

Vaccinaties en ouderen: een update

Praktijkgerichte geriatrische bijdrage

T. Carels · J. Flamaing

Summary: **Vaccination of the elderly: an update**

Vaccination of the elderly still requires attention. The vaccination coverage for tetanus, influenza and pneumococcal infections is merely 40, 60 and 30 %, respectively. Besides a reduction in mortality (67 %) and a reduction of hospitalisation for pneumonia and influenza (50 %), vaccination against influenza also results in a decrease in cardio- and cerebrovascular morbidity (20%) as well as in a decrease in the frequency of doctor visits for respiratory infections for COPD patients. Vaccination of children and health care personnel can further reduce transmission of influenza and subsequent influenza related complications in the elderly. Pneumococcal invasive disease can be reduced by 50 % through vaccination. Vaccination of children with the conjugate vaccine can further reduce the incidence of pneumococcal invasive disease in the elderly. Further improvements in vaccine coverage levels are needed, mainly among elderly persons, children and persons at increased risk.

Samenvatting Vaccineren van ouderen blijft een aandachtspunt. De vaccinatiegraad bij ouderen voor tetanus, influenza en pneumokokken blijkt respectievelijk slechts 40, 60 en 30 % te zijn. Naast de klassieke reductie van de mortaliteit (67 %) en van de hospitalisatie voor pneumonie en influenza (50 %) is er bij vaccinatie tegen influenza eveneens een reductie van de cardio- en cerebrovasculaire morbiditeit (20 %) en van het aantal artsbezoeken voor respiratoire aandoeningen bij COPD patiënten (11 %). Het vaccineren van het personeel in de gezondheidszorg en van kinderen voorkomt ernstige infecties en mortaliteit door influenza bij ouderen. Invasieve pneumokokkeninfecties worden door vaccinatie gereduceerd met 50 %. De introductie van het conjugaatvaccin bij jonge kinderen kan een bijkomende daling van de incidentie van invasieve pneumokokkeninfectie bij

ouderen veroorzaken. Het nastreven van een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad bij ouderen, kinderen en risico personen blijft prioritair.

Keywords vaccinatie · tetanus · influenza · pneumokokken · ouderen

Inleiding

Infecties veroorzaakt door *Clostridium tetani*, *Influenza* en *Streptococcus pneumoniae* kunnen ernstige gevolgen hebben, voornamelijk in de oudere populatie. De morbiditeit en mortaliteit van deze infecties kan in belangrijke mate gereduceerd worden door vaccinatie.

In dit artikel worden de recente bevindingen geduid inzake efficiëntie van vaccinatie, beschikbare vaccins, en doelgroepen voor vaccinatie. Hierbij worden ook de richtlijnen van de Belgische en Nederlandse overheid voor influenza en pneumokokkenvaccinatie besproken.

Tetanus en difterie vaccinatie

Clostridium tetani is wereldwijd verspreid onder vorm van resistente sporen in de bodem. Tetanus is een ernstige ziekte gekenmerkt door spierspasmen, veroorzaakt door het krachtig neurotoxine van *C. tetani*. De ingangspoort is vaak een huidwondje.

In 1959 werd in België gestart met algemene tetanusdifterievaccinatie bij kinderen. Omdat dit vaccin deel uitmaakt van het vaccinschema bij kinderen en er een goede bekendheid is bij het medisch corps over preventieve vaccinatie, zowel voor als na een mogelijke blootstelling, is tetanus (en ook difterie) een zeldzame ziekte

Tabel 1 Tetanus basis vaccinatieschema

Primaire vaccinatie	Td d0, d30, m9-12
Booster	elke 10 jaar
Booster > 10 jaar geleden	1 dosis
Booster > 20 jaar geleden	2 dosissen (0 en 6 maanden)

