
Sapovirus	0	0	0	18	0
Bocavirus	9	1	1	105	69

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. Zonder toestemming van deze werkgroep mogen deze gegevens niet voor onderzoekdoeleinden worden gebruikt. Contactpersoon enterovirussen: H. van der Avoort, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel. 030 - 274 20 59. Contactpersoon overige virussen: S.M. van der Plas, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel. 030 - 274 31 80.

# Registratie infectieziekten

## Nationale surveillance van carbapenemaseproducerende *Enterobacteriaceae* (CPE)

In onderstaand overzicht vindt u de resultaten van de nationale surveillance van carbapenemase producerende *Enterobacteriaceae* (CPE). Doel van de surveillance is het vóórkomen van CPE in kaart te brengen. In het overzicht is 1 isolaat per patiënt weergegeven en zijn alleen de aangetoonde carbapenemase genen opgenomen. In het overzicht zijn grote uitbraken niet opgenomen.

Micro-organismen	Gen	Aantallen t/m week 36 2012
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC	5
	IMP	2
	NDM	5
	OXA-48	6
<i>Enterobacter spp</i>	VIM	1
	NDM	1
	OXA-48	2
<i>Escherichia coli</i>	NDM	3
	OXA-48	4

### Indeling van de gevonden carbapenemases

Drie Amblerklassen (1)

A: serinecarbapenemases	KPC	( <i>Klebsiella pneumoniae</i> -carbapenemase)
B: metallocarbapenemases	IMP	(Imipenemase)
	VIM	(Verona integron-encoded metallo-β-lactamase)
	NDM	(New Dehli metallo-β-lactamase)
D: OXA-carbapenemases	OXA-48	(oxacillinehydrolyserende β-lactamase)

### Literatuur

1. Ambler RP, et al. *Biochem J* (1991) 276, 269-272.

## Nationale surveillance van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

In onderstaand overzicht vindt u de resultaten van de nationale surveillance van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Infecties veroorzaakt door MRSA zijn moeilijk te behandelen door de ongevoeligheid van deze bacterie voor alle beta-lactamantibiotica (zoals penicillines, cefalosporines en carbapenems) en hun wisselende gevoeligheid voor andere groepen antibiotica. De nationale surveillance is opgezet om het effect van het MRSA search-and-destroybeleid te monitoren en te toetsen.

In tabel 1 is het totale aantal MRSA-isolaten opgenomen maar tevens het aantal buitenland gerelateerde en veegerelateerde isolaten en er is weergegeven hoeveel isolaten uit mogelijk infectieus materiaal afkomstig zijn en hoeveel afgenomen zijn voor screening.

**Tabel 1** Overzicht MRSA-isolaten week 1 t/m 36

	2011	2012
Totaal aantal MRSA-isolaten	2060	2199
Aantal buitenland gerelateerde isolaten*	85	90
Aantal veegerelateerde isolaten (ST 398)	860	824
Aantal niet-veegerelateerde isolaten	1200	1375
Aantal screeningsisolaten	1343	1456
Isolaten uit mogelijk infectieus materiaal	706	694
Isolaten uit ander materiaal	11	49

\* Op basis van ingevulde vragenlijsten

De genetische karakterisering van de MRSA-isolaten gebeurt met spa-typing. Bij spa-typing bepaalt men de DNA-sequentie van de repeatregio in het *Staphylococcus* proteïne A (spa) gen<sup>2</sup>. (1) Op basis van het spa-type kan men een uitspraak doen over een eventuele epidemiologische link. In tabel 2 zijn de meest frequent gevonden spa-types te zien tot en met week 10 in 2012 en de aantallen daarvan in 2011.

### Literatuur

1. Harmsen D, Claus H, et al. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *J Clin Microbiol* 2003; 41(12): 5442-8.

**Tabel 2** De meest frequent gevonden spa-types week 1 t/m 36

	2011	2012
Veegerelateerd (ST398)	t011	553
	t108	151
	t034	77
Niet-veegerelateerd	t002	147
	t008	172
	t1081	108
		81

Contactpersoon: A.P.J. Haenen,  
Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel. 030 - 274 4333



Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

oktober 2012