
Programmatische vaccinatie van volwassenen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies
Uw kenmerk :
Oms kenmerk : U 508/JS/ev/144-S7
Bijlagen : 1
Datum : 8 maart 2001

Mevrouw de minister,

Hierbij bied ik u een advies van de Gezondheidsraad aan, gewijd aan de vraag of het wenselijk is programmatische vaccinatie te bevorderen van mensen die, gezien hun leeftijd, niet meer vallen onder de verstrekkingen van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Het advies is opgesteld door de Beraadsgroep Infectie en Immuniteit. Als deskundigen zijn geraadpleegd de leden van de Werkgroep Rijksvaccinatieprogramma.

prof. dr JJ Sixma

Programmatische vaccinatie van volwassenen

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2001/04, Den Haag, 8 maart 2001

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Programmatische vaccinatie van volwassenen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/04.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Programmatic vaccination of adults
The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001/04.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-358-9

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 7

Executive summary 8

1 Inleiding 9

2 Het Rijksvaccinatieprogramma 10

3 Programmatische vaccinatie bij volwassenen 13

3.1 Difterie 15

3.2 Kinkhoest 16

3.3 Tetanus 17

3.4 Poliomyelitis 20

3.5 Haemophilus influenzae b 20

3.6 Bof 21

3.7 Mazelen 21

3.8 Rubella 22

3.9 Overige 22

4 De noodzaak van regelmatige evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma 24

Literatuur 26

Bijlage 29

A De commissie 30

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Dit advies gaat over de vraag of het wenselijk is programmatische vaccinatie te bevorderen van volwassenen die, gezien hun leeftijd, niet meer vallen onder de verstrekkingen van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De beschouwingen berusten op de gegevens die vooral sedert 1980 zijn verzameld over de effecten van het RVP en hun betekenis in het grote geheel van de epidemiologische bevindingen met betrekking tot de doelziekten van het RVP.

De commissie die dit advies heeft opgesteld komt tot de conclusie dat er geen dringende redenen zijn om programmatische vaccinatie van oudere personen tegen een of meer van de doelziekten van het RVP te bepleiten. Desondanks kan het in individuele gevallen wenselijk zijn dat ouderen, vooral degenen die vóór 1950 zijn geboren, zich bewust zijn van hun mogelijk geringe immuniteit tegen difterie en tetanus. Aan de voorlichting van ouderen over hun specifieke gezondheidstoestand moet meer aandacht gegeven worden. Met betrekking tot de infectieziekten is een permanente evaluatie van het RVP belangrijk.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Programmatic vaccination of adults
The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001/04

This report looks at the desirability of a programme for the immunization of adults who, on account of their age, fall outside the scope of the National Immunization Programme (NIP). In its deliberations, the committee that prepared the report concentrated primarily on data collected since 1980 concerning the impact of the NIP, and the significance of such data in the wider context of the epidemiology of the diseases with which the NIP is concerned.

The committee concludes that there is no pressing need for a programme for the immunization of older people against the 'NIP diseases'. In individual cases, however, it can be desirable that older people, particularly those born before 1950, are aware that their immunity to diphtheria and tetanus may be limited. The committee would like to see more emphasis on public information campaigns designed to increase understanding of age-related health issues within the target group. Continuous evaluation of the NIP in relation to infectious diseases is also considered necessary.

Inleiding

De Beraadsgroep Infectie en Immuniteit heeft ten behoeve van de Voorzitter van de Raad als taak het signaleren van vraagstukken en ontwikkelingen binnen het taakveld van infectieziekten en immunologie en het coördineren van de activiteiten van de Gezondheidsraad op dit terrein. Binnen deze taak valt ook het adviseren met betrekking tot door ad hoc-commissies van de Raad, of anderzijds vanuit de Raad, uit te brengen publicaties.

In dit kader beziet de beraadsgroep de opzet van het Rijksvaccinatieprogramma tegen de achtergrond van nieuwe ontwikkelingen. Deze deeltaak wordt door de Werkgroep Rijksvaccinatieprogramma (RVP) behartigd.

De beraadslagingen binnen de werkgroep hebben zich onlangs geconcentreerd op de vraag of het wenselijk is programmatische vaccinatie te bevorderen van personen die niet meer vallen onder de verstrekkingen van het Rijksvaccinatieprogramma onder de vigore van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ). De werkgroep heeft haar bevindingen aan de beraadsgroep voorgelegd, waarop deze het voorliggende advies heeft opgesteld.

De samenstelling van de beraadsgroep — hierin te noemen: de commissie — is vermeld in bijlage A, evenals die van de Werkgroep Rijksvaccinatieprogramma.

Het Rijksvaccinatieprogramma

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) behelst de programmatische vaccinatie van alle zuigelingen en kinderen in ons land tegen een aantal infectieziekten. Het programma wordt gefinancierd krachtens de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ). Het betreft hier verstrekkingen voor 0- tot 13-jarige in Nederland woonachtige personen. Voor ziekenfondsverzekerden ligt de bovengrens bij 18 jaar.

Op dit moment houdt de vaccinatie in het kader van het RVP het volgende programma in: een gecombineerde vaccinatie tegen difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis en een vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b op de leeftijden van 2, 3, 4 en 11 maanden, een gecombineerde vaccinatie tegen bof, mazelen, rubella op de leeftijden van 14 maanden en 9 jaar en een gecombineerde vaccinatie tegen difterie, tetanus en poliomyelitis op de leeftijd van 4 en 9 jaar. Voor de verdere achtergronden en uitvoering van het RVP zie Bur98.

De vaccinatiegraad onder de groepen personen aan wie ooit deelname aan het RVP is aangeboden, wisselt per vaccin, maar is al jaren zeer hoog. Zo ontving van het jaarcohort 1994 97 % van de kinderen ten minste de eerste drie DKTP-entingen in het eerste levensjaar (de primaire serie). Ruim 95 % kreeg ook de 4e DKTP-enting (de eerste revaccinatie). Met BMR-vaccin werd 95,8 % van de kinderen in het tweede levensjaar geënt. Van het jaarcohort 1986 heeft ruim 95 % de tweede BMR- én de 6e DTP-enting ontvangen (IGZ99). Jaarlijks wordt ongeveer drie procent van de kinderen niet met DKTP gevaccineerd. In ongeveer de helft van de gevallen gaat het hier om redenen van religieuze of andere levensbeschouwelijke aard. Daarnaast zijn er vooral in grote steden moeilijk bereikbare groepen o.a. van niet Nederlandse herkomst, waarbij

ook het probleem van de illegaal in ons land verblijvende personen een rol speelt. Omdat in de praktijk van alledag bij een niet onbelangrijk percentage deelnemende kinderen een zekere vertraging optreedt in het ontvangen van de geplande vaccinaties, is onlangs besloten om de DKTP-vaccinaties van de primaire serie (aanvankelijk 3, 4, 5 maanden) met een maand te vervroegen (GR99). Deze wijziging is per 1 januari 1999 van kracht geworden.

