

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU  
BILTHOVEN

Rapport nr. 104000.001

**“Prospectief vaccinatie onderzoek”**

Antistofrespons bij kinderen in het Rijksvaccinatie  
programma, een longitudinaal onderzoek.

Tussenrapportage

L.C. Sundermann, I.L.J. Korting - van Dören,  
G.A.M. Berbers, H.C. Rümke

september 1997

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie voor Preventieve en  
Curatieve Gezondheidszorg (IGZ) in het kader van subproject 104040, Serologische  
productbegeleiding.

**VERZENDLIJST**

1	Hoofdinspecteur Preventieve en Curatieve Gezondheidszorg
2	Directeur-Generaal
3	Inspectie Gezondheidszorg, Inspecteur Infectieziekten
4	Voorzitter van de Gezondheidsraad
5	Gezondheidsraad, werkgroep Rijksvaccinatieprogramma
6	Directie NIPG/TNO
7	NIPG/TNO, Dr. G.J. Vaandrager
8	NIPG/TNO, A.W.J. Teunissen
9	Dr. J. Nagel
10	Dr. G. van Steenis
11	Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse Bibliografie, Antwoordnummer 13018, 2501 VC Den Haag
12	Directie RIVM
13	Directeur sector Vaccins
14	Directeur sector Volksgezondheids onderzoek
15	Hoofd LVO
16	Hoofd LCB
17	Hoofd KRZ
18	Hoofd LPO
19	Hoofd LVM
20	Hoofd CIE
21	Hoofd LIS
22	Mw. Dr. M.A.E. Conijn-van Spaendonck
23	Dr. J.F.P. Schellekens
24	Hoofd LIO
25-36	Medewerkers LVO
37-40	Auteurs
41-190	Ouders van aan het onderzoek deelnemende kinderen
191	SBD/Voorlichting & Public Relations
192	Bureau Rapportenregistratie
193	Bibliotheek RIVM
194-214	Reserve exemplaren t.b.v. Bureau Rapportenbeheer
215-244	Reserve exemplaren

## WOORD VOORAF

Dit rapport beoogt het voorlaatste te zijn dat verslag doet over het “Prospectief vaccinatie onderzoek” (PVO). Gepland is om na een laatste bloedafname met een afrondend rapport te komen.

Vooraf willen wij een woord van dank richten aan alle mensen die de uitvoering van het PVO mogelijk hebben gemaakt. Dat zijn op de eerste plaats alle deelnemers en hun ouders. De ouders hadden ten tijde van de geboorte van hun kind het besef dat met het PVO een unieke verzameling gegevens kon worden aangelegd. Bovendien waren zij in de gelegenheid om zelf een tastbare bijdrage te leveren met de medische handelingen die met een dergelijk onderzoek samenhangen. De betrokkenheid van de ouders blijkt ook uit de vele vragen die ons bereikten over de afronding van het project, en de talrijke adreswijzigingen die ons spontaan bereikten. Wij realiseren ons dat wij hen veel dank verschuldigd zijn en dat zonder hun medewerking het PVO nooit zover was gekomen.

Voorts hebben in de afgelopen jaren vele mensen gedurende korte of langere tijd aan dit unieke project gewerkt. Zonder de niet genoemden te kort te willen doen willen wij de volgende organisaties en personen met name noemen:

NIPG/TNO:	G.J. Vaandrager
	H.J.J. Spook <sup>†</sup>
	A.W.J. Teunissen
RIVM	Mw. M.A.C. Blok
	Mw. L.M. van Noorle Jansen
	Mw. M. van der Veer
	J.B. Reitsma
	Mw. Ch.A. Hannik <sup>†</sup>
	Betrokken laboratoria:
	LVO
	LCB
	LIS
	LIO

**INHOUD**

Verzendlijst	2
Woord vooraf	3
Abstract	5
Samenvatting	6
1. Inleiding	7
1.1. Beschrijving van het Rijksvaccinatie programma	7
1.2. Doel en vraagstelling van het onderzoek	8
2. Materiaal en methoden	9
2.1. Opzet van het onderzoek	9
2.2. Bepalingsmethoden van de antistoffen	11
2.3. Verwerking van gegevens en statistiek	12
3. Resultaten	14
3.1. Deelnemers	14
3.2. Immuunstatus	14
3.3. Bijwerkingen	16
4. Discussie	18
4.1. Difterie	18
4.2. Tetanus	18
4.3. Polio	19
4.4. Kinkhoest	19
4.5. Mazelen	19
4.6. Bof	20
4.7. Rubella	20
5. Conclusies en aanbevelingen	21
Literatuur	23
Bijlagen	24
Tabellen	24
Figuren	30
Formulieren	34

**ABSTRACT**

A unique longitudinal serosurvey has been started in 1980 to investigate the serological response after vaccination of children in the National vaccination programme in the Netherlands. Through (para-) medical journals parents were asked to let their children participate in the study, more than 130 children were included in the study. At the moment the first twelve blood samples of each child have been analysed; a last sample was taken in the spring of 1997 in order to be able to assess the persistence of antibody levels over a longer period, at age 15-17 years.

This report gives an interim result of the antibody levels against diphtheria, tetanus, pertussis, polio, measles, mumps and rubella. Children are well protected shortly after the last vaccination in the National Vaccination Programme. After finishing the analyses of the last sample a full report will be published.

## **SAMENVATTING**

In 1980 is een uniek longitudinaal onderzoek gestart naar de antistofrespons op de vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma bij kinderen in Nederland. Door middel van advertenties in (para-) medische tijdschriften zijn ouders benaderd voor deelname van hun kinderen, ruim 130 kinderen hebben uiteindelijk aan dit onderzoek deelgenomen. Inmiddels zijn de resultaten van de eerst twaalf bloedmonsters van ieder kind geanalyseerd; een dertiende bloedmonster is in het voorjaar van 1997 verzameld om nog een uitspraak te kunnen doen over de persistentie van de antistofniveaus tot 15-17 jarige leeftijd.

In dit rapport wordt een tussentijdse beschrijving gegeven van de gemeten antistofniveaus tegen difterie, tetanus, kinkhoest, polio, bof, mazelen en rubella. De deelnemende kinderen zijn goed beschermd kort na de laatste vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma. Na analyse van het laatste monster zal een eindrapportage volgen.

## 1. INLEIDING

Eind zeventiger jaren heeft het toenmalige Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (RIV), in samenwerking met het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO (NIPG), een prospectief vaccinatieonderzoek (PVO) opgezet. Dit onderzoek is opgezet met het doel referentiewaarden te verzamelen over de ontwikkeling en handhaving van de serologische immuunstatus met betrekking tot de infectieziekten, waartegen in het kader van het Rijksvaccinatie Programma (RVP) wordt gevaccineerd.

Hiervoor is een groep kinderen gedurende het vaccinatieprogramma gevolgd. Voor en na iedere vaccinatie is bloed afgenomen voor de bepaling van antistoffen. Tevens zijn door de ouders formulieren ingevuld over algemene en lokale klachten na iedere vaccinatie.

De resultaten van dit onderzoek geven inzicht in de antistofrespons tegen iedere component van het RVP waarmee een indruk van de effectiviteit van het RVP kan worden verkregen. Tevens kunnen deze cijfers dienen als vergelijkingsmateriaal (referentiewaarde) indien verbeterde (bijvoorbeeld een a-cellulair kinkhoest vaccin) of nieuwe vaccins (Haemophilus influenzae b) worden geïntroduceerd.

In dit rapport wordt een tussentijdse beschrijving gegeven van deze studie. Het tijdstip van rapportage is nu gekozen, omdat inmiddels alle deelnemende kinderen de leeftijd waarop de laatste enting wordt gegeven zijn gepasseerd. Zodoende kan er een beeld gegeven worden over de opbouw van de immuniteit in de eerste negen levensjaren.

### 1.1. Beschrijving van het Rijksvaccinatie programma

Gedurende de jaren van het onderzoek bestond het Rijksvaccinatie programma in Nederland uit het volgende schema: het gecombineerde difterie, kinkhoest, tetanus en (geïnactiveerd) polio vaccin (DKTP) op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden. Een difterie, tetanus en polio (DTP) revaccinatie, zonder de kinkhoest component, op de leeftijd van 4 en 9 jaar. Een levend mazelen vaccin wordt gegeven vanaf 14 maanden, zowel aan jongens als aan meisjes. Meisjes van 11 jaar werd bovendien een vaccinatie met een levend, verzwakt rode hondvaccin aangeboden. Met ingang van 1987 is de enting met het levende mazelenvaccin vervangen door een enting met een gecombineerd, levend vaccin tegen bof, mazelen en rode hond (BMR) op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar. De enting van 11-jarige meisjes tegen rode hond kon daardoor in 1989 vervallen. De deelnemers aan dit onderzoek bereikten de 9-jarige leeftijd na de invoering van het BMR-vaccin, zodat ook zij op 9-jarige leeftijd een BMR-vaccin kregen toegediend. Daarmee kan ook het effect van deze invoering worden meegenomen in dit onderzoek.

