

# Samenvatting

## Inleiding

In de loop van de vorige eeuw werden uiterst werkzame vaccins ontwikkeld die primaire preventie mogelijk maken van infectieziekten die dodelijk kunnen aflopen of ernstige letsels nalaten, zoals pokken, polio en difterie. De toepassing van deze vaccins in een universeel programma gericht naar heel de vatbare (kinder)populatie resulteerde in een indrukwekkende daling van de incidentie van deze infectieziekten zoals de theorie rond groepsimmunitet voorspelt. Deze toestand houdt reeds lange tijd aan maar herintroductie van een infectieziekte blijft steeds mogelijk en kan o.a. het gevolg zijn van een minder goede uitvoering van het programma of een falende vaccin-geïnduceerde immunitet. Het is daarom nodig een continue en uitgebreide surveillance aan te houden. Gedetailleerde informatie over de vaccinatiegraad enerzijds en de overblijvende vatbaarheid anderzijds, en de kenmerken die daarmee verband houden, is hierin zeer nuttig. Dergelijke gegevens laten toe om de impact van vaccinatieprogramma's op de immunitet op bevolkingsniveau na te gaan en om beslissingen te ondersteunen over het behoud of de aanpassing van de bestaande programma's.

Deze thesis bundelt de informatie bekomen uit 2 vaccinatiegraadstudies in Vlaanderen (in 2005 en 2008), en uit 2 serologische studies uitgevoerd in België (in 2002 en 2006). Deze 2 types studies laten toe verschillende aspecten van de doeltreffendheid van het vaccinatieprogramma te beoordelen. Daarnaast hebben we ook nagekeken in welke mate de informatie over de bereikte bescherming tegen vaccineerbare aandoeningen in Vlaanderen uit beide onderzoeksmethodes overeenkomt.

## Studies opgenomen in deze thesis

De opzet van beide onderzoeksmethodes is cross-sectioneel en retrospectief, ze reflecteren dus gebeurtenissen en realisaties uit het verleden. Daarom werd eerst, in **deel 2**, historische informatie in kaart gebracht die een impact kan hebben op het huidige serologische profiel, de vaccinopname en het beleid.

Vervolgens worden in **deel 3** de gegevens voorgesteld van 2 opeenvolgende vaccinatiegraadstudies uitgevoerd in 2005 en 2008. Deze studies beperken zich tot de regio Vlaanderen omdat ze werden uitgevoerd in opdracht van het Vlaams ministerie voor Welzijn, Volksgezondheid en Gezin. Het hoofddoel van deze studies was om de vaccinatiegraad te meten voor aanbevolen vaccins die gratis verkrijgbaar zijn, nl. poliomyelitis (polio), difterie-

tetanus-pertussis (DTP), *H. influenzae* type b (Hib), hepatitis B (HBV), mazelen-bof-rubella (MBR) en geconjugeerde pneumokokken (PCV-7) en meningokokken C (MenC) vaccins. Voor elke studie werd een tweetraps-steekproef van 18-24 maanden oude peuters en van 13-14-jarige adolescenten willekeurig getrokken. De studie van 2005 werd uitgebreid met een steekproef bij 7-jarigen. De resultaten van deze studies werden geanalyseerd naar vaccinatiegraad voor aanbevolen vaccins in de verschillende leeftijdsgroepen samen met leeftijdsspecifieke voorspellers, inhaalvaccinaties uitgevoerd na de kindertijd, en betrokkenheid van de verschillende vaccinatoren in elke leeftijdsgroep (hoofdstukken 3.1-3.4). Daarnaast evalueerden we de navolging van leeftijdsgebonden aanbevelingen voor pertussis- en Hib- vaccins bij jonge kinderen, evoluties daarin sinds de vaccinatiegraadstudie in 1999, en de determinanten van deze navolging (hoofdstuk 3.5). We kwantificeerden ook het werkverlet bij ouders voor zuigelingen- en peutervaccinaties, en tenslotte werd de attitude van ouders van jonge kinderen en adolescenten t.a.v. meervoudige vaccin-injecties tijdens eenzelfde visite nagegaan (hoofdstuk 3.6).