Het RVP is in de loop van de jaren vijftig van de vorige eeuw begonnen met het aanbieden van het gecombineerde difterie/tetanus-vaccin. Daarna is deze vaccinatie gecombineerd met vaccinatie tegen kinkhoest en poliomyelitis. Bij de start van het RVP zijn aan het eind van de vijftiger jaren bij wijze van inhaalvaccinaties ook vroegere jaarcohorten gevaccineerd. In het algemeen wordt aangenomen dat aan ieder die geboren is na 1950 in het kader van het RVP ooit vaccinatie tegen DKTP is aangeboden. Vaccinatie tegen rubella is aangeboden aan meisjes geboren na 1961. Voor alle kinderen geboren na 1968 betreft dit ook de mazelenvaccinatie en vanaf het jaarcohort 1983 ook de bof- en rubellavaccinatie (toediening van het BMR-vaccin).

Vooraf in de grote steden is getracht de jaarcohorten 1945 tot 1950 te bereiken voor vaccinatie tegen DKTP. Over de daarbij bereikte vaccinatiegraad zijn geen betrouwbare gegevens bekend. Mannen uit de jaarcohorten vanaf 1940 die hun militaire dienst hebben vervuld, hebben vaccinatie met DT-, of DTP-vaccin aangeboden gekregen. Ook mensen geboren vóór 1940 hebben soms deelgenomen aan vaccinatieprogramma's tegen bepaalde infectieziekten, vooral verricht door bedrijfsgeneeskundige diensten. Men denke hier aan de beroepsmilitairen die na een primaire vaccinatie tegen DTP regelmatig gerevaccineerd werden.

Naast de hiervoor genoemde vaccinaties, waarvan de registratie in principe goed geregeld is, hebben velen in de loop der jaren ook DTP-vaccinaties ontvangen in het kader van reizen naar gebieden waar deze ziekten endemisch zijn. Met moet aannemen dat de systematische registratie van deze vaccinaties slechts onvolledig heeft plaatsgevonden en voor de betrokkene ten dele niet meer toegankelijk is.

De effecten van het Rijksvaccinatieprogramma worden gemeten aan de hand van een groot aantal variabelen, waaronder de vaccinatiegraad, de incidentie van de doelziekten (mazelen, bof, rubella, difterie, tetanus, kinkhoest, poliomyelitis en invasieve *Haemophilus influenzae* type b infecties), ziekenhuisopnamen en sterfte ten gevolge van de doelziekten. Verder vindt regelmatig een peiling plaats van de immunestatus van de Nederlandse bevolking met betrekking tot een aantal van deze doelziekten. De resultaten van monitoring van deze variabelen worden regelmatig in RIVM-rapporten neergelegd (zie onder andere de RIVM-rapporten: Bea99, Esv96, Haa99, Hof98, Hof00a, Hof00b, Kel92, Mel98, Mel99, Mel00a, Sun97 en Vee93).

Het RVP is voor de bevolkingsgroep die eraan heeft kunnen deelnemen (jaarcohorten vanaf 1951) zeer effectief gebleken in de bestrijding van de doelziekten (en hun

complicaties). Toch is er reden tot waakzaamheid. Epidemieën kunnen blijven voorkomen in gemeenschappen van ongevaccineerden waar niet op groepsimmunitet kan worden gerekend. Daarnaast moet men bedacht zijn op de gevaren van verminderde circulatie van de ziekteverwekkers die zich kunnen uiten in verschuivingen in de leeftijdspeik van infecties bij de ongevaccineerden, met daarmee samenhangend soms een grotere kans op complicaties bij deze personen. De verminderde circulatie van de ziekteverwekker brengt ook een kleinere kans op natuurlijke boosting met zich mee (Rüm94).

De commissie wijst erop dat er diverse doelstellingen kunnen zijn voor vaccinatie, namelijk:

- individuele bescherming
- verhoging van de groepsimmunitet (door vermindering van de circulatie van de verwekker wordt indirect ook bescherming gegeven van personen die niet gevaccineerd worden)
- voorkómen dat men als oudere een jong kind kan besmetten (dit speelt vooral een rol in familie en gezinsverbanden).

Bij vaccinatie is de indicatiestelling primair gericht op het belang voor de gevaccineerde zelf en minder op de groepsimmunitet. Deze persoonsgerichte doelstelling is ook de belangrijkste grondslag voor het RVP. Alleen bij rubellavaccin lag aanvankelijk het doel van de vaccinatie niet zozeer in het opwekken van een eigen immunitet maar in het voorkómen van het feit dat men als zwangere een primaire infectie zou kunnen doormaken en de besmetting zou kunnen doorgeven aan het nog ongeboren kind. Dat is de reden voor het feit dat de rubellavaccinatie aanvankelijk alleen werd toegediend aan meisjes en niet aan jongens. Later is besloten om ook jongens te vaccineren, niet alleen voor het opwekken van immunitet bij het individu maar ook om door vermindering van de circulatie van het rubellavirus de infectiedruk van de ziekte te verlagen en uiteindelijk eliminatie van het virus mogelijk te maken. Omdat de vaccinatiegraad binnen het RVP zo hoog is, kunnen epidemiologische effecten niet onbelangrijk zijn, zoals de vermindering van circulatie van ziekteverwekkers.

De commissie neemt uitsluitend de individuele bescherming in ogenschouw.

Programmatische vaccinatie bij volwassenen

Bij de discussie over de voors en tegens om het huidige RVP ruimer te gaan uitvoeren en daarbij ook andere personen dan personen tussen 0 en 16 jaar te betrekken wordt in dit advies onderscheid gemaakt tussen personen in de leeftijd tussen 16 jaar en 49 jaar (jaarcohort 1951 en later) en personen van 50 jaar en ouder (jaarcohort 1950 en eerder) waarbinnen met name de groep van bejaarde personen extra aandacht moet krijgen.

Allen die na 1950 zijn geboren, is ooit een volledige vaccinatierreeks tegen difterie, tetanus en polio aangeboden. Voor zeer velen van hen is de laatste vaccinatie — die op de leeftijd van negen jaar — jaren geleden ontvangen. Revaccinaties hebben slechts sporadisch plaatsgevonden, soms in verband met een verre reis, soms in het kader van de behandeling van potentieel verontreinigde wonden (tetanusvaccinatie), soms in geval van een epidemisch optreden van een ziekte (polio-epidemie) of in het kader van militaire dienst. Terwijl in andere landen zoals in de Verenigde Staten door de overheid een algemene aanbeveling wordt gedaan om de vaccinatiestatus tegen DTP door 10-jaarlijkse revaccinaties op peil te houden is in Nederland nooit een dergelijke actie ondernomen.

Voor wat betreft de personen tussen 50 en 55 jaar (geboortecohorten 1945 tot 1950) geldt dat het niet onmogelijk is dat zij ooit DTP-vaccinatie hebben ondergaan tijdens de vijftiger jaren.