Dankzij de efficiënte organisatie van het RVP en de brede acceptatie van de vaccinaties bij het publiek ligt de landelijke vaccinatiegraad rond de 95%.

## 1.2. Doel en vraagstelling van het onderzoek

Het prospectief vaccinatie onderzoek is opgezet om een inzicht te verkrijgen in de ontwikkeling van de immuniteit van 0-15 jarigen en de mogelijke entreacties na enting volgens het Rijksvaccinatie programma. Dit werd door de toenmalige onderzoekers als volgt geformuleerd<sup>1</sup>:

*Het doel is gegevens te verzamelen over de ontwikkeling van de immuniteit en de eventuele entreacties ten aanzien van infectieziekten waartegen volgens het Rijksvaccinatieprogramma wordt ingeënt.*

*Het onderzoek wordt wenselijk geacht in verband met de volgende vragen:*

- 1. Kan het aantal DKTP-entingen tot drie worden teruggebracht?*
- 2. Is revaccinatie tegen mazelen noodzakelijk?*
- 3. Welke bijwerkingen worden na de verschillende routine-entingen waargenomen?*

Dit rapport gaat uitsluitend in op de verzamelde serologische gegevens uit het PVO.



## 2. MATERIAAL EN METHODEN

### 2.1. Opzet van het onderzoek

#### 2.1.1. Deelnemers

Gestructureerde werving van de onderzoeksdeelnemers geschiedde door plaatsing van oproepen gericht aan toekomstige ouders in een aantal medische en paramedische tijdschriften. Voordat de advertenties verschenen zijn enkele deelnemers aangemeld van wie de ouders op de hoogte waren van het geplande onderzoek.

De oproepen zijn in de volgende tijdschriften geplaatst, tevens is het jaar van plaatsing vermeld.

Tijdschrift	Jaar van plaatsing
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	1980, 1981, 1982
Tijdschrift voor Kindergeneeskunde	1980, 1981
Medisch Contact	1980, 1981, 1982
Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde	1980, 1981
Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg	1980, 1981
Huisarts en Wetenschap	1980, 1981
Tijdschrift voor Maatschappelijke Gezondheidszorg	1981
Analyse	1981
Tijdschrift voor Ziekenverpleging	1981, 1982
Tijdschrift voor Diergeneeskunde	1981, 1982
Pharmaceutisch Weekblad	1981, 1982
Tijdschrift voor Fysiotherapie	1981, 1982

Gezien de wijze van werven valt te verwachten dat er geen evenredige afspiegeling van de Nederlandse bevolking heeft deelgenomen aan het onderzoek.

Er werd een spreiding beoogd in geboortedata teneinde seizoensinvloeden van bepaalde infecties uit te sluiten, daarom werd de werving gespreid over 1980 en 1981.

#### 2.1.2. Onderzoekschema

In de volgende tabel zijn de onderzoekshandelingen weergegeven. De genoemde leeftijden zijn zogenaamde sleutelleeftijden.

Meetmoment	Leeftijd	Vaccinatie	Bloedafname
1	0 mnd		1
2	3 mnd	DKTP 1	2
3	4 mnd	DKTP 2	3
4	5 mnd	DKTP 3	4
5	6 mnd		5
6	11 mnd	DKTP 4	6 <sup>1</sup>
7	14 mnd	M 1, DKTP 4 <sup>1</sup>	7
8	15 mnd		8
9	4 jr	DTP 5	9
10	4 jr + 1 mnd		10
11	9 jr	DTP 6 BMR 2	11
12	9 jr + 1 mnd		12
13	15 jr		13

<sup>1</sup> Optioneel kon DKTP 4 later, tegelijk met de eerste enting tegen mazelen gegeven worden, in dat geval verviel afname 6

De ouders van de deelnemende kinderen werden nauw betrokken bij de uitvoering van de studie; zij waren in veel gevallen zelf gekwalificeerd om medische handelingen, zoals vaccinaties en bloedafnames, te verrichten. Afnamemateriaal voor bloedmonsters en, waar van toepassing, enquêteformulieren (zie bijlage) voor registratie van klinische basisgegevens en klinische observaties na een vaccinatie werden aan de ouders gezonden en door hen weer geretourneerd aan het RIV(M).

### 2.1.3. Vaccinaties en vaccins

Vaccinaties werden volgens het op het moment van de vaccinatie geldende standaard schema van het RVP gegeven: DKTP vaccin op de leeftijd van 3, 4, 5, en 11 maanden, mazelen vaccin vanaf 14 maanden, DTP vaccin op de leeftijd van 4 jaar en 9 jaar, deze laatste gecombineerd met een BMR vaccinatie. Vaccinaties met DKTP en DTP vaccin worden intramusculair gegeven. Mazelen- en BMR vaccinatie geschiedt subcutaan. De gebruikte vaccins komen uit partijen die regulier worden gebruikt in het RVP, er zijn geen specifieke partijnummers gereserveerd voor deze studie. De vaccins voldeden uiteraard aan de vrijgifte eisen die voor de onderscheiden vaccins gelden.

De genoemde leeftijden zijn zogenaamde sleutelleeftijden. Bij iedere vaccinatie is tevens de werkelijke leeftijd vastgelegd, afwijkingen ten opzichte van de sleutelleeftijd kunnen voorkomen, bijvoorbeeld bij uitstel van een vaccinatie ten gevolge van ziekte.

#### 2.1.4. Bloedafnames

Bloedafname 1 bestond uit navelstrengbloed of uit een binnen 1 maand na de geboorte afgenomen bloedmonster van de moeder. Bij kinderen die via sectio caesarea geboren werden is navelstrengbloed onderzocht en geen moederlijk bloed na de geboorte. Dit is relevant in verband met eventuele bloedtransfusies rond een keizersnede, waarbij de moeder passief geïmmuniseerd kan worden. Alle volgende monsters zijn afkomstig van het kind, en afgenomen vlak voor en ca. 1 maand na een vaccinatie.

Bloedafnames werden uitgevoerd door de huisarts, consultatiebureauarts, kinderarts of door ouders indien zij een dergelijk beroep uitoefenden. Bij een enkel kind vonden bloedafnames op het RIVM plaats, in dat geval vond geen postverzending plaats. Bloed werd verkregen door middel van een venapunctie of een vingerprik met behulp van capillairen.

De bloedmonsters werden per post naar het RIVM verzonden. Na aankomst werd het bloed gecentrifugeerd en ingevroren. Serologische bepalingen werden vervolgens batchgewijs uitgevoerd.

## **2.2. Bepalingsmethoden van de antistoffen**

Alle serologische bepalingen zijn door laboratoria van het RIVM verricht. De coördinatie hiervan lag in handen van het toenmalige Medisch Centrum Vaccinzaken (inmiddels opgegaan in het huidige Laboratorium voor veldonderzoek vaccins, LVO) van het RIVM.

### 2.2.1. difterie en tetanus

De eerste monsters zijn met een ELISA bepaling gemeten. Tijdens de loop van het onderzoek kwam een betere testmethode beschikbaar. Met deze methode zijn alle serummonsters alsnog bepaald, helaas bleek niet van iedere onderzoeksdeelnemer voldoende serum voorhanden om deze herbepaling te verrichten. In de rapportage wordt alleen gebruik gemaakt van deze laatste bepalingsmethode, de toxine-binding inhibitie (ToBI) test. Deze test is elders beschreven<sup>2</sup>.

De meetgrens voor deze bepaling is 0,03 IE/ml. Meetwaarden gelijk aan of kleiner dan deze grens worden gecodeerd als 0,01 IE/ml; waarden groter dan 16 zijn gecodeerd als 20 IE/ml. De grenswaarde voor bescherming wordt voor zowel difterie als tetanus gesteld op 0,1 IE/ml.

### 2.2.2. poliomyelitis

Polioantistoffen zijn gemeten met de microtiterneutralisatietest, zoals beschreven door Albrecht<sup>3</sup>.

De gemeten titers worden weergegeven als  $2^{\text{log-reciproke}}$  waarden. Waarden kleiner dan  $2^1$  worden gecodeerd als 0; waarden groter dan  $2^{12}$  worden gecodeerd als 13.

Voldoende beschermd zijn personen met een titer van  $2^3$  of hoger ( $\geq 3$ ). Een lagere titer hoeft echter niet te betekenen dat er sprake is van onvoldoende bescherming. Doordat vaak wel een voldoende priming heeft plaatsgevonden zal na contact met poliovirus snel een voldoende hoog antistofniveau ontstaan.

### 2.2.3. kinkhoest

Voor kinkhoest is gebruik gemaakt van de kinkhoest agglutinatietest, zoals beschreven door Manclark<sup>4</sup>. Hierbij is gestart met een 1:10 voorverduunning.

De gemeten waarden worden als titers weergegeven. Tevens wordt een verdeling gemaakt van de gemeten titers over een viertal titerklassen: 0-10, 10-80, 80-320 en  $\geq 320$ . De correlatie met bescherming is echter niet bekend.