Td: tetanus-difterie vaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie anatoxine

geworden bij volwassenen.¹ Uit de gezondheidsenquête door middel van interview in België, uitgevoerd door het wetenschappelijk instituut volksgezondheid in 2001, bleek echter dat slechts 45 % van de mannen en 40 % van de vrouwen tussen 65 en 74 jaar en slechts 35 % van de mannen en 27 % van de vrouwen ouder dan 75 jaar aangaven dat ze de afgelopen 10 jaar werden gevaccineerd.² De eerder zeldzame infecties met *C. tetani* komen dan ook voor in de oudere populatie en kennen er een hoge mortaliteit (> 10 %).³ Bijkomende inspanningen zijn dus nodig om de vaccinatiestatus van de oudere populatie te verbeteren. In tabel 1, 2 en 3 worden de richtlijnen voor tetanusvaccinatie volgens The Sanford guide, voor en na mogelijke blootstelling verder verduidelijkt.⁴ De richtlijnen van de Nederlandse en Belgische overheid komen hiermee grotendeels overeen.⁵⁻⁶

Gegevens over difterie in België ontbreken. De noodzaak voor blijvende vaccinatie werd duidelijk bij de difterie epidemie (met hoge mortaliteit bij volwassenen) in de ex-USSR landen in 1996.⁷ Hiervoor dient men het gecombineerde tetanus-difterie vaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie anatoxine (Tedivax pro adulto) te gebruiken.

Influenzavaccinatie

Influenza A en B, behorend tot de groep van de orthomyxovirussen, zijn de 2 types van influenza die jaarlijks epidemieën veroorzaken. Het influenza A virus wordt

Tabel 2 Wondclassificatie

Kenmerken van de wonde	Verdacht voor tetanus besmetting	Niet verdacht voor tetanus besmetting
Duur	> 6 uur	< 6 uur
Configuratie	stervormig, avulsie	rechtlijnig, schaafwonde
Diepte	> 1 cm	< 1cm
Mechanisme	schot-, plet-, brand- en vrieswonden	steekwonde
Infectie	Aanwezig	afwezig
Devitalisatie	Aanwezig	afwezig
Besmetting	Aanwezig	afwezig

Tabel 3 Tetanus hervaccinatie bij verwonding

Vaccinatiestatus	Wonde verdacht voor tetanus besmetting	Niet verdacht voor tetanus besmetting
Ongekend of < 3 dosissen	Td + Tig	Td
≥ 3 dosissen	< 5 jaar geleden: / > 5 jaar geleden: Td > 10 jaar geleden: Td + Tig > 20 jaar geleden: 2xTd + Tig	< 10 jaar geleden: / > 10 jaar geleden: Td > 20 jaar geleden: 2xTd

Td: tetanus-difterie vaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie anatoxine

Tig: menselijke tetanus immuunglobulines (250IE)

verder ingedeeld in subtypes op basis van 2 antigenische oppervlakteproteïnen: het hemagglutinine (H) en het neuraminidase (N). Influenza B heeft geen subtypes. Sinds 1977 zijn het influenza A/H1N1 virus, het influenza A/H3N2 virus en het influenza B virus wereldwijd verspreid. Van deze virussubtypes ontstaan steeds nieuwe varianten op basis van puntmutaties ter hoogte van de H en N genen (antigenic drift). Antistoffen tegen 1 influenza subtype en/of variant geven quasi geen protectie tegen een ander. Hierom is jaarlijkse hervaccinatie met een aangepast vaccin nodig. Het geïnactiveerde trivalent influenza vaccin (A/H3N2, A/H1N1, B)(IIV) wordt jaarlijks aangepast aan de circulerende influenza varianten.

Ongeveer 20% van de kinderen en 5% van de volwassenen ontwikkelen jaarlijks een symptomatische influenza A of B infectie.⁸ Deze jaarlijkse epidemieën zijn verantwoordelijk voor verhoogde hospitalisatie en toegenomen mortaliteit vooral bij ouderen en personen met co-morbiditeit.