Van de groep personen van 55 jaar en ouder weten wij dat zij nooit aan het Rijksvaccinatieprogramma hebben kunnen deelnemen. Sommigen van hen zijn mogelijk ooit tegen DTP gevaccineerd. Bij deze groep personen is niet bekend wat de individuele immuniteit is tegen de ziekten waartegen in het RVP wordt gevaccineerd. Soms is er ten

aanzien van bepaalde ziekten immuniteit (verkregen door vaccinatie voorafgaande aan reizen naar het buitenland dan wel door natuurlijke blootstelling in het verleden) maar voor andere 'RVP-ziekten' geen immuniteit. Voor zover er bij hen geen immuniteit is tegen difterie of poliomyelitis, is het de vraag of dit ernstig is aangezien de incidenties van deze ziekten zeer sterk zijn verminderd sedert de invoering van het RVP. De besmettingskans binnen Nederland is daardoor uiterst gering is geworden. Voor tetanus geldt dit niet: de besmettingskans hangt hierbij niet af van de vaccinatiegraad in de algemene bevolking. Het ontbreken van immuniteit tegen tetanus draagt risico in zich.

Kostenbatenanalyses met betrekking tot programmatische vaccinatie c.q. revaccinatie van ouderen tegen een doelziekte van het RVP zijn niet verricht. Stelselmatige vaccinatie bij ouderen geschiedt op dit moment alleen tegen influenza. Deze vaccinatie valt buiten het RVP. De adviezen van de Commissie Vaccinatie tegen influenza hebben geleid tot verhoging van de vaccinatiegraad tegen influenza van 65-jarigen en ouder. Er vindt een projectmatige oproep plaats door de huisartsen. Mede door verlaging van de financiële drempel vindt die oproep veel gehoor. Het succes van de influenzavaccinatie van 65-jarigen en ouderen heeft aannemelijk gemaakt dat programmatische preventie van infectieziekten binnen deze leeftijdsgroep succesvol kan zijn als de argumenten voor een dergelijke preventie voldoende duidelijk worden gemaakt, als de financiële drempel voor de deelnemers laag is en de vergoeding voor degene die het vaccin toedient goed is geregeld.

De immuunrespons na vaccinatie bij gezonde ouderen met goede mobiliteit is in het algemeen slechts weinig minder dan die bij de jongere volwassenen (Eul93, Lig89, Sch89). Alleen bij zeer hoog bejaarden met betrekkelijk veel comorbiditeit is er soms een verminderde immuunrespons. Resultaten van onderzoek geven te zien dat bij sommige vaccinaties (bijvoorbeeld die tegen influenza) door verhoging van de dosis de immuunrespons kan worden verbeterd (Bey89, Mos70). Zolang het immuunresponsplateau nog niet bereikt is, kan dit ook geschieden door een tweede vaccinatie (Pow84).

Tegen de achtergrond van het voorgaande beziet de commissie of voor de afzonderlijke doelziekten van het Rijksvaccinatieprogramma voldoende argumenten aanwezig zijn om programmatische vaccinatie aan te bevelen van mensen die op grond van hun leeftijd niet meer in aanmerking komen voor de huidige verstrekkingen van het RVP.

3.1 Difterie

Vanaf 1952/53, toen difterie-toxoid als eerste vaccin werd opgenomen in een vaccinatieprogramma voor kinderen, is de incidentie van deze infectieziekte sterk gedaald. In 1950 was in ons land die incidentie 25 per 100 000 personen (bijna 3000 gevallen), met een letaliteit van acht procent. In het decennium 1970-1979 telde men nog slechts acht

gevallen en in de periode 1980-1989 nog maar vier gevallen. Na 1990 is difterie nog slechts 2 maal aangegeven nl. in 1991 en in 1995 (beide keren ging het om een volwassene) (Hof00). Het laatste sterfgeval wegens difterie dateert uit deze periode (GR96a, Hof98).

Gegevens over antistofniveaus onder de Nederlandse bevolking zijn verkregen via de twee peilstation onderzoeken uit 1980 en 1985 (Vee93) en uit het Pienter-project (Mel99). Bij jongeren waren de antistoftiters in het algemeen hoog, maar van degenen die vóór 1950 geboren zijn was een hoog percentage seronegatief. Het percentage personen met een lage antistoftiter (beneden 0,1 IU/ml) varieert binnen de verschillende vijfjaars groepen tussen 60 en 84. Binnen de leeftijdsgroepen was de gemiddelde antistoftiter voor mannen meestal hoger dan voor vrouwen.

In het begin van de jaren negentig is in Rusland en de Oekraïne een stijgende incidentie van difterie waargenomen. De Gezondheidsraad kreeg toen een adviesaanvraag over een mogelijk toegenomen kans dat difterie vanuit het buitenland in Nederland geïntroduceerd zou worden. De minister vroeg ook om een beoordeling van twee door het RIVM uitgebrachte rapporten over difterie (Kel92, Vee93). Die vraag geldt vooral de conclusie van het RIVM dat mensen van oudere en middelbare leeftijd onvoldoende beschermd zijn tegen difterie en dat vaccinatie of revaccinatie noodzakelijk is. In 1996 antwoordde de Raad: “De immuniteit tegen difterie onder de oudere bevolking (geboren vóór 1950) is onvoldoende. Hoewel bij een deel van de bevolking van middelbare en hogere leeftijd nog (natuurlijke) immuniteit bestaat, moet onderzocht worden of het praktisch haalbaar is de vaccinatiegraad onder genoemde groepen op te voeren”. Anderzijds formuleerde de Gezondheidsraad ook: “De commissie merkt op dat zij algemene (re)vaccinatie van personen van middelbare en oudere leeftijd niet aangewezen acht. Alleen een aanleiding als reizen naar endemische gebieden noopt tot (re)vaccinatie”. Wel onderscheidde de Raad bijzondere groepen die voor (re)vaccinatie in aanmerking komen. Algemene primo- of revaccinatie van oudere personen tegen difterie kwam, aldus het advies uit 1996, slechts in aanmerking na een haalbaarheids- en een doelmatigheidsonderzoek. Een dergelijk onderzoek heeft niet plaatsgevonden. De epidemiologische situatie in Nederland is voor oudere personen die Nederland niet verlaten zodanig, dat gesproken kan worden van een extreem laag besmettingsrisico. De hoge incidentie van difterie in Rusland en de Oekraïne in de jaren negentig heeft geen invloed gehad op de extreem lage incidentie in Nederland.

De commissie acht de conclusies en aanbevelingen uit het Gezondheidsraadsadvies ‘Bescherming tegen difterie’ (GR96a) onverminderd van kracht. Er zijn geen dringende redenen om programmatische vaccinatie of revaccinatie van oudere personen tegen difterie aan te bevelen.