### 2.2.4. mazelen

Voor de bepaling van mazelen antistoffen zijn twee testen gebruikt.

HAR De monsters 1 tot en met 12 zijn bepaald met de haemagglutinatie remmingstest. Deze methode is afgeleid van een vergelijkbare test voor rubella antistoffen<sup>5</sup>.

ELISA De monsters 11 en 12 zijn eveneens bepaald met behulp van een indirecte ELISA. Deze test is vergelijkbaar met de test die gebruikt is voor bof antistoffen<sup>6</sup>.

HAR uitslagen worden weergegeven als  $^2\log$  reciproke titers; een waarde lager dan 3 geldt als negatief en duidt op onbeschermd zijn.

ELISA titers worden in een extinctiewaarde uitgedrukt, een waarde  $< 0,250$  geldt als negatief, een waarde tussen 0,250 en 0,300 is dubieus, een waarde  $\geq 0,300$  is positief en duidt op bescherming.

### 2.2.5. bof

Bof antistoffen zijn bepaald met behulp van een indirecte ELISA. Deze testmethode is beschreven door Berbers<sup>6</sup>.

Bof titers worden in een extinctiewaarde uitgedrukt, een waarde  $< 0,230$  geldt als negatief, een waarde tussen 0,230 en 0,300 is dubieus, een waarde  $\geq 0,300$  is positief en duidt op bescherming.

### 2.2.6. rubella

Rubella antistoffen zijn bepaald met behulp van een indirecte ELISA. Deze test is vergelijkbaar met de test die gebruikt is voor bof antistoffen<sup>6</sup>.

Rubella titers worden in een extinctiewaarde uitgedrukt, een waarde  $< 0,250$  geldt als negatief, een waarde tussen 0,250 en 0,300 is dubieus, een waarde  $\geq 0,300$  is positief en duidt op bescherming.

## **2.3. Verwerking van gegevens en statistiek**

De gemeten waarden zijn door het MCI verzameld. Na verificatie van de waarden zijn deze voor verdere bewerking ingevoerd in een database.

De analyse van de antistof concentraties is per vaccincomponent uitgevoerd. Bij de beschrijving van de titerklassen en de berekening van de geometrisch gemiddelde titers op de meetmomenten zijn alle uitslagen geaccepteerd, voor zover tenminste één bloedafname van het kind aanwezig was.

De bewerking van de gegevens is gedaan met behulp van het databaseprogramma dBASE IV versie 1.5 en het spreadsheetprogramma Quattro Pro versie WIN-5.0. De statistische analyse vond plaats met het programma Minitab 8, waarna de resultaten m.b.v. Quattro Pro versie WIN-5.0 verder zijn verwerkt.

### 3. RESULTATEN

#### 3.1. Deelnemers

In totaal werden 169 deelnemers door hun ouders aangemeld, doorgaans al voor de geboorte van het kind.

Van 144 kinderen zijn één of meerdere bloedafnames ontvangen. Enkele gegevens van deze groep staan vermeld in Tabel 1. Gedurende de aanmeldingsfase (tot de eerste bloedafname) en tijdens het onderzoek trokken een aantal ouders/verzorgers zich terug uit het onderzoek. De reden voor uitval was meestal de frequente bloedafnames die als te belastend zouden worden ervaren. Een indruk van het aantal afvallers kan worden verkregen uit de totalen die bij iedere afname zijn vermeld.

Van 138 kinderen is de leeftijd van de moeder bij de geboorte bekend. Deze was gemiddeld 29,9 jaar, met als uitersten 20,6 en 39,7 jaar.

#### 3.2. Immunusstatus

Niet alle mogelijke antistofbepalingen zijn voor alle bloedmonsters uitgevoerd. Hiervoor zijn twee hoofdredenen aan te wijzen:

- niet van iedere deelnemer werd voldoende materiaal ontvangen, hetzij door inzending van onvoldoende materiaal, hetzij door breuk tijdens het transport,
- tijdens het onderzoek kwam een nieuwe bepalingmethode voor difterie en tetanus antistoffen beschikbaar; van een aantal monsters was op dat moment onvoldoende materiaal over om de bepaling over te doen, desondanks is ervoor gekozen om alleen waarden bepaald met deze nieuwe methode in de analyse toe te laten.

Twee moeders zijn enkele jaren voor de bevalling gevaccineerd, dit leverde de volgende aanvangstiters op bij hun kinderen (D=difterie; T=tetanus; P1, P2, P3 = polio resp. type 1; 2 en 3):

Nr	Ontvangen vaccin door moeder	Bloed monster	D IE/ml	T IE/ml	P1	P2	P3
21	T	2	0.01	0.35	6	5	5
50	DTP	1	-	-	9	6	6
		2	-	-	5	5	6

Deze vaccinaties hebben er niet toe geleid dat de kinderen een zeer hoge aanvangstiter hadden. Ze liggen allen onder of op het 75-ste percentiel van de gemeten titers, tenminste 25% heeft dus hogere aanvangstiters.

In de volgende secties is een serologische beschrijving van het ingezonden materiaal opgenomen, gerangschikt naar ziekteverwekker. Daarnaast is gekeken of een relatie kon worden gevonden tussen enerzijds de titerhoogten bij de diverse meetmomenten en anderzijds een hoge resp. lage aanvangstiter. De gevonden verschillen na het voltooien van de basisimmunisatie zijn in een tabel samengevat (Tabel 2).

### 3.2.1. Difterie

De resultaten van de antistofbepalingen tegen difterie zijn samengevat in een tabel (Tabel 3). In een figuur is gecombineerd weergegeven de geometrisch gemiddelde titer met het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval, en het percentage onvoldoende beschermden, gedefinieerd als een titer van minder dan 0,1 IE/ml (Figuur 1).

### 3.2.2. Tetanus

De resultaten van de antistofbepalingen tegen tetanus zijn samengevat in een tabel (Tabel 4). In een figuur is gecombineerd weergegeven de geometrisch gemiddelde titer met het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval, en het percentage onvoldoende beschermden, gedefinieerd als een titer van minder dan 0,1 IE/ml (Figuur 2).

### 3.2.3. Polio

De resultaten van de antistofbepalingen tegen polio, type 1, 2 en 3, zijn samengevat in een drietal tabellen (Tabel 5, Tabel 6, Tabel 7). In eveneens drie figuren is gecombineerd weergegeven de gemiddelde titer met het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval, en het percentage dat een titer heeft van minder dan 3 (Figuur 3, Figuur 4, Figuur 5). Deze groep heeft een lage of zelfs afwezige bescherming. Het complement van deze laatste groep zijn zij met een goede of zeer goede bescherming.

### 3.2.4. Kinkhoest agglutinerende antistoffen

De resultaten van de agglutinatietiters tegen kinkhoest zijn samengevat in een tabel (Tabel 9). Hierin is niet een percentage onbeschermd opgenomen maar een overzicht van de verdeling van titers over een viertal titerklassen. In een figuur is gecombineerd weergegeven de geometrisch gemiddelde titer met het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval, en het percentage dat een titer heeft minder dan 10 en minder dan 80 (Figuur 7), dit als indicatie voor mogelijk onvoldoende bescherming. De betekenis van de gevonden agglutinatietiters is echter beperkt, aangezien er niet direct een relatie bestaat tussen titerhoogte en mate van bescherming.

### 3.2.5. Mazelen, HAR titers

De resultaten van de antistofbepalingen tegen mazelen zijn samengevat in een tabel (Tabel 8). In een figuur is gecombineerd weergegeven de gemiddelde titer met het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval, en het percentage dat een titer heeft van minder dan 3 (Figuur 6).

Daarnaast is gekeken op welke leeftijd de gemeten pré vaccinatie titers kleiner zijn dan 3. Dit blijkt op te treden bij alle bloedmonsters van kinderen die 1 jaar of ouder waren (afname 6 en 7).

### 3.2.6. Bof, mazelen en rubella, ELISA titers

De interpretatie van de ELISA titers is opgenomen in een tabel (Tabel 10). Aangezien er niet direct een waarde mag worden gehecht aan de absolute ELISA titers is verder geen weergave opgenomen van de gemiddelde titers.

## 3.3. Bijwerkingen

Ofschoon dit rapport uitsluitend ingaat op de serologische gegevens is er ook naar bijwerkingen gekeken.

In een in 1988 gehouden bijeenkomst is onder meer aandacht besteed aan de geregistreerde bijwerkingen, geïnventariseerd door middel van een open vragenlijst (bijlage). Een korte samenvatting gemaakt door A.W.J. Teunissen (N.I.P.G. Leiden) daarvan volgt hierna. Er wordt een onderscheid gemaakt naar lokale en algemene, majore en minore bijwerkingen.