Efficiëntie van het geïnactiveerd influenzavaccin bij ouderen

De enige gerandomiseerde, dubbel blind, placebo gecontroleerde studie (RCT) toonde een 50 % reductie van influenza gerelateerde ziekte aan.⁹

Een meta-analyse van 20 cohort studies bij geïnstitutionaliseerde patiënten toonde een reductie van 50% van luchtweginfecties, pneumonie en hospitalisatie en een reductie van de mortaliteit met 68%.¹⁰

Een meta-analyse van de efficiëntie van het influenzavaccin bij 65 plussers die thuis wonen, toonde een reductie van griepale syndromen met 35%, van hospitalisatie voor influenza en pneumonie met 33 %, van de mortaliteit na hospitalisatie voor influenza en pneumonie met 47% en van de totale mortaliteit met 50%.¹¹

Recente studies hebben bijkomend een reductie aangetoond met 20 % van ischemisch hartlijden, congestief hartfalen en cerebrovasculair lijden.¹² Eveneens worden de visites van patiënten met COPD aan huisartsen gereduceerd (-11 % voor respiratoire aandoeningen en -34 % voor influenza en pneumonie).¹³

Nieuwe vaccin formulaties

Omdat de immunogeniteit van vaccins lijkt af te nemen bij ouderen op hoge leeftijd en bij aanwezigheid van comorbiditeit werd er gezocht naar methoden om de immunogeniteit van het influenzavaccin te verhogen.

Het MF59 geadjuveerde influenzavaccin (Addigrip®)

Door toevoeging van het adjuvans squalen worden er hogere antistoftiters bereikt voor influenza A/H3N2, A/H1N1 en B, voornamelijk bij personen met co-morbiditeit of ouder dan 75 jaar.¹⁴ Of dit klinisch eveneens resulteert in een betere bescherming dan het niet-geadjuveerde vaccin werd onvoldoende bestudeerd. Wel zijn er meer lokale en systemische reacties (malaise, myalgie en hoofdpijn) bij het geadjuveerd vaccin. Het vaccin is momenteel niet meer beschikbaar op de Belgische en Nederlandse markt.

Het levend afgezwakt vaccin (Flumist®)

Het trivalent, levend afgezwakt, koude geadapteerd influenza vaccin (LAIV) wordt intranasaal toegediend. Dit koude geadapteerd vaccin is enkel in staat zich te repliceren in de bovenste luchtwegen waar de temperatuur niet hoger is dan 32–33°C. LAIV is even effectief als het geïnactiveerd vaccin in het voorkomen van (cultuur positieve) infecties door influenza. Het induceert meer lokale Ig-A antistoffen en minder serum hemagglutinine antistoffen dan het geïnactiveerde vaccin.¹⁵

Bij ouderen blijkt de combinatie van het IIV met het LAIV meer immunogeen te zijn dan de afzonderlijke componenten.¹⁶ Klinisch resulteert de combinatie van LAIV met IIV tot een bijkomende reductie van 60 % van cultuur positieve influenza, respiratoire aandoeningen en griepale syndromen tijdens een epidemie.¹⁷ Verder onderzoek naar de klinische meerwaarde van het LAIV bij ouderen is nodig. Het vaccin wordt in de USA door het Advisory Committee on Immunization Practices enkel aanbevolen voor gezonde personen van 5 tot 49 jaar. Het vaccin is nog niet geregistreerd in België en Nederland.

Herd immunity tegen influenza

De passieve bescherming van niet-gevaccineerden door de meerderheid van de vatbare populatie (>80 %) te vaccineren noemt men herd immunity. In instellingen zoals verpleeg- en verzorgingshuizen, waar een vatbare populatie wordt geconcentreerd, is dit zeker relevant.¹⁸

Vaccinatie van het personeel in de gezondheidszorg resulteert in een belangrijke daling van de mortaliteit bij oudere patiënten. Een verschil in vaccinatiegraad van 46 % bij het personeel in twee residenties voor ouderen resulteerde in een verschil in mortaliteit van 9% tussen de 2 instellingen.¹⁹ Dit is het belangrijkste argument, naast het voorkomen van ziekteverzuim door influenza bij het personeel zelf, om influenzavaccinatie aan het personeel in de gezondheidszorg aan te bieden.