3.2 Kinkhoest

Kinkhoestvaccinatie in het kader van het RVP heeft zich altijd beperkt tot de jongste leeftijdsgroepen. Al gauw kwam een schema tot stand dat bestond uit enkele vaccinaties snel na elkaar in de eerste levensmaanden (primaire serie) gevolgd door een eerste revaccinatie na een half jaar. Op de leeftijd van 4 jaar werd een tweede revaccinatie gegeven. Na die leeftijd werd niet meer gevaccineerd tegen kinkhoest. Reden hiervoor was de bevinding dat, in Nederland zowel als in andere West-Europese landen, de bijwerkingen van (re)vaccinatie met het gecombineerde DKTP-vaccin vooral toe te schrijven waren aan de kinkhoestfactor. Het relatief frequent vóórkomen van bijwerkingen na kinkhoestvaccinatie heeft onder meer in Engeland en het vroegere West-Duitsland bij zuigelingen geleid tot een sterke daling van het vaccinatiepercentage tegen kinkhoest. Tegen deze achtergrond werd rond 1965 in Nederland voor de kleuterleeftijd (vier jaar) de keuze van het vaccin — dat wil zeggen: DKTP-vaccin of DTP-vaccin — aan het consultatiebureau zelf overgelaten (GR65). In de praktijk van alledag bleek na enkele jaren al dat in geen enkel consultatiebureau meer op de leeftijd van vier jaar gerevaccineerd werd tegen kinkhoest.

De inzichten betreffende de epidemiologie van kinkhoest zijn de laatste tijd sterk in ontwikkeling. Het gaat hier vooral om de diagnostiek, de aangiftecriteria (eenpuntserologie en tweepuntserologie) en de evaluatie van IgA- en IgG-concentraties van antistoffen gericht tegen het gezuiverde pertussistoxine (Me194, Me196). Belangrijke nieuwe inzichten gelden het vóórkomen van herinfectie op oudere leeftijd. Dr JFP Schellekens (RIVM) heeft op basis van onderzoek opnieuw gewezen op een al eerder uitgesproken vermoeden dat in gevaccineerde populaties natuurlijke infecties met *B. pertussis* weliswaar tot enkele jaren na vaccinatie worden geweerd, maar dat daarna die infecties opnieuw voorkomen (Me100b, Sch00). Zo zou iedereen die op zuigelingenleeftijd gevaccineerd werd in de loop van het verdere leven minstens éénmaal maar misschien zelfs vaker een infectie doormaken. Deze verloopt meestal symptomloos of subklinisch en leidt tot boosting van de vacceergeïnduceerde immuniteit. Door deze natuurlijke boosting wordt de immuniteit onderhouden, maar de betreffende personen zijn tijdens de infectie vermoedelijk kortdurend besmettelijk voor anderen. Schellekens stelt dat de infectiefrequentie onder gevaccineerde personen vermoedelijk nauwelijks onderdoet voor die binnen ongevaccineerde populaties. De infecties beginnen alleen later en zijn iets meer gespreid naar hogere leeftijden.

Van belang is verder dat het kinkhoestvaccin van het RIVM een breed spectrum van antistoffen tegen de verschillende Bordetella-antigenen opwekt; daarbij is de respons op sommige antigenen sterk maar op andere zwak. Zo is de respons tegen agglutinatie-bevorderende antigenen sterk en tegen pertussis-toxine zwakker. Belangrijk is ook

dat in de loop van de afgelopen jaren door mutaties in een tweetal oppervlakteantigenen van de ziekteverwekker de bescherming die door het huidige vaccin wordt opgewekt geleidelijk is verminderd (GR97, Moo00). Deze mutaties zijn niet alleen in Nederland, maar ook in andere West-Europese landen vastgesteld. Ze zijn niet zonder meer te verklaren uit de lokale vaccinatiestrategie. Vaccins afgeleid van bacteriën met deze nieuwe genetische mutanten zijn nog niet beschikbaar. De onlangs ontwikkelde acellulaire vaccins bieden hier ook geen oplossing omdat ze (nog steeds) afgeleid zijn van bacterie-isolaten die in de jaren zeventig en tachtig werden verkregen.

De onverwacht hoge kinkhoestincidentie onder kinderen in de recente jaren — men sprak zelfs van epidemieën — leidde tot nadere intensivering van het kinkhoestonderzoek (Mel94, Mel96, Mel00b, Moo00, Sch00). De Gezondheidsraad bracht ter zake in 1997 en in 2000 adviezen uit (GR97, GR00a). Daarin is aanbevolen om binnen het RVP opnieuw een revaccinatie tegen kinkhoest voor vierjarigen in te voeren, bij voorkeur met een zogenoemd acellulair vaccin. Tevens is aanbevolen om ook voor de primaire immunisatie (de vaccinaties gedurende het eerste levensjaar) het nu gebruikte heelcelvaccin te vervangen door een acellulair vaccin.

De commissie gaat er van uit dat deze aanbevelingen op zo kort mogelijke termijn zullen worden opgevolgd. De dan optredende veranderingen in de immuniteit tegen en de incidentie van kinkhoestinfecties zullen worden gerelateerd aan het nieuwe inzicht dat kinkhoest geen kinderziekte maar een infectieziekte is die zich onder alle leeftijdsgroepen voordoet.

De commissie ziet, in afwachting van de resultaten van de revaccinatie op de leeftijd van 4 jaar en van de wijziging van het vaccintype, geen redenen om op dit moment vaccinatie of revaccinatie van oudere personen tegen kinkhoest aan te bevelen.

3.3 Tetanus

Na de invoering van de vaccinatie tegen tetanus in het RVP (1952) is de incidentie van tetanus in Nederland duidelijk verminderd. Deze daling had zich al eerder ingezet na het einde van het Tweede Wereldoorlog. In de jaren tachtig en negentig was het gemiddeld aantal aangegeven tetanusgevallen lager dan vijf per jaar. De sterfte aan tetanus bedroeg in de periode 1970-'79 nog 26, in de periode 1980-'89 10. Deze dalende tendens zette zich in de jaren negentig door (in de periode 1990 t/m 1995 drie sterfgevallen). De sterfte gold steeds mensen die vóór 1950 geboren waren (Hof98).

Tetanus-antistoffen ontstaan uitsluitend na vaccinatie. De immuniteit wordt niet op een natuurlijke manier verkregen en onderhouden. Iemand die nooit tegen tetanus gevaccineerd is geweest, heeft dus geen bescherming tegen de potentieel dodelijke ziekte tetanus. Het tetanustoxine dat vanuit een besmette wond vrijkomt, is zo giftig dat het al

in een zeer lage concentratie ziek maakt terwijl het nog niet immunogeen is. De bij mensen gevonden tetanus-antistoffen vormen dus een afspiegeling van het effect van vaccinaties (Vee93). De verdeling van de antistofniveaus tegen tetanus onder de Nederlandse bevolking, voor zover vastgesteld in de peilstationprojecten 1980 en 1985 en in het Pienter-project (Mel00a) laat zien dat de antistofniveaus bij mensen geboren vóór 1950 significant lager zijn dan bij de latere geboortecohorten. Het percentage mannen met een antistofniveau van ten minste 0,1 IU/ml is bij de geboortecohorten vóór 1950 ongeveer 40; bij vrouwen slechts ongeveer 20. Deze lage waarden staan in scherp contrast tot de tussen 90 en 100 variërende percentages voor beide geslachten in de geboortecohorten 1950 en later. Het zojuist aangeduide verschil tussen mannen en vrouwen geboren vóór 1950 is voor een deel te verklaren uit de destijds bestaande militaire dienstplicht met de daaraan verbonden vaccinaties.