Symptoom	Enting	DKTP 1		DKTP 2		DKTP 3		DKTP 4		M 1	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
• lokaal minor		69	53	60	47	46	36	54	44	0	0
• lokaal minor + algemeen minor		11	8	10	8	12	9	17	14	0	0
• algemeen minor		11	8	4	3	12	9	10	8	48	48
• lokaal major		2	2	2	2	3	2	2	2	0	0
• lokaal major + algemeen minor		1	1	1	1	0	0	1	1	0	0
• algemeen major		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
• geen reactie		37	28	51	40	54	43	38	31	50	50
Totaal		131	100	128	100	127	100	123	100	99	100

Na enting met DKTP komen minor reacties veelvuldig voor, ca. 55% tot 70% na iedere enting. Het betreft dan voornamelijk pijn en roodheid rond de injectieplaats. Bij ca. 10% van de deelnemers ontstond koorts van 39 °C of hoger. Er hebben zich geen collaps, convulsies en encephalopathische reacties voorgedaan.



Na mazelen enting werden 99 enquêteformulieren ontvangen. Ongeveer de helft van de kinderen had een algemene minor reactie, bestaande uit: catarrhale verschijnselen (29), exantheem (16), malaise/hangerigheid (13) en koorts (tot 39 °C in 6 gevallen, 39 tot 40 °C in 12 gevallen). De 29 kinderen met catarrhale verschijnselen hadden: primaire rhinitis (17), conjunctivitis (8) en/of diarree (4). Bij een aantal kinderen paste de beschrijving bij het klinisch beeld van mazelen, hetgeen uiteraard te verwachten is ("vaccinitis").

Een algemene major reactie trad op na mazelen vaccinatie: een kind met hoge koorts (40,4 °C). Volgens de ouders was dit kind niet ernstig ziek.

## 4. DISCUSSIE

### 4.1. Difterie

Vergeleken met de antistoftiters tegen tetanus liggen de niveaus van difterie antistoffen op een substantieel lager peil. Pas na de vaccinatie op vierjarige leeftijd blijkt dat alle onderzochte kinderen over een voldoende beschermende titer beschikken. Eén van hen is echter na de vaccinatie op 9 jaar onvoldoende beschermd, terwijl eerder wel een voldoende bescherming werd genoten. [Dit betreft deelnemer nr. 163, deze had een postvaccinatie titer van 0,09 IE/ml, terwijl na de enting op vier-jarige leeftijd een titer van 2,00 werd behaald.]

Deze cijfers completeren het beeld dat eerder werd vastgesteld in een dwarsdoorsnede van de Nederlandse bevolking van 15 jaar en ouder en in een studie naar de antistofpatronen bij RIVM-medewerkers: de bescherming, gemeten aan het gehalte antistoffen tegen het difterietoxine, van de Nederlandse bevolking tegen difterie is niet optimaal.

Over de in de RIVM onderzoeken gehanteerde grenswaarde van 0,1 IE/ml valt te discussiëren. Er zijn echter goede gronden om voor deze voorzichtige maat te kiezen.

- Ten eerste vanwege het ‘better safe than sorry’ standpunt dat binnen het instituut wordt ingenomen. In het gebied tussen 0,01 en 0,1 IE/ml blijkt een slechts partiële bescherming te bestaan.
- Ten tweede heeft de gebruikte bepalingsmethode een meetdrempel die boven de internationaal gehanteerde grenswaarde ligt. Waarden onder 0,03 IE/ml konden destijds niet betrouwbaar bepaald worden. Inmiddels zijn de testen verder ontwikkeld zodat ook lage titers betrouwbaar gekwantificeerd kunnen worden.

In de praktijk blijkt difterie onder de Nederlandse bevolking geen probleem te zijn. De ziekte kwam de laatst jaren niet of nauwelijks voor, maar de omvang van blootstelling uit landen waar de ziekte wel voorkomt is onbekend.

### 4.2. Tetanus

De bescherming tegen tetanus na het eerste levensjaar, dus na het completeren van de basisimmunisatie, ligt op een aanvaardbaar hoog peil. Ofschoon de gemeten pré-vaccinatie titers gemiddeld genomen nogal laag zijn, en bij een enkel onderzocht kind onder het gehanteerde minimumniveau voor een adequate bescherming zakt, reageert toch iedereen met een voldoende boosterrespons zodat na revaccinatie er snel een voldoende bescherming bestaat.

Na vaccinatie op 9 jarige leeftijd worden hoge titers bereikt. Dit wordt in de resultaten gemaskeerd doordat gekozen is om titers groter dan 16 te stellen op 20. Dit verklaart tevens het smalle betrouwbaarheidsinterval bij meetmoment 12, en in mindere mate bij meetmoment 10. Interessant zou zijn te weten hoe lang een dergelijk hoge titer op peil blijft, mogelijk dat dit bij vervolgonderzoek nog achterhaald kan worden.

Ten aanzien van de gehanteerde grenswaarde van 0,1 IE/ml kunnen dezelfde kanttekeningen worden gemaakt als onder 3.2.1.

#### **4.3. Polio**

Na het voltooien van de basisimmunisatie, bereikt met de vierde DKTP enting, blijken alle onderzochte kinderen een optimale bescherming te genieten tegen polio, type 1, 2 en 3.

Naarmate de enting op vier-jarige leeftijd nadert neemt de bescherming tegen polio type 3, en in iets mindere mate ook tegen type 2, wat af om na de enting weer op een optimaal peil te komen. Voor polio type 3 herhaalt dit zich bij de enting op 9-jarige leeftijd.

Ook deze bevindingen zijn geheel in lijn met eerdere ervaringen bij andere leeftijdsgroepen. In een doorsnede van de Nederlandse bevolking blijkt een goede immuniteit te bestaan tegen type 1 en een minder goede tegen type 3. De bescherming tegen type 2 zit daar tussenin. Kon men bij de algemene bevolking nog speculeren over een natuurlijke boosting door circulatie van wild poliovirus type 1 ten tijde van de epidemie van 1978, bij de hier onderzochte kinderen speelt dit geen rol.

#### **4.4. Kinkhoest**

In dit onderzoek is alleen gekeken naar de kinkhoest-agglutinatietiters. De waarde van deze maat is beperkt, het geeft slechts aan of er een respons is opgetreden (tegen agglutinogenen, fimbriae en pertactin) na de vaccinatie met kinkhoestvaccin. Er is geen duidelijke grenswaarde waarboven men bescherming geniet, het geeft wel een indicatie van immuunaktivatie door vaccinatie. In deze studie wordt naast de GMT ook weergegeven in hoeverre de titergrenzen 10, 80 en 320 worden overschreden. Vlak na de geboorte en rond het vierde levensjaar wordt een vergelijkbare titerverdeling gevonden; vlak na de derde en in sterkere mate na de vierde vaccinatie met DKTP worden de hoogste titers gevonden. Er zijn geen gegevens over de titerverdeling rond het negende levensjaar, vermoedelijk zal dit vergelijkbaar zijn met die rond de geboorte.

#### **4.5. Mazelen**

Gedurende het eerste levensjaar, tot vlak voor de vaccinatie, neemt de mazelen HAR-titer als gevolg van de maternale antistoffen af. Eén maand na de eerste vaccinatie met mazelenvaccin heeft nog ruim 7% geen HAR titer (9 kinderen). De ouders van deze kinderen werd daarop geadviseerd om een tweede mazelenvaccinatie te geven; vijf hebben dat ook gedaan en hebben een positieve HAR titer bij de volgende bloedafname op vier jaar. Wij wisten op dat moment nog niet dat de antistofopbouw na mazelenvaccinatie traag verloopt en dat een maand na vaccinatie wat vroeg is om een vaccinatie respons te beoordelen. Het is aannemelijk dat een aantal kinderen wel antistoffen zouden hebben gehad als zij op een later tijdstip zouden zijn onderzocht.

Van mazelen zijn op 9 jarige leeftijd (vòòr BMR vaccinatie) zowel HAR titers als ELISA titers beschikbaar. Volgens deze laatste maat hadden drie deelnemers onvoldoende antistoffen, terwijl de HAR test twee deelnemers met onvoldoende antistoffen identificeert; niet in alle gevallen zijn het dezelfde deelnemers.

Na vaccinatie met BMR vaccin hebben alle deelnemers een voldoende antistofniveau.

#### **4.6. Bof**

Van bof zijn alleen titergegevens rond het negende levensjaar beschikbaar. Vrijwel alle deelnemers hebben, gezien de positieve ELISA titers, al contact gehad met circulerend bof virus, na vaccinatie blijkt iedereen voldoende beschermd.

#### **4.7. Rubella**

Van rubella zijn alleen titergegevens rond het negende levensjaar beschikbaar. In verhouding tot bof is, gezien de positieve ELISA titers,  $\frac{3}{4}$  in aanraking geweest met circulerend rubella virus, conform de verwachting.

Dit valt te verklaren uit de langere periode die verstrijkt tussen twee verheffingen van rubella (4 à 5 jaar, tegen ca. 3 jaar voor bof) en het feit dat er reeds een (selectief) vaccinatie-programma bestaat waardoor de transmissie van rubellavirus vertraagd wordt.

Na vaccinatie hebben ook hier alle deelnemers een voldoende beschermend antistofniveau.