Kinderen zijn eveneens een bron van transmissie van influenza naar ouderen, voornamelijk in de thuissituatie. Het effect op de totale mortaliteit en de mortaliteit door influenza en pneumonie door systematisch schoolkinderen te vaccineren (dekking van 50–80 %) werd aangetoond in Japan. Na de Aziatische griep van 1957 besloot de Japanse regering in 1962 om schoolkinderen te vaccineren als belangrijkste doelgroep. Dit resulteerde in een daling van de mortaliteit tijdens griepseizoenen met een factor 4. Per 420 gevaccineerde kinderen werd er één overlijden voorkomen. Het versoepelen van de campagne in 1987 en het stopzetten ervan in 1994 resulteerde opnieuw in een stijging van de mortaliteit.²⁰ Kinderen vaccineren om ouderen te beschermen lijkt te werken.

Nederlandse en Belgische aanbevelingen voor griepvaccinatie

De programmatische vaccinatie bij ouderen vanaf 65 jaar tegen influenza begon in Nederland in 1996. Vanaf dat jaar werd algemene vaccinatie van deze groep door de Gezondheidsraad aanbevolen (GR96b). Voorheen gold slechts de aanbeveling om deze vaccinatie te overwegen bij personen met een verhoogd risico. Elk jaar rond oktober vindt projectmatige oproep plaats door de huisartsen. Deze oproep vindt veel gehoor (rond 80%) mede door verlaging van de financiële drempel.²¹ Voor bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen geldt een specifieke richtlijn inzake influenzapreventie, opgesteld door de Nederlandse vereniging voor verpleeghuisartsen (NVVA). Ten eerste wordt jaarlijks een algemene influenzavaccinatie aanbevolen voor patiënten en zorgverleners in verpleeg- en verzorgingshuizen. Daarnaast wordt bij een influenza-uitbraak voor de patiënten een behandeling en voor de medebewoners en zorgverleners binnen

de zorgenheid een profylaxe met antivirale medicatie aanbevelen.²²

Ook in België wordt systematische vaccinatie tegen influenza van 65-plussers aanbevelen.²³

Volgens de gezondheidsenquête door middel van interview in België, uitgevoerd door het wetenschappelijk instituut volksgezondheid in 2001, bleek dat 48 % van de mannen en 55 % van de vrouwen tussen 65 en 74 jaar en 63 % van de mannen en 65 % van de vrouwen ouder dan 75 jaar aangaven dat ze het afgelopen jaar werden gevaccineerd. Voor risicopersonen bedroeg dit 58 % voor de mannen en 56 % voor de vrouwen tussen 65 en 74 jaar en 61 % voor de mannen en 63 % voor de vrouwen ouder dan 75 jaar.⁽²⁾

Daarenboven wordt ook vaccinatie van de volgende groepen ten eerste aanbevelen door de Belgische Hoge Gezondheidsraad:²³

1. Personen opgenomen in een instelling
2. Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening van longen, hart, lever, nieren of het metabolisme (diabetes), of die lijden aan een immuunstoornis
3. Kinderen tussen 6 en 18 maanden onder langdurige behandeling met aspirine
4. Personen die de ziekte kunnen overdragen aan risicopersonen dwz het medisch en administratief personeel van een verzorgingsinstelling of rusthuis en personen die onder hetzelfde dak wonen als risicopersonen.

Het IIV (A/H3N2, A/H1N1, B) dient jaarlijks toegevend te worden via een éénmalige IM injectie. De optimale periode voor vaccinatie is oktober-november.

Vaccinatie is enkel tegenaangewezen voor personen met bewezen overgevoeligheid (anafylaxie) voor eieren.

Beschikbare vaccins in België zijn Alfarix®, Inluvac S®, Vaxigrip® en Mutagrip®.²⁴ In Nederland zijn Inluvac® en Vaxigrip® geregistreerd.²⁵

Vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van bacteriëmie, meningitis, pneumonie en bovenste luchtweginfecties. De jaarlijkse incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (voornamelijk bacteriëmie) wordt geschat op 15-30/10⁵ voor de hele populatie, op 45-90/10⁵ bij 65-plussers en op >150/10⁵ bij kinderen jonger dan 2 jaar. De mortaliteit door invasieve pneumokokkeninfecties is bij ouderen echter 10 tot 20 maal hoger dan bij jonge kinderen.²⁶ De mortaliteit van invasieve pneumokokkeninfecties bedraagt 20% bij 65-plussers en zelfs 40% bij personen ouder dan 85 jaar. Daarenboven

vertoont de pneumokok een toenemende resistentie tegen antibiotica, waardoor het belang van preventie toeneemt.