De zéér matige immuunstatus bij personen van 50 jaar en ouder (geboortecohort 1950 en eerder) vraagt vooral bijzondere zorgvuldigheid bij de behandeling van verwondingen die een verhoogde kans op besmetting met *Cl. tetani* inhouden. Zelfs zeer kleine wondjes die buitenshuis zijn opgedaan kunnen gevaarlijk zijn. Er zijn gevallen bekend van mensen die zich bij het snoeien van rozen verwondden en een tetanusinfectie opliepen. Steeds wanneer, als onderdeel van een wondbehandeling tetanusvaccinatie geïndiceerd is omdat besmetting niet uitgesloten kan worden, komt de moeilijke vraag op of volstaan kan worden met een revaccinatie na een eerdere vaccinatie maximaal 10 of 15 jaar geleden ofwel dat een primaire immunisatie moet worden ingezet. In dat laatste geval is ook de toediening van menselijk antitetanus-immunoglobuline geïndiceerd. Omdat er nogal eens twijfel is over het tijdstip van de laatste vaccinatie tegen tetanus is het mogelijk dat het specifieke immunoglobuline soms ten onrechte gegeven wordt. Onnodig gebruik is bezwaarlijk vanwege de hoge kosten. Daarnaast is aan het ontvangen van een bloedproduct, zoals immunoglobuline is, altijd een klein risico verbonden.

Binnen één jaar na vaccinatie of revaccinatie tegen tetanus behoeft bij verdenking van besmetting van de wond geen vaccin te worden gegeven. Indien na de laatste (re)vaccinatie meer dan een jaar verstreken is, wordt bij verwonding een revaccinatie toegediend. Het gevaar van hyperimmunisatie is bij mensen ouder dan 50 jaar (geboortecohort 1950 en eerder) gering.

In de bespreking van de matige immuniteit tegen difterie bij personen van 50 jaar en ouder stelde de commissie dat bij verblijf binnen Nederland het besmettingsrisico voor difterie uitermate klein is. Geheel anders is dit voor tetanus: het besmettingsrisico voor tetanus is duidelijk veel hoger dan dat voor difterie (onafhankelijk van de plaats waar men zich bevindt). In zijn rapportage over de peilstationsonderzoeken uit 1980 en 1985 heeft het RIVM dan ook gesteld dat het te overwegen is om oudere volwassenen eens in de 10 tot 15 jaar te (re)vaccineren. Een daarvoor geschikte uitwerking is om ieder die ge-

boren is vóór 1950 bij een bezoek aan de huisarts te adviseren zich te laten vaccineren tegen tetanus, difterie en polio en deze vaccinatie elke 10 of 15 jaar te herhalen (Vee93).

De commissie wijst op deze plaats nog eens op de aandachtspunten met betrekking tot tetanus die in het plan voor evaluatie voor het Rijksvaccinatieprogramma (Rüm94) t.a.v. tetanus zijn genoemd.

- Het in kaart brengen van het hyperimmunisatieprobleem.
- Anticiperen op beperkte beschikbaarheid van tetanusimmunoglobuline ten gevolge van de afschaffing van de dienstplicht. (In het verleden werd dit immunoglobuline gewonnen uit het serum van recent geboosterde militaire rekruten. Met de afschaffing van de militaire opkomstplicht verviel deze bron. Het immunoglobuline wordt nu gewonnen uit bloed van gevaccineerde vrijwilligers met een bekende hoge titer aan antistoffen tegen tetanustoxoïd).
- Bij indicatie voor tetanusvaccinatie (ook bij profylaxe) zou vaccinatie met DTP vaccin in plaats van met T-vaccin overwogen kunnen worden, om zo een bredere bescherming te verkrijgen.
- Het ontwikkelen van een strategie voor geregelde vaccinatie van de oudere bevolking.

Van deze vier aandachtspunten is het tweede niet meer urgent. Er is geen tekort aan tetanusimmunoglobuline. Ten aanzien van het derde vindt de commissie dat de hier vastgestelde handelwijze vooraf met de betrokken persoon moet worden besproken en door deze moet worden geaccordeerd. Het vierde aandachtspunt is het onderwerp van het voorliggende advies.

In de Verenigde Staten geldt de aanbeveling om alle niet-immune volwassenen te vaccineren tegen difterie en tetanus via een primaire serie van drie doses en daarna elke tien jaar een revaccinatie te verrichten.

De commissie concludeert dat — gezien tegen het licht van de lage incidentie van tetanus — er geen dringende indicaties zijn om projectmatige vaccinatie van alle 50-plussers tegen tetanus te adviseren. Gezien de matige beschermingsgraad tegen tetanus in deze groep is het wel gewenst dat deze mensen in voorkomende gevallen van hun huisarts voorlichting krijgen over de mogelijkheid en wenselijkheid van vaccinatie tegen tetanus. Personen die op grond van hun beroepswerkzaamheden aan besmettingsrisico blootstaan dienen gevaccineerd te zijn.

3.4 Poliomyelitis

Gegevens over de immunestatus van de Nederlandse bevolking tegen poliomyelitis zijn onder meer verkregen via de peilstationsonderzoeken in 1980 en in 1985. In het algemeen bleek toen sprake te zijn van een zeer hoog percentage immuniteit tegen de polio-virustypes 1, 2 en 3. Onder de vóór 1945 geboren en was 80 á 90 procent positief voor antistoffen tegen de drie types. Voor later geboren en is dit percentage ongeveer 90 (GR95, Rüm93). De immuniteit tegen type 1 is het hoogst, die tegen type 2 het laagst. Een relatief laag percentage antistoftiters komt vooral voor in de cohortgroepen 1930 tot 1945; 13 procent bleek hier géén meetbaar antistofniveau te hebben (Vee93). Tijdens de polio-epidemieën die Nederland vanaf 1957 tot 1978 troffen, zijn er in deze leeftijdsgroep echter geen patiënten geweest. Bij de ziekenhuisopnamen vanwege polio tijdens de epidemie 1992-1993 ging het in zeven procent van de gevallen (5 van 70) om iemand van 50 jaar of ouder (Hof98).

De hier besproken gegevens betreffende antistoftiters kunnen een onderschatting inhouden van het werkelijk aantal beschermden tegen het poliovirus, vooral onder mensen die als kind nog aan natuurlijke viruscirculatie hebben blootgestaan. Het feit dat bij iemand geen antistoffen kunnen worden aangetoond, impliceert namelijk niet dat er geen bescherming is. Hij of zij kan wel degelijk een immunologische *memory respons* geven bij hernieuwd contact met het virus, zoals bij vaccinatie in meer dan 80 procent van de gevallen blijkt (Vee92).

De commissie ziet -- gezien bovenstaande serologische bevindingen -- geen redenen om voor ouderen programmatische vaccinatie tegen poliomyelitis aan te bevelen.