## 5. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Achteraf beschouwd blijkt dat de eerste van de drie geformuleerde vragen die de grondslag vormen voor het onderzoek niet beantwoord kan worden, de onderzoeksopzet laat dit niet toe. Immers, om een antwoord te kunnen geven op deze vraag (kan het aantal DKTP-entingen gereduceerd worden) is het noodzakelijk om dit contrast in de opzet mee te nemen en twee groepen te vormen die vier, respectievelijk drie DKTP entingen zullen ontvangen.

De tweede onderzoeksvraag (is revaccinatie tegen mazelen noodzakelijk) valt positief te beantwoorden. Immers na vaccinatie tegen mazelen heeft nog ca. 7% onvoldoende antistoffen maar mogelijk is de antistofbepaling te kort na vaccinatie gemeten en is de werkelijke seroconversie waarschijnlijk hoger. Na revaccinatie zijn alle deelnemers beschermd door een voldoende hoog antistofniveau. Tegenwoordig wordt aan alle kinderen twee maal een BMR vaccinatie aangeboden. Dit leidt in het Prospectief vaccinatieonderzoek tot een bescherming tegen mazelen bij alle deelnemers. Ook tegen bof en rubella wordt bij alle deelnemers voldoende bescherming bereikt. Gezien de pré vaccinatie titers heeft bijna iedereen contact gehad met bof virussen en heeft ca. drie kwart contact gehad met rubella virus, al dan niet in de vorm van een vaccinvirus.

Het doel referentiewaarden te verzamelen, onder meer ten behoeve van toekomstige onderzoeken, is wel gerealiseerd. Hierbij moet worden aangetekend dat er zeker geen representatieve dwarsdoorsnede van de bevolking is onderzocht. Door de werving van onderzoeksdeelnemers via (para-)medische media is de onderzoekspopulatie samengesteld uit kinderen van ouders met een relatief hoge sociaal economische status. In deze populatie zal de immuunrespons en de infectiedruk mogelijk anders zijn dan in een populatie die is samengesteld uit kinderen van ouders met een lage sociaal economische status. Dit zal zeker invloed hebben op bijvoorbeeld de titers tegen mazelen bij deze kinderen.

Momenteel loopt er binnen het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie van het RIVM een onderzoek naar de antistofniveau's in een dwarsdoorsnede van de Nederlandse bevolking (PIENTER). Hierbij wordt ook de vaccinatiestatus van de deelnemers vastgelegd. Hieruit is het in principe mogelijk om titerniveau's in relatie tot vaccinatiestatus te verkrijgen en deze te vergelijken met de hier beschreven gegevens. Door middel van de PIENTER gegevens is het mogelijk om op een lange reeks meetmomenten een uitspraak te doen over de gemiddelde antistoftiter.

Er is aan de hand van de gevonden data gezocht naar een verband tussen de titerhoogte bij de aanvang van de vaccinaties en de uiteindelijk te bereiken bescherming c.q. titerhoogte. Ook is gezocht naar een verband tussen de lengte van het de intervallen tussen de vaccinatie-momenten en de uiteindelijk te bereiken bescherming c.q. titerhoogte.

Deze invloed kon niet worden vastgesteld, hetgeen overigens niet wil zeggen dat er *geen* invloed van deze parameters is. Reden hiervoor is het kleine aantal beschikbare bloedmonsters, een niet-optimaal studie-design voor de beantwoording van een dergelijke vraagstelling en de relatief grote spreiding van de individuele titerwaarden waardoor een mogelijk effect niet in voldoende mate zichtbaar te maken is.

Het lijkt er overigens wel op dat er een invloed is, met name na het voltooien van de primaire serie voor difterie en tetanus is deze ook klinisch relevant. Deze verschillen worden in het verdere verloop van de studie niet meer gevonden.

Bij de definitieve rapportage verdient het dan ook aanbeveling om dit onderdeel verder uit te diepen. Mogelijk dat bij het creëren van een scherper contrast wel een invloed zichtbaar wordt.

Een vergelijking van de hier verkregen gegevens met andere gepubliceerde onderzoeken zal worden beschreven in het eindrapport, met name zal hierin aandacht worden besteed aan de persistentie van de in het Rijksvaccinatieprogramma opgewekte antistoffen. Het onderzoek hiernaar is in een afrondingsfase.

## LITERATUUR

- <sup>1</sup> RIVM / NIPG; Prospectief Vaccinatie onderzoek 1980-1981. Onderzoeksplan.
- <sup>2</sup> Hendriksen CFM, Gun JW van der, Kreeftenberg JG; Combined estimation of tetanus and diphtheria antitoxin in human sera by the in vitro Toxin-Binding Inhibition (ToBI) test. J Biol Stand 1989; **17**:191-200.
- <sup>3</sup> Albrecht P, Van Steenis G, Van Wezel AL, Salk J; Standardization of poliovirus neutralising antibody tests. Rev Infect Dis 1984; **6**: S540-546.
- <sup>4</sup> Manclark CR, Meade BD, Burstyn DG; Serological response to Bordetella pertussis. Manual Clinical Immunology, third ed. 1986: 388-394
- <sup>5</sup> Stewart GL, Parkman PD, Hopps HE et al; Rubella-virus hemagglutination-inhibition test. N Engl J Med 1967; **276**: 554-557.
- <sup>6</sup> Berbers GAM, Marzec AHJO, Bastmeijer M et al; Blocking ELISA for detection of mumps virus antibodies in human sera. J Virol Methods 1993; **42**: 155-168.

**BIJLAGEN****Tabellen****Toelichting**

Verklaring van afkortingen, voor alle tabellen:

N	aantal deelnemers of bloedmonsters waarop de kolom betrekking heeft
min	laagst gemeten titer
Q-25 /50 /75	kwartielwaarde, die waarde waar 25 (50, 75)% onder blijft
max	hoogst gemeten waarde
Boven / ondergrens	grenzen van het 95% betrouwbaarheidsinterval rond het gegeven gemiddelde

**Tabel 1    Onderzoeksdeelnemers en leeftijden bij bloedafname**

Meetmoment	N	Doelleeftijd	Leeftijd (weken)			
			schema	mediaan	grenzen 25% - 75%	grenzen min - max
1	129	0 mnd	0	0,6	0,3 - 1,8	0,1 - 19,0
2	138	3 mnd	13,0	14	13,1 - 15,4	11,7 - 20,9
3	134	4 mnd	17,3	18,9	17,6 - 20,3	15,7 - 28,4
4	135	5 mnd	21,7	23,7	22,0 - 25,9	19,9 - 37,9
5	120	6 mnd	26,0	29,1	27,0 - 32,0	23,4 - 46,1
6	131	11 mnd	47,7	53	50,6 - 61	12,1 - 76
7	122	14 mnd	61	63	61 - 67	58 - 103
8	120	15 mnd	65	70	68 - 75	65 - 109
9	111	4 jr	208	200	188 - 216	166 - 248
10	101	4 jr + 1 mnd	212	207	193 - 223	174 - 255
11	108	9 jr	468	461	446 - 480	426 - 550
12	107	9 jr + 1 md	472	469	454 - 456	432 - 557



**Tabel 2    Gevonden titers (GMT) ten gevolge van een hoge resp. lage aanvangstiter ten tijde van de aanvang van de immunisaties**

Antistof tegen:	Meetmoment	hoge aanvangs titer	lage aanvangstiter	p=
		$\geq 0,1$ IE/ml	$< 0,1$ IE/ml	
difterie	5	0,09	0,32	0,001
tetanus	5	0,88	2,22	0,001
	12	13,56	17,08	0,013
		$\geq 3$	$< 3$	
polio, type 1	5	8,3	10,0	0,002
	6	6,2	8,0	0,005
	9	8,5	9,9	0,002
polio, type 2	6	4,4	5,8	0,044
	8	8,9	10,2	0,024

NB. Alleen significante verschillen zijn vermeld, niet vermelde data waren niet significant.