Op basis van kapseltypering onderscheidt men meer dan 90 antigentypes van de pneumokok.

Het 23-valent polysaccharide vaccin (23-PPV), een mengsel van de kapselpolysacchariden van de 23 meest voorkomende serotypes, werd eind 1995 in België geïntroduceerd. Het 23-PPV dekt 95 % van de circulerende bacteriële serotypes bij ouderen.²⁷

Efficiëntie van het 23-PPV bij ouderen

The Cochrane Collaboration voerde een meta-analyse uit naar de efficiëntie van het 23-PPV bij volwassenen. Zij komen tot de conclusie dat de uitgevoerde RCT's geen effect kunnen aantonen op pneumonie of mortaliteit bij volwassenen inclusief ouderen. De geanalyseerde case-control studies tonen een reductie van invasieve pneumokokkeninfectie bij immunocompetente volwassenen en ouderen met 53 %. De discrepantie tussen de case-control studies en RCT's kan verklaard worden door de grote heterogeniteit binnen de RCT's en het ontbreken van voldoende power in de RCT's om efficiëntie aan te tonen op de outcome invasieve pneumokokkeninfectie. De auteurs komen tot de conclusie dat om 1 geval van invasieve pneumokokkeninfectie (bij een incidentie van 0,01%) te voorkomen er 20.000 vaccinaties nodig zijn en om één dode te vermijden 50.000 vaccinaties.²⁸ Bij ouderen >85 jaar (incidentie 0,07 %, mortaliteit 40 %) voorkomt het vaccineren van 2500 ouderen 1 invasieve pneumokokkeninfectie en het vaccineren van 6000 ouderen 1 dode.

Additief effect van influenza en pneumokokken vaccinatie

In Stockholm namen in 1999 meer dan 100.000 personen ouder dan 65 jaar deel aan een vaccinatiecampagne tegen influenza en/of pneumokokken. Alle ziekenhuisopnames voor influenza, pneumonie en invasieve pneumokokkenziekte (IPZ) en de outcome hiervan werden bestudeerd in een prospectieve studie. Er werd een additief effect gezien van beide vaccins met een reductie van de opnames voor influenza (37%), pneumonie (29%) en IPZ (44%). De ziekenhuismortaliteit voor pneumonie was ook significant lager bij de dubbelgevaccineerden tov de niet-gevaccineerden.²⁹ In een retrospectieve cohort studie, uitgevoerd bij oudere personen met chronische longziekte, toonde Nichol aan dat zowel influenza- als pneumokokkenvaccinatie een reductie gaven van hospitalisatie voor pneumonie en overlijden. Wanneer

beide vaccins tezamen werden toegediend was er een additief effect.³⁰

Het 7-valent conjugaat pneumokokken vaccin (7-PCV, Prevenar)

Omdat kinderen jonger dan 2 jaar de hoogste incidentie hebben van pneumokokkeninfecties (invasieve ziekte 0,15 %) en zij geen adequate immuunrespons tegen polysacchariden (PS) kunnen opwekken (T-cel onafhankelijk), werd het 7-valent conjugaat vaccin ontwikkeld. Door conjugatie van een proteïne aan de PS geeft dit een betere immuunrespons bij jonge kinderen: het betreft een T-cel afhankelijke respons die ook immunologisch geheugen induceert.

Dit vaccin reduceert invasieve pneumokokkeninfectie veroorzaakt door serotypes in het vaccin bij kinderen met 97,5 %, pneumonie met 20 %, acute otitis media veroorzaakt door serotypes in het vaccin met 57 % en nasopharyngeaal dragerschap van serotypes in het vaccin met 37 %. Serotypes niet geïncludeerd in het vaccin koloniseren de nasopharynx en veroorzaken otitis media.^{31–35} Voor pneumonie en invasieve pneumokokkenziekte werd tot heden geen “replacement disease (= ziekten veroorzaakt door serotypes niet geïncludeerd in het vaccin)” beschreven.