Het derde doel was om een evaluatie te maken van de huidige populatie-immuniteit in België aan de hand van twee serologische studies uitgevoerd in reststalen van 1-65-jarigen. In 2002 werd een leeftijdsgestratificeerde en geografisch representatieve serologische studie uitgevoerd in België, in het kader van deelname aan het Europese Sero-Epidemiology Network 2 (ESEN2)(2001-2004). Om de serologische surveillance verder te zetten werd een gelijkaardige serologische studie opgezet in 2006. De laboratoriumanalyses van beide studies werden uitgevoerd in het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) te Brussel, door middel van commerciële ELISA testen. In **deel 4** van deze thesis worden de leeftijdsspecifieke antilichaamprofielen weergegeven voor mazelen, rubella en hepatitis B in 2002 en 2006 en voor difterie, tetanus en bof in 2006, en wordt het voorspellend effect van woonplaats en geslacht nagegaan.

## **Resultaten**

De resultaten illustreren de waarde van vaccinatiegraadstudies en serologische surveillance voor de evaluatie en sturing van vaccinatieprogramma's.

De vaccinatiegraad in Vlaanderen was hoger in 2008 dan in 2005, en was ook hoger bij de zuigelingen (voor elk onderzocht vaccin, behalve pneumokokken, waren meer dan 90% peuters gevaccineerd, en voor MBR meer dan 95%) dan bij de oudere leeftijden waar de couverture van de meeste aanbevolen vaccins onder de 90% lag. Het niet terugvinden van vaccinatiegegevens bleek echter ook toe te nemen met de leeftijd en met de tijd sinds toediening.

Voor de zuigelingenvaccinatie nam de navolging van leeftijdsgebonden aanbevelingen toe van 1999 naar 2008. De vertraging die wordt gezien in de loop van het schema zou echter nog moeten dalen voor een optimale preventie van ernstige kinkhoest bij zuigelingen. In 2008 werd slechts bij 65% van de zuigelingen een derde dosis van het pertussis-vaccin toegediend binnen de 4 weken na het bereiken van de aanbevolen leeftijd (4 maanden).

De studie bij 7-jarigen toonde aan dat inhaalvaccinaties met MBR1 en HBV na de kindertijd de couverture voor deze vaccinaties hadden doen stijgen met respectievelijk 5% en 6%. De vaccinatiegraad van herhalingsdosisen die nodig zijn op een later tijdstip in de kindertijd, nl. polio 5, DT(P)5, and MBR2, bleek suboptimaal te zijn. Ook voor HVB vaccinatie zagen we een lager bereik bij toediening op adolescentenleeftijd (89% in 2008) dan in de kindertijd (95% in 2008). De analyses naar determinanten van de vaccinatiestatus suggereren voornamelijk een nood aan ondersteuning voor vaccinerende artsen die niet aan preventieve organisaties verbonden zijn. Daarnaast wijzen ze op de noodzaak om specifieke ondersteuningsstrategieën te ontwikkelen voor grote gezinnen en gezinnen met een lagere socio-economische achtergrond, en voor kinderen die bijzonder onderwijs volgen. Elke interventie die als doel heeft de vaccinopname te verhogen moet zowel het tijdig toedienen van vaccins als het vervolledigen van het schema beogen, vermits gelijkaardige risicofactoren werden gevonden voor vertraging als voor onvolledigheid van schema's.

Verder vonden we dat werkverlet voor vaccinatie van baby's en peuters zelden nodig is, en dat ouders van zowel jonge als oudere kinderen verkiezen om niet meer dan 2 vaccin-injecties tijdens eenzelfde visite te laten uitvoeren.

Hoewel voorzichtigheid bij interpretatie van de serologische resultaten in **deel 4** zeker aangewezen is, wijzen deze erop dat de mazelenimmunitet bij kinderen en jonge volwassenen (5-24-jarigen in 2006) nog onvoldoende is om deze infectie te elimineren, en dat bof-epidemieën bij adolescenten en volwassenen mogelijk zijn (hoofdstuk 4.4). De rubella-immunitet bij vruchtbare vrouwen blijkt onvoldoende om congenitaal rubellasyndroom volledig te voorkomen (15% heeft een niet-protectieve titer). De Europese vergelijking binnen het ESEN2 project (hoofdstukken 4.1-4.2) toonde dat seronegativiteit voor mazelen en rubella bij kinderen en ook de prevalentie van niet-beschermdende antilichaamtiteren bij vrouwen op vruchtbare leeftijd hoger waren in België dan in de meerderheid van de andere deelnemende landen.