**Tabel 3    Difterie antistoffen (IE/ml)**

Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N	112	81	79	77	73	69	56	74	64	58	105	109
Titers												
min	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.180	0.010	0.090
Q-25	0.125	0.010	0.010	0.030	0.060	0.030	0.090	0.250	0.045	1.100	0.010	1.000
Q-50	0.350	0.010	0.010	0.125	0.180	0.125	0.500	1.000	0.125	0.280	0.125	4.000
Q-75	1.000	0.125	0.060	0.500	0.500	0.350	1.400	2.800	0.350	5.600	0.500	8.000
max	5.600	1.000	0.360	2.800	5.600	2.800	16.000	20.000	2.800	20.000	4.000	20.000
Gemiddelde (GMT)	0.281	0.031	0.026	0.092	0.193	0.105	0.403	0.785	0.109	2.589	0.091	2.600
Bovengrens	0.378	0.041	0.032	0.133	0.280	0.152	0.650	1.115	0.150	3.418	0.128	3.250
Ondergrens	0.208	0.023	0.020	0.064	0.133	0.072	0.250	0.553	0.080	1.962	0.065	2.081
$< 0,1$ IE/ml	23.2	75.3	86.1	49.4	35.7	49.3	25.0	8.1	46.9	0.0	45.7	0.9

**Tabel 4 Tetanus antistoffen (IE/ml)**

Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N	112	81	79	77	73	69	56	74	64	58	105	109
Titers												
min	0.010	0.010	0.010	0.010	0.090	0.045	0.060	0.360	0.030	0.250	0.010	4.000
Q-25	0.125	0.010	0.045	0.180	0.500	0.250	0.925	2.000	0.500	16.00	0.500	11.20
Q-50	0.700	0.120	0.125	0.350	1.400	0.700	4.000	4.000	0.700	20.00	1.000	20.00
Q-75	2.800	0.350	0.250	1.400	2.800	2.000	8.800	11.20	1.100	20.00	2.000	20.00
max	20.00	4.000	1.000	8.000	16.00	20.00	20.00	20.00	8.000	20.00	11.20	20.00
Gemiddelde (GMT)	0.463	0.090	0.100	0.453	1.309	0.725	2.645	4.609	0.760	14.55	0.818	14.71
Bovengrens	0.704	0.131	0.130	0.620	1.723	0.963	3.999	5.865	0.963	17.42	0.991	15.97
Ondergrens	0.305	0.062	0.076	0.331	0.995	0.546	1.749	3.622	0.599	12.15	0.676	13.55
<0,1 IE/ml	23.2	49.4	46.8	9.1	1.4	2.9	5.4	0.0	1.6	0.0	3.8	0.0

**Tabel 5 Poliovirus type 1 antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**

Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N	127	125	123	126	118	110	80	114	97	98	97	102
Titers												
min	0	0	0	0	0	0	6	4	3	6	6	10
Q-25	6	0.5	3	5	7	5	9	9	8	13	10	13
Q-50	7	4	4	6	9	7	11	11	9	13	11	13
Q-75	10	6	6	9	11	8.25	12	12	10	13	13	13
max	13	12	11	13	13	12	13	13	13	13	13	13
Gemiddelde	7.2	4.0	4.5	6.8	8.7	6.6	10.7	10.4	8.9	12.4	10.9	12.8
Bovengrens	7.8	4.6	4.9	7.3	9.2	7.2	11.1	10.8	9.3	12.6	11.3	12.9
Ondergrens	6.7	3.5	4.1	6.3	8.2	6.1	10.3	9.9	8.5	12.2	10.5	12.7
<1/8	8.7	28.8	17.1	4.8	3.4	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

**Tabel 6 Poliovirus type 2 antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**

Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N	125	125	119	126	118	110	81	113	94	99	97	102
Titers												
min	0	0	0	0	0	0	3	0	0	8	5	9
Q-25	5	2	2	4	6	2.75	8	7.5	6	11	8	13
Q-50	7	4	4	6	7	5	10	10	7	13	10	13
Q-75	9	6	6	8	9.25	7.25	11.5	11	9	13	11	13
max	13	13	10	13	13	12	13	13	13	13	13	13
Gemiddelde	7.1	4.1	3.8	5.6	7.3	4.9	9.6	9.3	7.2	11.6	9.8	12.7
Bovengrens	7.7	4.6	4.3	6.2	7.8	5.5	10.1	9.8	7.7	11.9	10.2	12.9
Ondergrens	6.5	3.5	3.4	5.1	6.7	4.3	9.0	8.8	6.8	11.3	9.4	12.5
<1/8	8.8	30.4	29.4	15.9	5.1	24.5	0.0	0.9	2.1	0.0	0.0	0.0

**Tabel 7 Poliovirus type 3 antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**

Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N	125	123	121	126	118	109	81	114	93	99	97	102
Titers												
min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2	7
Q-25	4	0	0	4	5.75	3	8	7	5	10	6	13
Q-50	7	4	3	5	7.5	5	10	9	6	11	9	13
Q-75	9	6	5	7.25	10	7	12	11	8	13	11	13
max	13	13	13	13	13	13	13	13	11	13	13	13
Gemiddelde	6.7	3.6	3.1	5.3	7.5	5.2	9.4	9.0	6.3	11.2	8.6	12.6
Bovengrens	7.4	4.1	3.6	5.8	8.1	5.8	10.1	9.5	6.8	11.6	9.2	12.8
Ondergrens	6.1	3.1	2.6	4.7	6.9	4.5	8.7	8.4	5.8	10.9	8.1	12.4
<1/8	14.4	35.8	45.5	16.7	5.9	22.9	3.7	3.5	6.5	0.0	1.0	0.0

**Tabel 8 Mazelen, HAR antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**

Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N	129	98	102	100	99	73	125	119	110	105	108	112
Titers												
min	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	5
Q-25	5	3	1	1	1	1	1	5	6	6	6	7
Q-50	6	4	3	3	1	1	1	6	7	7	7	7
Q-75	8	5.25	4	4	3	1	1	7	7	7	7	8
max	11	8	6	5	5	1	3	11	11	11	10	10
Gemiddelde	6.7	4.0	3.1	2.4	1.8	1.0	1.0	5.9	6.5	6.4	6.5	7.4
Bovengrens	7.1	4.3	3.4	2.7	2.0	1.0	1.1	6.3	6.8	6.8	6.8	7.6
Ondergrens	6.3	3.6	2.8	2.1	1.5	1.0	1.0	5.6	6.1	6.1	6.2	7.2
<1/8	0.8	22.9	32.0	49.0	72.2	100.0	99.2	7.7	1.9	1.9	1.9	0.0

**Tabel 9 Kinkhoest agglutinerende antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**

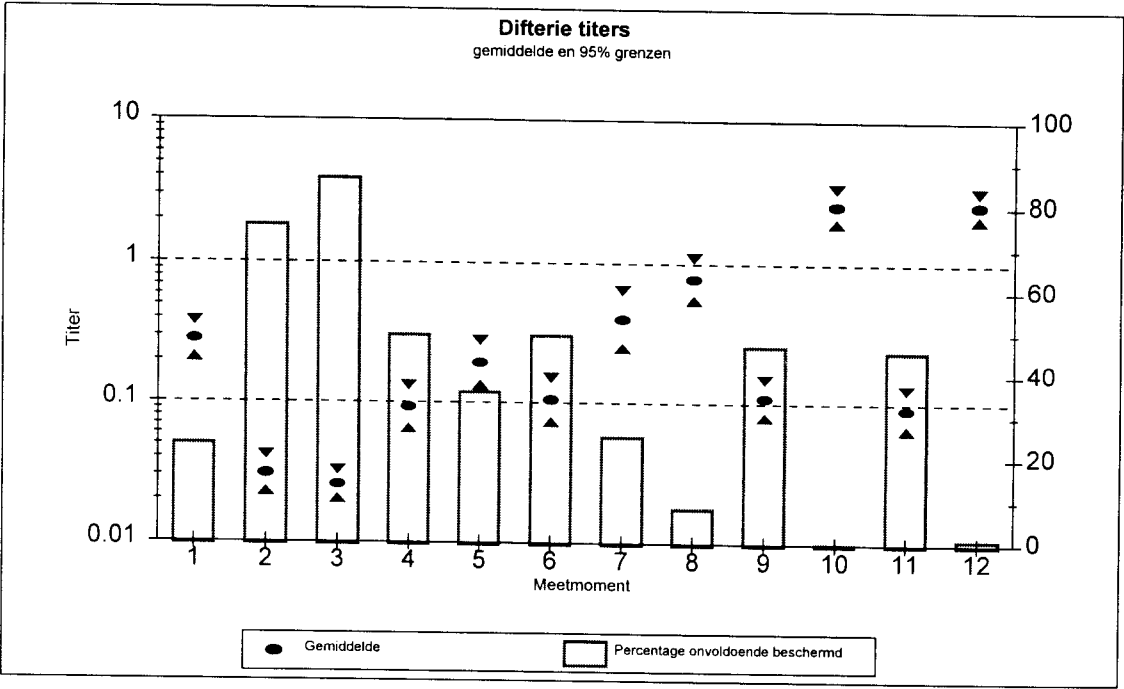
Meetmoment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N	126	128	125	125	116	90	107	112	106	103
Titers										
min	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Q-25	2.7	1	1	1	20	1	40	40	1	1
Q-50	40	1	1	20	40	20	128	128	20	40
Q-75	160	20	20	40	160	80	320	320	160	160
max	1280	5120	5120	1280	2560	2560	2560	5120	2560	2560
Gemiddelde	27.1	16.1	15.0	19.5	31.4	23.9	37.2	39.2	25.0	26.4
Bovengrens	30.4	17.7	16.5	21.5	34.9	27.0	41.7	43.7	28.5	30.4
Ondergrens	24.2	14.6	13.5	17.7	28.2	21.1	33.2	35.1	21.9	23.0
Verdeling (%)										
< 10	25.4	53.9	61.6	37.6	14.7	26.7	12.2	10.7	30.2	29.1
10-79	31.0	37.5	33.6	46.4	38.8	38.9	22.4	20.5	34.9	35.0
80-319	29.4	7.0	2.4	13.6	27.6	31.1	34.6	32.1	17.9	12.6
≥ 320	14.3	1.6	2.4	2.4	19.0	3.3	30.8	36.6	17.0	23.3

