

# Ruim 25 jaar Hib-vaccinatie in Nederland

Mirjam Knol, Hester de Melker, Helma Ruijs, Guy Berbers, Wieke Freudenburg, Lieke Sanders, Arie van der Ende

## Samenvatting

Invasieve *Haemophilus influenzae* type b (Hib) kan zich manifesteren als meningitis, epiglottitis en pneumonie, wat kan leiden tot levenslange restverschijnselen of overlijden. Hib-vaccinatie wordt sinds 1993 gegeven binnen het Rijksvaccinatieprogramma en is zeer effectief gebleken. De incidentie van invasieve Hib-ziekte is met meer dan 90 procent gedaald na invoering van vaccinatie. Toch zijn er elk jaar nog enkele tientallen, meest ongevacineerde, ziektegevallen, en zijn er af en toe lichte toenames in de incidentie. Met de invoering van maternale kinkhoestvaccinatie eind 2019 zal het Hib-vaccinatieschema veranderen van een 2-3-4-11-maandenschema naar een 3-5-11-maandenschema indien de moeder tijdens de zwangerschap tijdig gevaccineerd is. Ook andere typen Hi kunnen invasieve ziekte veroorzaken. Van die andere typen komt niet-typeerbare Hi (ntHi) momenteel het meeste voor, met name bij prematuren, immuungecompromitteerden en ouderen. De incidentie van invasieve ntHi-ziekte is in de afgelopen 10 jaar verdubbeld zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak. Deze recente ontwikkelingen laten zien dat continue monitoring van invasieve Hi-ziekte belangrijk blijft, om veranderingen in incidentie tijdig te identificeren en de effecten van het vaccinatieprogramma te evalueren.

## Abstract

Invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease can present as meningitis, epiglottitis and pneumonia, which can lead to lifelong sequelae or death. Hib-vaccination has been part of the Dutch National Immunization Program since 1993 and has shown to be very effective. The incidence of invasive Hib disease has decreased with more than 90 per cent after introduction of vaccination. Still, every year there are a few dozen Hib cases, mostly unvaccinated, and there have been periods with slight increases in incidence. With

introduction of maternal pertussis vaccination at the end of 2019, the Hib-vaccination schedule will change from a 2-3-4-11 month schedule to a 3-5-11 month schedule for children whose mother has been vaccinated on time during pregnancy. Also other types of Hi can cause invasive disease. Of these other types, nontypable Hi (ntHi) currently causes most disease, especially among premature children, immunocompromised patients and elderly. The incidence of invasive ntHi disease has doubled in the last 10 years, without knowing what causes this increase. These recent developments show the importance of continuous monitoring of invasive Hi disease to timely identify changing epidemiology, and to evaluate the effects of the vaccination program.

## Inleiding

De gramnegatieve bacterie *Haemophilus influenzae* (Hi) kan ernstige invasieve infecties veroorzaken zoals meningitis, epiglottitis en sepsis, maar veel vaker veroorzaakt Hi (niet-invasieve) luchtweginfecties zoals otitis media, sinusitis en pneumonie. Op basis van het kapselpolysacharide worden zes serotypen onderscheiden: a tot en met f. Ook ongekapselde Hi, zogenoemde niet-typeerbare Hi (ntHi) kunnen (invasieve) ziekte veroorzaken. Sinds de jaren 90 is een vaccin tegen één Hi-type, type b (Hib), beschikbaar. Destijds was Hib een van de belangrijkste

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb), Bilthoven. M.J. Knol, epidemioloog, dr. H.E. de Melker, epidemioloog, dr. W.L.M. Ruijs, arts infectieziektenbestrijding, dr. G.A.M. Berbers, biochemicus, prof. dr. E.A. Sanders, kinderarts-infectioloog. Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), Amsterdam UMC, Amsterdam, dr. W. Freudenburg, arts-microbioloog, dr. A. van der Ende, moleculair bioloog. Correspondentieadres: M.J. Knol (Mirjam.knol@rivm.nl).

veroorzakers van bacteriële meningitis.