3.5 *Haemophilus influenzae* b

Vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* b is in 1993 in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen, uitsluitend voor kinderen in hun eerste levensjaren. Het gaat hier om bescherming tegen de ernstige invasieve infecties die door deze bacterie worden veroorzaakt, onder ander meningitis, sepsis en epiglottitis. Deze infecties betreffen vooral 0 en 1-jarigen.

Haemophilus influenzae b-infecties komen echter ook — zij het zelden (GR91) — op oudere leeftijden voor. Tussen mei 1994 en december 1995 waren er 52 meldingen van invasieve infecties. Van deze 52 meldingen golden er 13 patiënten ouder dan 50 jaar (25%). Het betrof hier sepsis of meningitis. In twee procent van de ziekenhuisopnamen vanwege *Haemophilus influenzae* sepsis in de periode 1991 tot 1996 ging het om iemand van 50 jaar en ouder (Hof98). In de periode 1980 tot 1990 gold één procent

van de ziekenhuisopnamen wegens *Haemophilus influenzae* meningitis een 50-plusser (Hof98). Gerekend naar absolute aantallen blijken volwassenen zelden een ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* b te krijgen (GR91).

In het Pienter-project 1995/1996 is vastgesteld dat Hib-antistoffen in alle leeftijdsgroepen in voldoende mate voorkomen (Hof00b). De geometrische gemiddelde titer neemt weliswaar af met de toenemende leeftijd in de volwassen leeftijdsgroepen maar onder de 75-79 jaar oude individuen heeft nog 84% een titer die — naar algemeen wordt aangenomen — bescherming biedt tegen een invasieve infectie (Hof00b)

De commissie is, gezien de aanwezige mate van bescherming, van mening dat er geen reden is om programmatische vaccinatie van ouderen tegen *Haemophilus influenzae* b aan te bevelen.

3.6 Bof

In het Pienter-project 1995/1996 is vastgesteld dat van de bijna 5000 personen in de leeftijdsgroep 25 tot 79 jaar 97,5 procent voldoende bofspecifieke antistoffen had (Bea99). In de jaren 1987 t/m 1996 zijn 812 gevallen van bof aangemeld, waarvan 21 bij een patiënt van 50 jaar of ouder (3%). In die periode zijn 493 ziekenhuisopnamen geregistreerd. In elf van deze gevallen was de patiënt een 50-plusser (2%) (Hof98).

De lage incidentie van bofvirusinfecties en de hoge fractie seropositieven onder oudere personen zijn voor de commissie redenen om bofvaccinatie van ouderen niet nodig te achten.

3.7 Mazelen

Blijkens de aangiftecijfers voor mazelen in de periode 1987 t/m 1996 viel 0.06 procent (2 van 3424 gevallen) van mazelen in de categorie 50-plus. Het aandeel van deze leeftijdsgroep in de ziekenhuisopnamen was één procent (Hof98). Via de peilstationonderzoeken 1980 en 1985 en het Pienter-project 1995/96 is vastgesteld dat bij mensen geboren vóór 1950 het percentage mazelen-antistofpositieven ver boven 95 procent ligt (Hof00a, Vee93).

De lage incidentie van mazelen en de hoge fractie seropositieven onder oudere personen zijn voor de commissie redenen om vaccinatie van ouderen tegen mazelen niet nodig te achten.

3.8 Rubella

In de periode 1987 t/m 1996 waren er 99 gevallen van ziekenhuisopname wegens rubella: twee van deze 99 patiënten waren 50 jaar of ouder (Hof98). In de peilstationsonderzoeken van 1980 en 1985 en het Pienter-project 1995/96 lag het percentage antistofnegatieve personen binnen de categorie 50 jaar en ouder rond de één (Haa99, Heij98). Vrouwen geboren in 1962 of later zijn ooit in staat gesteld zich via het RVP te laten immuniseren tegen rubella. Vrouwen geboren vóór 1962 hebben — zo mag men aannemen — hun immuniteit verkregen door natuurlijk contact. De circulatie van wild virus is door de stelselmatige vaccinatie (tussen 1974 en 1988 alleen van meisjes; sedertdien zowel van jongens als meisjes) verminderd. Vrouwen met zwangerschapswens die twijfelen over hun immunestatus met betrekking tot rubella, kunnen zich op rubella-antistoffen laten onderzoeken ofwel zich zonder meer laten vaccineren mits dit gebeurt in een periode van gegarandeerde anticonceptie.

De commissie concludeert dat er geen redenen zijn om programmatische vaccinatie tegen rubella van oudere personen aan te bevelen.

3.9 Overige

Programmatische vaccinatie buiten het kader van het RVP geschiedt op dit moment nog slechts tegen influenza en wel bij personen van 65 jaar en ouder. Daarnaast is op dit moment in discussie of het aanbeveling verdient om ook voor pneumokokkeninfecties een programmatische vaccinatie in te voeren. Hieronder volgt over beide items nog een korte passage.

Influenza

De programmatische vaccinatie bij ouderen van 65 jaar en ouder tegen influenzavirusinfecties begon in Nederland pas in 1996. In dat jaar kwam de Gezondheidsraad voor het eerst tot de (nagenoeg) unanieme aanbeveling om deze vaccinatie in te voeren (GR96b). Voorheen gold slechts de aanbeveling om deze vaccinatie te overwegen en bij het opsporen van strikt medische risicofactoren een ruime indicatiestelling te hanteren.

Het advies tot invoering van programmatische vaccinatie in 1996 was o.a. gebaseerd op de opvatting dat “ook een ruime indicatiestelling binnen de groep van 65 jaar en ouder niet de garantie geeft dat alle ouderen met verborgen risicofactoren vaccinatie aangeboden krijgen. Deze garantie is er wel als voor de groep als geheel vaccinatie wordt aanbevolen. Naast deze medische overwegingen kunnen ook nog logistieke (de

indicatiestelling wordt makkelijker) en psychologische (de acceptatie onder diegenen bij wie een latente indicatie wordt vermoed is groter) argumenten aangevoerd worden. Ook al is de effectiviteit van vaccinatie op hoge leeftijd iets minder dan bij jong-volwassenen, toch wordt door vaccinatie een duidelijke gezondheidswinst verkregen. De vaccinatie is dan vooral gericht tegen de morbiditeit, niet alleen tegen de mortaliteit, en resulteert in gewonnen levensjaren. Vaccinatie van de groep van 65 jaar en ouder is (berekend volgens het huidige kostenpatroon) kosteneffectief in een mate die valt binnen die van reeds bestaande preventieprogramma's (GR96b).” Elk jaar rond oktober vindt projectmatige oproep plaats door de huisartsen. Deze oproep vindt veel gehoor (rond de 80%) mede door verlaging van de financiële drempel om de vaccinatie te ondergaan (Tac00). De commissie ziet geen redenen om de groep van ouderen waarop deze programmatische vaccinatie betrekking heeft verder uit te breiden.