**Tabel 10 Bof, mazelen en rubella ELISA testresultaten**

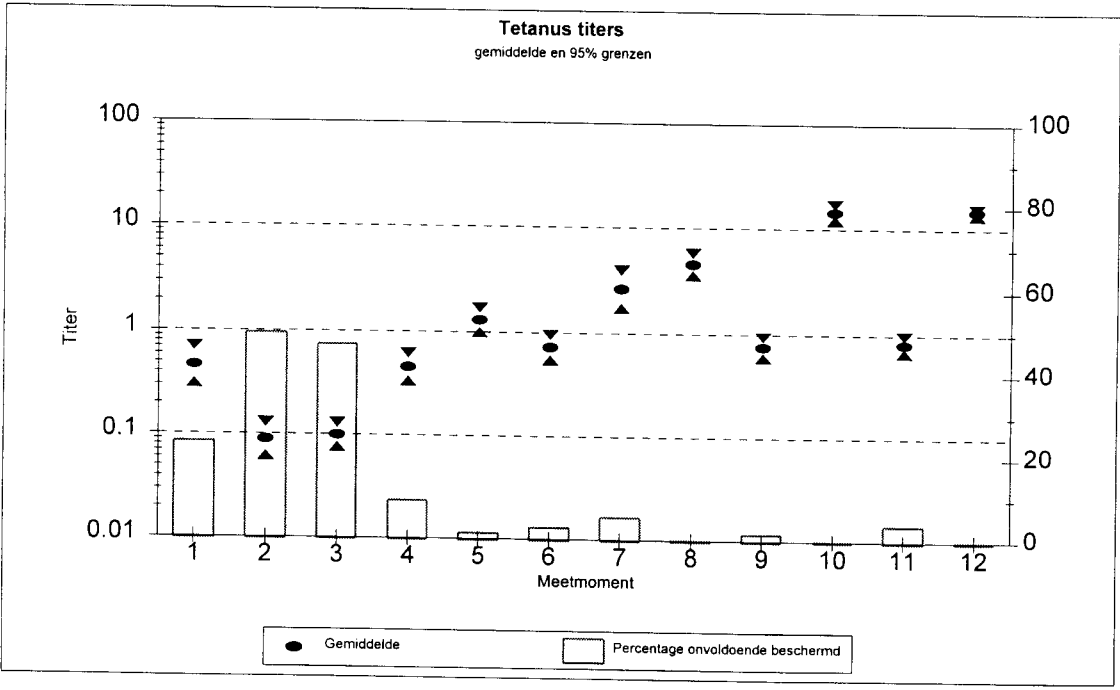
	Bof		Mazelen		Rubella	
Meetmoment	11	12	11	12	11	12
N	106	110	106	110	106	110
onvoldoende	0.0%	0.0%	2.8%	0.0%	23.6%	0.0%
laag	0.9%	0.0%	2.8%	0.0%	0.0%	0.0%
voldoende	99.1%	100.0%	94.3%	100.0%	76.4%	100.0%

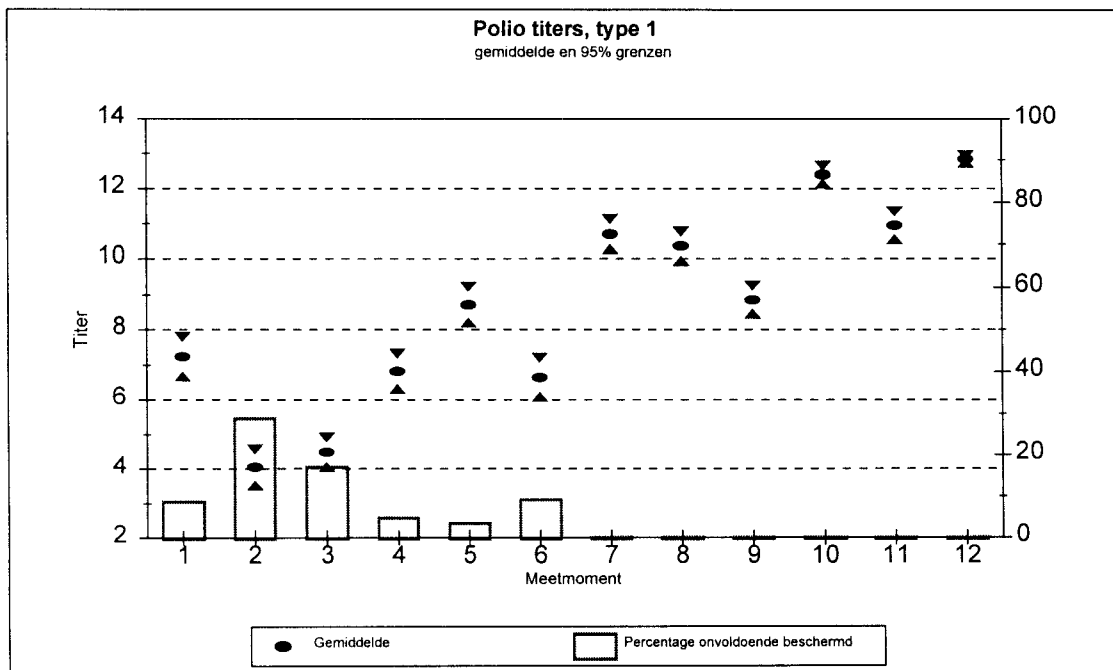
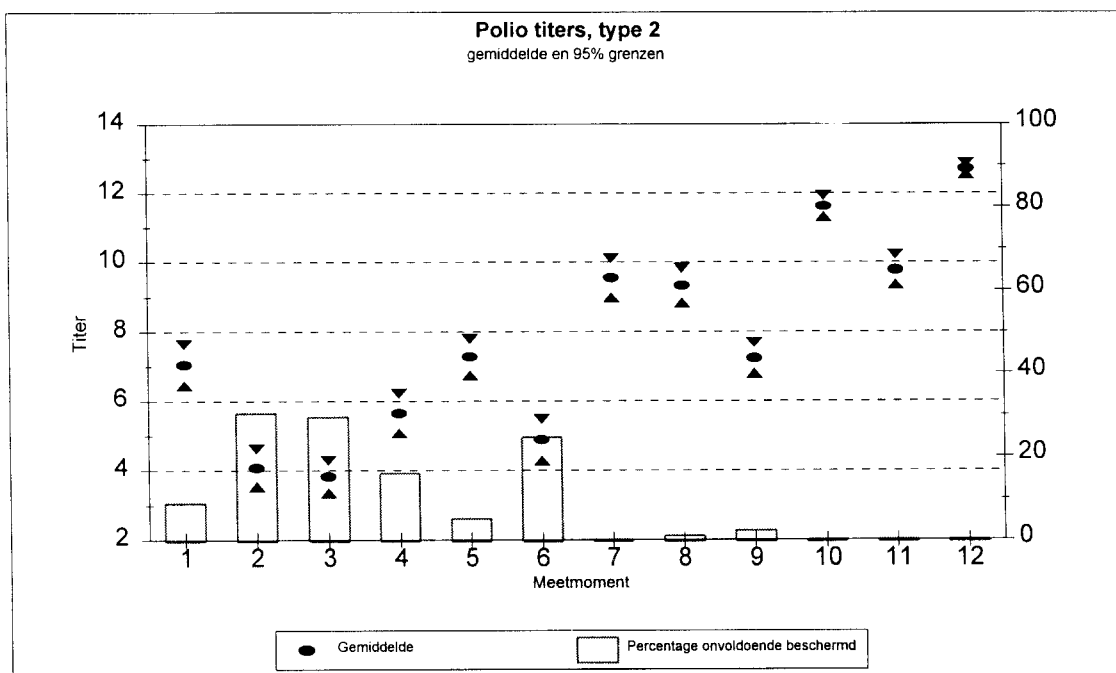
Figuren