Deze bevindingen onderlijnen de noodzaak om de vaccinatiegraad van MBR2 te verbeteren, onder meer door inhaalvaccinaties ook na adolescentie. Daarnaast blijft het nodig op systematische basis een rubella-screening aan te bieden aan zwangere vrouwen of nog beter

tijdens een pre-conceptie raadpleging, zodat seronegatieve vrouwen alsnog gevaccineerd kunnen worden.

Het HBV seroprofiel bij 1-19 jarigen bevestigt de bevindingen van de vaccinatiegraadstudies en illustreert de toenemende couverture met HBV-vaccin sinds de haperende start van het universeel programma eind jaren negentig (hoofdstukken 4.3 en 4.5). Maar ook de beperkingen van serologische studies om de HBV-couverture te schatten voor leeftijdsgroepen die reeds langer geleden gevaccineerd werden, kwamen aan het licht. De analyse naar merkers van HBV-infectie toonde dat de HBV-prevalentie bij 1-19 jarigen (2%) weinig of niet gewijzigd is sinds vaccinatie werd gestart.

Een rechtstreekse vergelijking van serologische en vaccinatiegraad resultaten voor MBR, HBV en difterie in geboortecohortes uit Vlaanderen die met beide onderzoeksmethodes werden geëvalueerd was geruststellend, al waren de serologische data beperkt (hoofdstuk 4.6).

Voor difterie en tetanus wordt aangetoond dat de vervanging van de volwassen T booster door dT de immuniteit heeft bevorderd in de leeftijdsgroep van 15-25 jarigen, maar dat het dT-boosterbeleid nog onvoldoende de volwassenen ouder dan 40 jaar bereikt. De laagste proportie met seroprotectieve titer werd gevonden bij 55-59-jarigen voor difterie (20%) en bij 60-65-jarigen voor tetanus (80%) (hoofdstuk 4.5).

Regionale en geslachtsgerelateerde verschillen waren beperkt en kunnen verklaard worden vanuit verschillen in beschikbaarheid, aanbod of aanvaarding van de vaccins (hoofdstukken 4.4-4.5). We vonden regionale verschillen in seronegativiteit voor hepatitis B, te wijten aan verschillen in vaccin-opname, en in mindere mate ook voor mazelen en rubella, maar de immuniteit tegen deze ziekten is suboptimaal in elke regio. Het lijkt daarom aangewezen de bestaande mogelijkheden voor inhaalvaccinatie van beide MBR-dosissen uit te breiden, en hepatitis B vaccinatie te blijven aanbieden aan volwassenen die een hoger risico lopen door hun beroep of lifestyle. Voor tetanus waren vrouwen vaker onbeschermd. De momenteel aanbevolen "cocoon strategie" met difterie-tetanus-pertussis vaccin voor volwassenen vormt een mogelijkheid om oudere volwassenen met kleinkinderen aan te spreken, maar meer inspanningen zijn nodig. Gezamenlijke acties van verschillende gezondheidszorgverstrekkers, zoals gepromoot wordt in de jaarlijkse Europese Vaccinatieweek, kunnen dit doel helpen bereiken.

In de **discussie (deel 5)** pleiten we verder om zowel vaccinatiegraadstudies als serologische studies op regelmatige basis uit te voeren, om trends van de immuniteit in de

populatie in de tijd te kunnen detecteren en te interpreteren, zoals in deze thesis. Dit biedt ook de mogelijkheid tot onderlinge validering, al moeten de beperkingen van beide types studies in rekening worden genomen. Daarnaast is het nuttig de surveillance van vaccins en van de ziekten die ze voorkomen verder uit te bouwen binnen een breder kader van verruimde surveillance van vaccinatieprogramma's, op klinische vlak, laboratorium-vlak en qua veiligheid. Degelijke surveillance op al deze vlakken zou de opvolging van de vaccinatieprogramma's in België aanzienlijk verbeteren en zo mogelijkheden scheppen om zijn doeltreffendheid nog verder te verhogen.