Pneumokokken

Over de eventuele vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken is bij de Gezondheidsraad een specifieke adviesvraag in behandeling. Ook verwijst de commissie naar het in april 2000 verschenen advies ‘Vaccinatie bij een grieppandemie’ (GR00b). Hierin wordt vaccinatie tegen pneumokokken aanbevolen van een groot aantal personen wanneer bij een grieppandemie onvoldoende influenzavaccin beschikbaar is. Terzijde zij gewezen op het feit dat het huidige polysaccharidevaccin tegen pneumokokken beperkt werkzaam is zowel bij kinderen tot twee jaar als bij ouderen. Het ligt in de verwachting dat het nieuw ontwikkelde conjugaatvaccintype, dat werkzaam is gebleken bij zuigelingen, ook werkzaam zal blijken bij ouderen. De nieuwe conjugaatvaccins zijn echter niet afgestemd op de pneumokok-serotypes die bij de ouderen voorkomen.

De noodzaak van regelmatige evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma

De vraag of het wenselijk is om voor ouderen programmatisch vaccinatie aan te bevelen tegen een of meer doelziken van het RVP kon in het vorige hoofdstuk beantwoord worden dankzij de gegevens die verzameld worden met de bedoeling de effecten van het RVP vast te leggen en deze te plaatsen in het grote geheel van de epidemiologische bevindingen met betrekking tot die doelziken. Zonder deze gegevens zou op de genoemde vraagstelling geen zorgvuldig antwoord geformuleerd kunnen worden. Het thans gegeven antwoord zal wellicht een beperkte geldigheidsduur hebben. Met andere woorden: het opkomen van deze vraag wijst tevens op de noodzaak van een continue evaluatie van het RVP.

In 1994 verscheen de discussienota 'Plan voor evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma' (Rüm94). Dit RIVM-rapport bevat allereerst de constatering dat het "Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma zeer effectief is in de bestrijding van de doelziken en de complicaties daarvan. Toch is er voldoende reden tot blijvende waakzaamheid. Epidemieën kunnen blijven voorkomen in gemeenschappen van ongevaccineerden waar niet op groepsimmunitet kan worden gerekend. Voorts moet worden geanticipeerd op de — paradoxale — gevaren van de verminderde circulatie van de ziekteverwekkers: verschuivingen in de leeftijdspeik van infecties bij de ongevaccineerden met daarmee samenhangend een grotere kans op complicaties, mogelijk beperkte persistentie van (natuurlijke) immunitet in de verouderende bevolking".

Vervolgens bevat de discussienota de aanbeveling om een basis-surveillancestestem te vestigen waarin de gegevensverzameling met betrekking tot de diverse ziekten zoveel mogelijk wordt gecombineerd. "Dit systeem rust op de volgende vier pijlers:

- epidemiologische surveillance: continue verzameling van gegevens over het vóórkomen van de doelziekten en haar complicaties
- immunosurveillance in de algemene bevolking: opzetten van een serumbank van een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking voor leeftijdsspecifiek seroprevalentie-onderzoek
- surveillance van de ziekteverwekkers door middel van laboratoriumsurveillance (binnen het Infectieziekten Surveillance Systeem van het RIVM en partners) of gericht periodiek onderzoek naar het voorkomen van de ziekteverwekker
- surveillance van de postvaccinale reacties, waarbij een voorkeur uitgesproken wordt voor een meer actieve surveillance zoals o.a. via het Nederlandse Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde mogelijk kan zijn.

Dit systeem moet garant staan voor de continue beschikbaarheid van relevante informatie over de effecten van het RVP op populatieniveau. Aan dit systeem kan gericht onderzoek naar specifieke problemen welke zijn gesignaleerd bij de analyse van de surveillancedata, worden toegevoegd. Dit betreft onder andere gerichte serologische surveys welke moeten worden uitgevoerd in specifieke subpopulaties zoals personen die niet van het RVP vaccinatie-aanbod gebruik (willen) maken en allochtonen”.

De commissie meent dat de discussienota van het RIVM een goed uitgangspunt is voor een permanente evaluatie van het RVP dat nu bijna een halve eeuw bestaat en dat kan bogen op een zeer grote acceptatie door de Nederlandse bevolking. Juist in een tijd waarin nieuwe vaccins ten tonele verschijnen en de discussie hierover zal moeten leiden naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21e eeuw (zie Zeij00) is het van belang te kunnen beschikken over gegevens die in het kader van een breed opgezet surveillancesysteem worden verkregen.

Den Haag, 8 maart 2001,
voor de commissie

drs J Sekhuis, arts,
secretaris



prof. M. J. Zeijlstra,
voorzitter

Literatuur

-
- Bea99 Beaumont MTA, van den Hof S, Berbers GAM, e.a.; De immuniteit van de Nederlandse populatie tegen bof; evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Bilthoven: RIVM,1999; (Rapport nr 213676010).
- Bey89 Beyer WEP, Palache AM, Baljet M, e.a. Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. *Vaccine* 1989; 7: 385-94.
- Bur98 Burgmeijer RJF, Bolscher DJA. Vaccinaties bij kinderen. (3e druk). Assen: van Gorcum, 1998.
- Esv96 Esveld MI, van Pelt W, van Leeuwen WJ, e.a. Laboratorium surveillance infectieziekten - 1989-1995; Bilthoven: RIVM, 1996; (Rapport nr 968902002).
- Eul93 Eulderink F, Heeren TJ, Knook DL, e.a. Inleiding gerontologie en geriatrie. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu van Loghum, 1993.
- GR65 Gezondheidsraad: Poliomyelitis; revaccinatie met of zonder K-factor. Den Haag: Gezondheidsraad, 1965; publicatie nr 1965/04.
- GR91 Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; publicatie nr 1991/14.
- GR95 Gezondheidsraad: Poliomyelitis. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/19.
- GR96a Gezondheidsraad: Bescherming tegen Difterie. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/14.
- GR96b Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen influenza seizoen 1996-1997. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/13.
- GR97 Gezondheidsraad: Pertussis: a critical appraisal. Kinkhoest: een beoordeling. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/16.
- GR99 Gezondheidsraad: Wijzigingen Rijksvaccinatieprogramma; vervroegde vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/09.
-