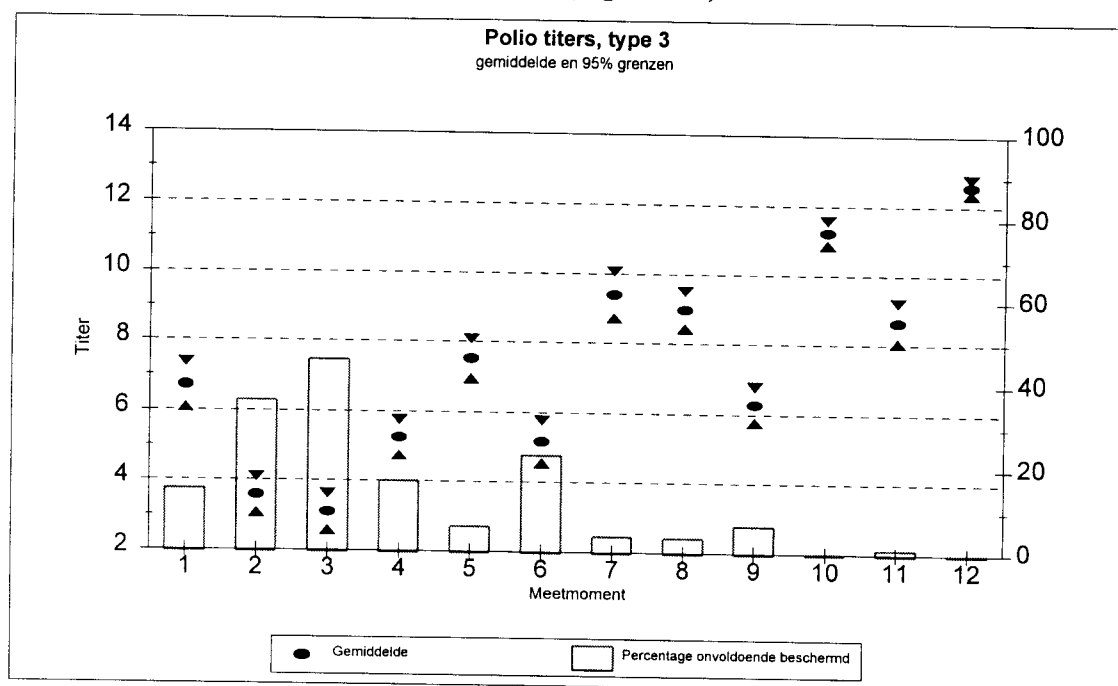
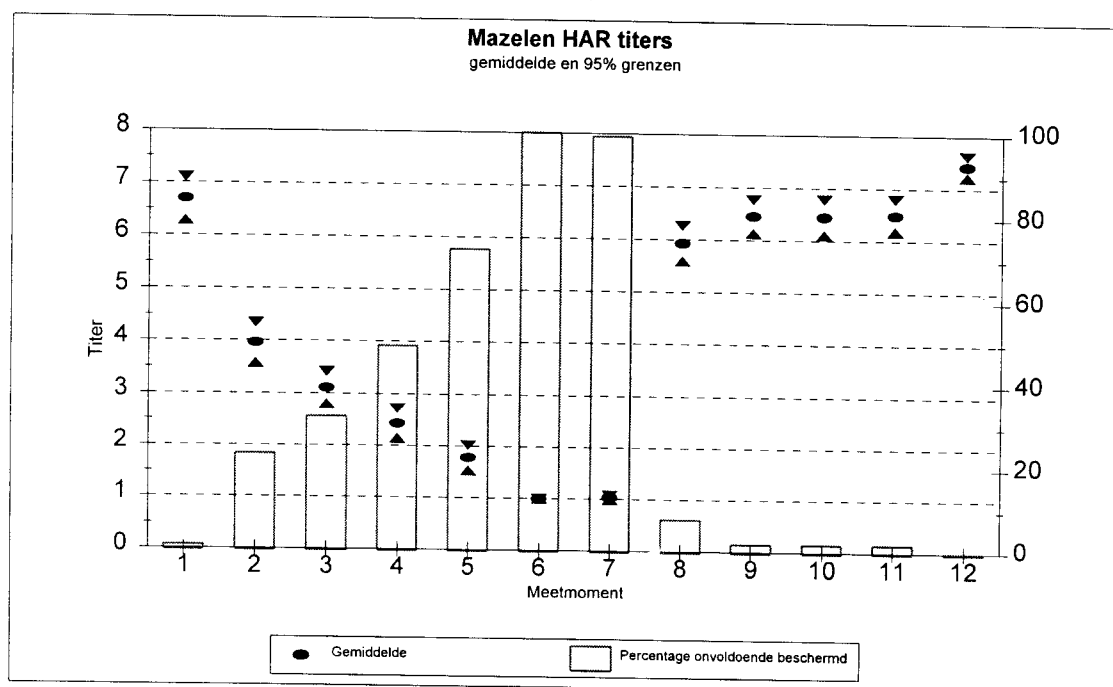
Figuur 1 Difterie antistoffen (IE/ml)



Figuur 2 Tetanus antistoffen (IE/ml)

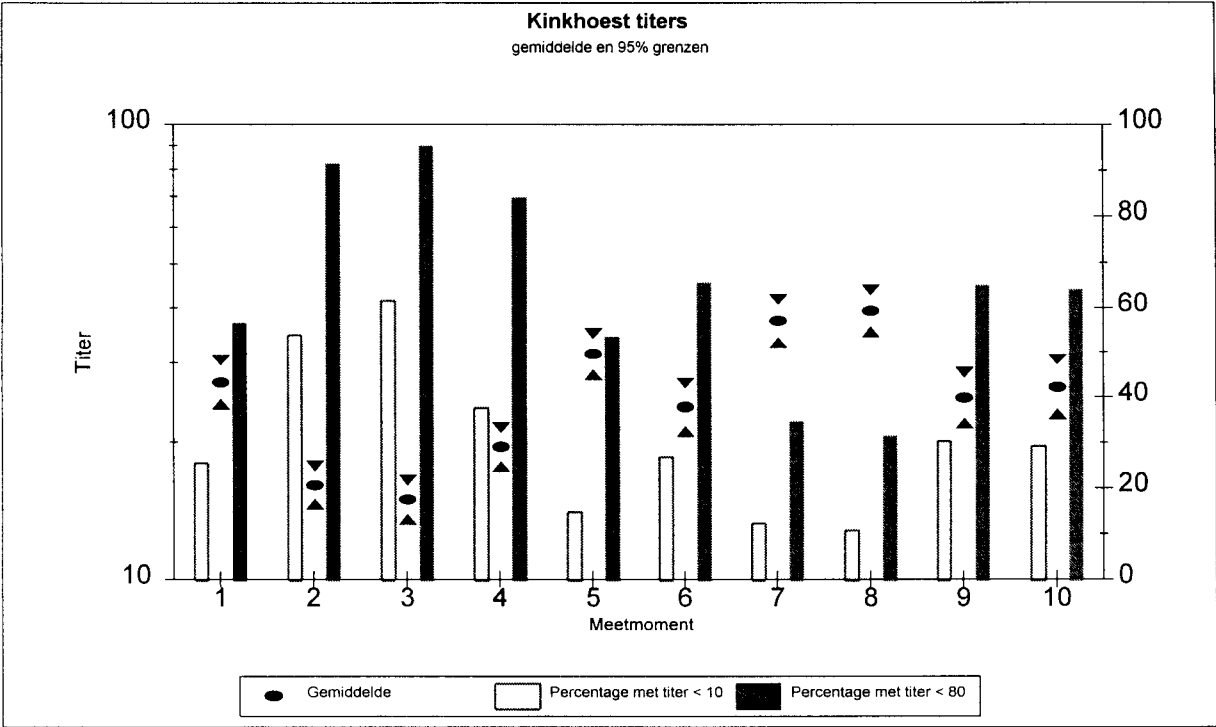


**Figuur 3 Poliovirus type 1 antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)****Figuur 4 Poliovirus type 2 antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**

**Figuur 5 Poliovirus type 3 antistoffen (log titer<sup>-1</sup>)****Figuur 6 Mazelen antistoffen (log titer<sup>-1</sup>)**



**Figuur 7    Kinkhoest antistoffen (log titer <sup>-1</sup>)**



**Formulieren**Klinische basisgegevens

PROSPECTIEF VACCINATIE ONDERZOEK 1980-1981

Nr.: ...../.....

Naam : .....

Voornamen : ..... m/v

Geboortedatum: .....

Adres : .....  
.....Klinische gegevensPartus : .....  
.....

Apgar : .....

Geboortegewicht: ..... g lengte: ..... cm schedelomtrek: ..... cm

Zwangerschap : .....  
.....Familie-anamnese

moeder

vader

Geboortedatum : .....  
.....Allergie : .....  
.....Neurologische afw.: .....  
.....Diabetes : .....  
.....Opmerkingen: .....  
.....

Handtekening:

d.d.: .....

Klinische observaties

<u>PROSPECTIEF VACCINATIE ONDERZOEK 1980-1981</u>	
KLINISCHE OBSERVATIE NA D(K)TP-VACCINATIE	
Reg.nr.: 19.... / .....	
Naam	: .....
Geboortedatum:	.....
Woonplaats	: .....
D(K)TP-vaccinatie nr.	..... d.d. .... partijnr. ....
Temperatuur 8 uur na vaccinatie:	..... <sup>o</sup> C
Temperatuur 24 uur na vaccinatie:	..... <sup>o</sup> C
Gaarne beschrijving van eventuele ziekteverschijnselen als bijvoorbeeld lokale reactie (roodheid, zwelling en/of pijnlijkheid) en de duur hiervan.	

Vergelijkbare formulieren zijn gebruikt voor registratie van klinische observaties na mazelen en rubellavaccinatie; daarbij zijn de vragen naar de temperatuur komen te vervallen.