Het 7 valent PCV bij ouderen

In tegenstelling tot het 7-PCV bij kinderen, beschermt het 23-PPV bij ouderen alleen tegen invasieve pneumokokkeninfectie en niet tegen pneumonie; ook de immunogeniteit is afhankelijk van het serotype, de leeftijd en de aanwezige comorbiditeit. Het PCV zou ook bij ouderen een bijkomende bescherming kunnen geven tegen invasieve en niet-invasieve pneumokokken infecties op voorwaarde dat het meer immunogeen is. Het aantal studies over de immunogeniteit van PCV bij ouderen is beperkt en de resultaten daarvan zijn teleurstellend.

23-PPV en PCV zijn even immunogeen bij de oudere populatie en de combinatie van PPV met PCV is niet meer immunogeen dan de afzonderlijke vaccins.³⁶ De immunogeniteit van 23-PPV met een PCV booster werd nog niet bestudeerd. Gegevens over de efficiëntie van PCV bij ouderen ontbreken.

Herd immunity tegen pneumokokkeninfecties

Na de introductie van het 7-PCV in de VS in 1998 zag men een daling van de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan twee jaar met 63 %. Ook bij volwassenen verminderde de incidentie: 32 % voor volwassenen tussen 20 en 39 jaar, 8 % voor de 40-64

jarigen en 18 % voor de 60 plussers. Door kinderen te vaccineren tegen pneumokokkeninfecties en alsdusdanig dragerschap en verspreiding te reduceren kan men eveneens ouderen en volwassen risicopersonen beschermen.³⁷

Nederlandse en Belgische aanbevelingen voor pneumokokkenvaccinatie bij ouderen

De adviezen van de Belgische Hoge Gezondheidsraad inzake pneumokokkenvaccinatie werden recent herzien.

Pneumokokkenvaccinatie met het 23-PPV wordt ten eerste aanbevolen bij patiënten met een hoog risico op invasieve pneumokokkeninfecties zoals patiënten met een functionele asplenie of na splenectomie. Daarenboven wordt vaccinatie ook aanbevolen bij alle 65-plussers, 50-plussers met chronische bronchopulmonale aandoeningen, congestieve hartziekte of ethylisme en HIV positieven. Tenslotte dient de indicatie voor vaccinatie individueel bekeken te worden bij de volgende groepen:

1. Orgaantransplantatie
2. Lymfoom, CLL, multipel myeloom
3. Lek van cerebrospinaal vocht
4. Andere chronische aandoeningen zoals chronische nierziekten of andere cardiovasculaire aandoeningen

Het 7-PCV wordt momenteel niet aanbevolen bij volwassenen omdat er te weinig onderzoek is gebeurd en de 7 kapseltypes slechts 60% van de invasieve isolaten vertegenwoordigen.

Revaccinatie met het 23-PPV is geïndiceerd na 3 à 5 jaar voor de patiënten na splenectomie en na 5 à 7 jaar voor patiënten met chronische ziekte. Bij personen ouder dan 65 jaar wordt aanbevolen om éénmalig te hervaccineren na 5 tot 7 jaar.³⁸

In Nederland is er geen aanbeveling voor algemene vaccinatie van 65 plussers. Het advies tot vaccinatie wordt beperkt tot risicogroepen.³⁹

Besluit

De ernstige gevolgen van infecties veroorzaakt door *Clostridium tetani*, *Influenza* en *Streptococcus pneumoniae*, voornamelijk in de oudere populatie, kunnen in belangrijke mate gereduceerd worden door vaccinatie. Naast de klassieke reductie van de mortaliteit (68 %) en van de hospitalisatie voor pneumonie en influenza (50 %) is er bij vaccinatie tegen influenza eveneens een reductie van de cardio- en cerebrovasculaire morbiditeit (20 %) en van het aantal artsenbezoeken voor respiratoire aandoeningen bij COPD patiënten (11 %). Ook het vaccineren van kinderen en personeel in de gezondheidszorg voorkomt ernstige infecties en mortaliteit door influenza bij

ouderen. Invasieve pneumokokkeninfecties worden door vaccinatie gereduceerd met 50 %. De introductie van het conjugaatvaccin bij jonge kinderen kan ook een bijkomende daling van de incidentie van invasieve pneumokokkeninfectie bij ouderen geven.