In Nederland is Hib-vaccinatie in 1993 ingevoerd in het Rijksvaccinatieprogramma voor zuigelingen, ter preventie van ernstige Hib-infecties als meningitis en epiglottitis. Sindsdien is het aantal mensen met invasieve Hib-ziekte sterk afgenomen, van 500 tot 800 per jaar naar circa 40 per jaar, waarvan ongeveer 10 gevaccineerde kinderen per jaar.[1] Daarnaast zijn er nog ruim 150 patiënten met invasieve Hi veroorzaakt door een ander type dan Hib.

In dit artikel beschrijven we het ziektebeeld en de epidemiologie van invasieve Hib-ziekte. Ook het huidige vaccinatiebeleid en recente ontwikkelingen op het gebied van Hib worden besproken. Naast Hib besteden we ook aandacht aan andere Hi-typen.

### **Invasieve Hib-ziekte: transmissie, ziektebeeld en diagnostiek**

Hib is een commensaal van de bovenste luchtwegen en wordt verspreid door niezen, hoesten en nauw contact. De bacterie kan ernstige invasieve ziekte veroorzaken. De belangrijkste klinische manifestaties van invasieve Hib-infecties zijn meningitis, epiglottitis, pneumonie en septische artritis.[2] Symptomen van meningitis bij kinderen zijn hoofdpijn, nekstijfheid, braken, koorts en sufheid, terwijl bij zuigelingen het klinisch beeld minder specifiek is. Epiglottitis, een acute ontsteking met zwelling van het strottenhoofdkelepje, wordt gekenmerkt door een acuut begin van een infectie met hoge koorts, keelpijn en ernstige slikklachten. Er ontstaat een progressieve benauwdheid bij inademen. Epiglottitis is levensgevaarlijk door acuut verstikkingsgevaar. Hib is tevens een belangrijke verwekker van pneumonie waarbij vaak pleuravocht aanwezig is en symptomen als tachypneu, hoesten, benauwdheid en koorts. Ook kan Hib septische artritis veroorzaken. Bewegingsbeperking, pijn en zwelling van een gewricht en koorts zijn belangrijke symptomen. Andere invasieve ziektebeelden die door Hib veroorzaakt kunnen worden, zijn osteomyelitis, pericarditis, cellulitis en sepsis of bacteriëmie zonder focus. De mortaliteit van invasieve Hib-ziekte is 2 tot 7 procent en restverschijnselen als gehoorverlies, hydrocephalus en epilepsie treden op bij 8 tot 15 procent van de patiënten.[1,3] Mensen met asplenie hebben een hoger risico op Hib-ziekte en een ernstiger verloop van Hib-ziekte. Bij deze

patiënten wordt (extra) Hib-vaccinatie geadviseerd (zie *LCI-richtlijn Asplenie*).

Op basis van het klinische beeld kan meningitis of pneumonie door Hib niet worden onderscheiden van andere bacteriële verwekkers. Een Hi-infectie kan worden vastgesteld door middel van kweek of PCR in materiaal afkomstig uit een normaal steriele plaats. Het bepalen van het Hi-type wordt gedaan door het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) in het Amsterdam UMC.

### **Hib-vaccinatie**

Het Hib-vaccin is een conjugaatvaccin waarbij een kapselpolysacharide is gekoppeld aan tetanus toxoid als dragereiwit. Dit vaccin geeft een T-celafhankelijke immuunrespons waardoor er al op jonge leeftijd beschermende antistoffen worden geïnduceerd. Ook wordt er immunologisch geheugen opgewekt waardoor er een boosterrespons optreedt na het herhalen van de vaccinatie. Daarnaast verlaagt Hib-vaccinatie de acquisitie van Hib waardoor Hib-dragerschap, en vervolgens transmissie van Hib, sterk vermindert na vaccinatie.[4] Er bestaan losse Hib-vaccins en combinatievaccins. In het huidige Rijksvaccinatieprogramma wordt Hib-vaccinatie gegeven op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden in een combinatievaccin DTaP-IPV-Hib-HepB, wat ook bescherming biedt tegen difterie, tetanus, kinkhoest, polio en hepatitis B. Sinds invoering van Hib-vaccinatie in 1993 zijn er verschillende wijzigingen geweest in het vaccinatieschema en het gebruikte vaccin (*tabel 1*). Na invoering van maternale kinkhoest vaccinatie eind 2019 zal het vaccinatieschema opnieuw veranderen (zie *Huidige ontwikkelingen*). De Hib-vaccinatiegraad ligt sinds de invoering van het vaccin rond de 95 procent.[5]