- GR00a Gezondheidsraad: Pertussis: a critical appraisal (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/14.
- GR00b Gezondheidsraad: Vaccinatie bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/01.
- Haa99 de Haas R, van den Hof S, Berbers GAM, e.a. Prevalence of antibodies against rubella virus in the Netherlands nine years after changing from selective to mass vaccination. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 263-270.
- Heij98 van der Heijden OG, Conyn-van Spaendonck MAE, Plantinga AD, e.a. A model-based evaluation of the national immunization programme against rubella and congenital rubella syndrome in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 653-71.
- Hof98 van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MAE, de Melker HE, e.a. The effects of vaccination, the incidence of the target diseases. Bilthoven: RIVM, 1998; (Rapport nr 213676008).
- Hof00a van den Hof S, Berbers GAM, de Melker HE, e.a. Sero-epidemiology of measles antibodies in the Netherlands, a cross-sectional study in a national sample and in municipalities with low vaccine coverage. *Vaccine* 2000; 18: 931-40.
- Hof00b van den Hof S, de Melker E, Conyn-van Spaendonck MAE, e.a. Antistoffen tegen Haemophilus influenzae type b in Nederland. *Infectieziekten Bull* 2000; 11(12): 267-9.
- IGZ99 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Vaccinatietoestand Nederland per 1-1-1998. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, 1999.
- Kel92 Keli SO, Rümke HC. Surveillance van difterie als zeldzame ziekte. Bilthoven: RIVM, 1992; (Rapport 929200001).
- Lig89 Ligthart GJ. The Immune system in human ageing: necessity of the assessment of health status in gerontological studies. (Proefschrift). Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1989.
- Mel94 de Melker HE, Schellekens JFP, Boshuis HGL, e.a. Kinkhoest surveillance 1989-1993: de mogelijke rol van serodiagnostiek. Bilthoven: RIVM, 1994; (Rapport nr 128507001).
- Mel96 de Melker HE, Boshuis HGL, Mommers-MPTM, e.a. Serodiagnostiek van Kinkhoest: interpretatie van hoge IgG/IgA concentraties in acute fase serum: (Her)evaluatie van eenpuntsserologie. Bilthoven: RIVM, 1996; (Rapport nr 128507003).
- Mel98 de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MAE. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 637-43.
- Mel99 de Melker HE, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, e.a. Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 694-700.
- Mel00a de Melker HE, van den Hof S, Berbers GAM, e.a. A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. *Vaccine* 2000; 18: 100-108.
- Mel00b de Melker HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, e.a. Epidemiologie van kinkhoest in Nederland: observaties op grond van surveillancegegevens. *Ned Tijdschr Med Microbiol*, 2000; 8: 101-8.
- Moo00 Mooi FR. Adaptatie van de *Bordetella pertussis*-populatie aan vaccinatie in Nederland. *Med Tijdsch Med Microbiol*, 2000; 8: 109-11.

- Mos70 Mostow SR, Schoenbaum SC, Dowdle WR, e.a. Studies on inactivated influenza vaccines. II. Effect of increasing dosage on antibody response and adverse reactions in man. *Am J Epidemiol* 1970 ; 92: 248-56.
- Plo99 Plotkin SA, Orenstein WA. vaccines. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999.
- Pow84 Powers RD, Hayden FG, Samuelson J, e.a. Immune response of adults to sequential influenza vaccination. *J Med virol* 1984; 14: 169-75.
- Rüm93 Rümke HC, Oostvogel PM, van der VeerM, e.a. Poliomyelitis in Nederland, 1979-1991: immuniteit en blootstelling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137(28): 1380-7.
- Rüm94 Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE, Plantinga AD. Plan voor evaluatie van het rijksvaccinatieprogramma, een discussienota. Bilthoven: RIVM, 1994; (Rapport nr 213676001).
- Sch89 Schouten J, Leering C, Bender J. Leerboek geriatrie. Utrecht/Antwerpen: Bohn, Scheltema & Holkema, 1989.
- Sch00 Schellekens JFP, de Melker HE. Laboratoriumdiagnostiek van infecties met *Bordetella* spp. bij patiënt en populatie. *Med Tijdsch Med Microbiol*, 2000; 8: 112-6.
- Sun97 Sundermann LC, Korting-van Dören ILJ, Berbers GAM, e.a. 'Prospectief vaccinatie onderzoek' . Bilthoven: RIVM, 1997; (Rapport nr 104000.001).
- Tac00 Tacken M, Braspenning J, van Paassen J, e.a. Negen jaar influenzavaccinatie in de huisartspraktijk. *Huisarts en Wetenschap*, 2000; 43: 566-7.
- Vee92 van der Veer M, Rümke HC. Antistof patronen bij ouderen, en respons bij revaccinatie. Rapport in bewerking, 1992.
- Vee93 van der Veer M, van Noorle Jansen LM, Nagel J, e.a. Antistofpatronen in een doorsnede van de Nederlandse bevolking. Bilthoven: RIVM, 1993; (Rapport nr 927901007).
- Zeij00 van der Zeijst BAM, Dijkman MI, Kramers PGN, e.a. Naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21e eeuw. Bilthoven: RIVM, 2000; (Rapport nr 000001001).
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr JJ Sixma, *voorzitter*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr WJHM van den Bosch
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr EHJHM Claassen
hoogleraar cellulaire immunologie; Centraal Diergeneeskundig Instituut, Lelystad,
Rijksuniversiteit Utrecht en Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr RA Coutinho
hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Universiteit van
Amsterdam
 - dr J Desmyter
emeritus hoogleraar virologie; Universiteit Leuven (België)
 - dr G Elzinga, *adviseur*
directeur Volksgezondheid; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr JAA Hoogkamp-Korstanje
hoogleraar medische microbiologie; Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr J Huisman
emeritus hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Rotterdam
 - dr ir CJ Lucas
hoogleraar neuroimmunologie, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr JWM van der Meer
hoogleraar interne geneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
-

- dr HJ Neijens
hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus Universiteit Rotterdam
- dr JHM Nieuwenhuijs, *adviseur*
veterinair inspecteur van de Volksgezondheid; Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr J van der Noordaa
emeritus hoogleraar virologie; Weesp
- dr ADME Osterhaus
hoogleraar virologie; Erasmus Universiteit, Rotterdam
- JL Paardekooper
ziekenhuishygiëniste; Den Haag
- dr EJ Ruitenbergh
hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht; Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam
- dr HA Verbrugh
hoogleraar medische microbiologie; Erasmus Universiteit, Rotterdam
- JK van Wijngaarden, *adviseur*
arts, Inspectie voor de Gezondheidszorg; Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- drs J Sekhuis, *secretaris*
arts, Gezondheidsraad, Den Haag

Als deskundigen zijn geraadpleegd de leden van de Werkgroep Rijksvaccinatieprogramma van de Beraadsgroep Infectie en Immuniteit. De samenstelling van de Werkgroep is als volgt:

- dr J Huisman, *voorzitter*
emeritus hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Rotterdam
- drs RJF Burgmeijer
arts jeugdgezondheidszorg, consultant in Child Public Health, Amsterdam
- dr HJM Cools
hoogleraar verpleeghuisgeneeskunde, Universiteit Leiden
- dr R de Groot
hoogleraar kindergeneeskunde, Erasmus Universiteit, Rotterdam
- dr HC Rümke
kinderarts, Erasmus Universiteit, Rotterdam
- dr HP Verbrugge
Santpoort

- dr SP Verloove-Vanhorick
hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen,
Universiteit Leiden
- mevrouw drs ACG Voordouw
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- JK van Wijngaarden
arts, inspecteur Infectieziekten; Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
Den Haag
- dr BAM van der Zeijst
hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht;
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- drs J Sekhuis, *secretaris*
arts, Gezondheidsraad, Den Haag

Secretariële en administratieve ondersteuning: mevrouw Eva Vandenbussche.

Lay-out: J van Kan