De vaccinatiegraad bij ouderen voor tetanus, influenza en pneumokokken blijkt in België respectievelijk slechts 40, 60 en 30 % te zijn. Het nastreven van een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad bij kinderen, ouderen en risicopersonen blijft dus prioritair. Deze vaccins hebben een bredere impact op de gezondheid van de doelpopulatie dan verwacht en werken over leeftijdsgroepen heen.

Literatuur

- Pascual F B, McGinley EL, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV. Tetanus Surveillance United States, 1998-2000. *MMWR* 2003;52 (SS03):1-8.
- Gezondheidsenquête door middel van interview België 2001. <http://www.ipf.fgov.be/sasweb/his/nl/index.htm>
- Peetermans WE, Schepens D. Tetanus – still a topic of present interest: a report of 27 cases from a Belgian referral hospital. *J Intern Med* 1996;239:249-252.
- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. In *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2003-2004* p234 and p250. Vaccinatie tegen Tetanus (2002) - HGR 5231 http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/lijstvanadvies_en_brochures.htm#V
- Gezondheidsraad. Immunisatie bij tetanus bij verwonding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatienr 2003/10.
- Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet*. 1996;347:1739-44.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modeling for the prevention and treatment of influenza A an B. <http://www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf>
- Govaert TM, Thijs CT, Masurel M, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *JAMA* 1994;272:1661-1665.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lauw J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-527.
- Vu T, Farish S, Jenkins S, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20:1831-1836.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalisation for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-1332.
- Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalisation, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
- Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvated influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003;49:177-184
- Beyer WE, Palache AM, de Jong JC, Osterhaus AD. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002;20:1340-53.
- Stepanova L, Naykhin A, Kolmskog C, et al. The humoral response to live and inactivated influenza vaccines administered alone and in combination to young adults and elderly. *Clin Virol* 2002;24:193-201.
- Treanor JJ, Betts RF. Evaluation of live, cold-adapted influenza A and B virus vaccines in elderly and high-risk subjects. *Vaccine* 1998;16:1756-60
- Arden N, Monto AS, Ohmit SE. Vaccine use and the risk of outbreaks in a sample of nursing homes during an influenza epidemic. *Am J Publ Health* 1995;85:399-401.
- Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-97.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen influenza seizoen 1996-1997. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatienr 1996/13.
- Cools HJM, Hergreen JJ, de Jong RE, Lichtenbelt MF, Rothbarth PH, van Essen GA, NVVA-Richtlijn: Influenzapreventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen; ISBN nr. 90 807332 3 7. <http://nvva.artsennet.nl/>
- Vaccinatie tegen Influenza (2002) - HGR 5231. http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/lijstvanadvies_en_brochures.htm#V
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. <http://www.bcfi.be>
- Farmacotherapeutisch Kompas. <http://www.cvzkompassen.nl/fk/>
- Plouffe JF, Breiman RR, Facklamm RR. Bacteremia with Streptococcus pneumoniae in adults: implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996;275:194-198.
- Flamaing J, Verhaegen J, Peetermans WE. Streptococcus pneumoniae bacteraemia in Belgium: differential characteristics in children and the elderly and implications for vaccine use. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:43-50.
- Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-195.
- Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Örtqvist Å. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;363-368.
- Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999; 17: S91-S93
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-815.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-16.
- Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361:2189-2195
- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a non-avalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:532-540.

- Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:308-318.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-1746.
- Vaccinatie tegen Pneumokokken (2004) - HGR 5231. http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/lijstvanadvies_en_brochures.htm#V
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/10.