**Tabel 1.** Vaccinatieschema en vaccin sinds invoering van Hib-vaccinatie in 1993; vetgedrukte tekst geeft de veranderingen aan.

Jaar	Vaccinatieschema	Vaccin
1993	3, 4, 5 en 11 maanden	Los Hib-vaccin
1999	<b>2, 3, 4 en 11 maanden</b>	Los Hib-vaccin
2002	2, 3, 4 en 11 maanden	<b>Combinatievaccin</b> DTwP-IPV-Hib
2004	2, 3, 4 en 11 maanden	Combinatievaccin DTaP-IPV-Hib
2006	2, 3, 4 en 11 maanden	Combinatievaccin DTaP-IPV-Hib- <b>HepB voor kinderen met verhoogd risico op hepatitis B</b>
2011	2, 3, 4 en 11 maanden	Combinatievaccin DTaP-IPV-Hib- <b>HepB voor alle kinderen</b>
Eind 2019	<b>3, 5 en 11 maanden</b> voor kinderen van wie de moeder tijdig gevaccineerd is tegen kinkhoest* tijdens de zwangerschap <b>2, 3, 5 en 11 maanden</b> voor kinderen van wie de moeder <u>niet</u> gevaccineerd is tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap en voor premature kinderen	Combinatievaccin DTaP-IPV-Hib-HepB

D = difterie, T = tetanus, wP = whole cell pertussis, aP = acellular pertussis, IPV = inactivated polio vaccine, HepB = hepatitis B. \* zwangere vrouwen krijgen DTaP of DTaP-IPV-vaccinatie, dus zonder Hib- en/of hepatitis B-component

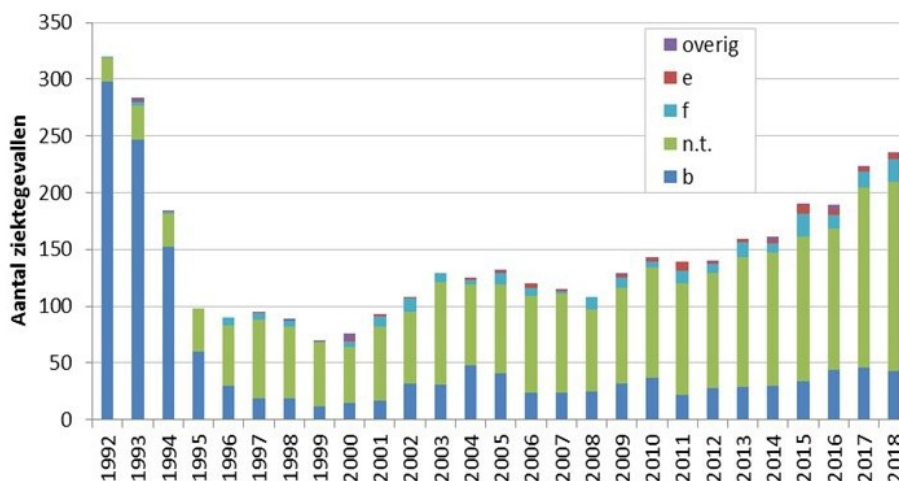
## Surveillance van Hib

Laboratoriumsurveillance voor Hi wordt uitgevoerd door het NRLBM in het Amsterdam UMC in samenwerking met het RIVM. Het NRLBM ontvangt (op vrijwillige basis ingestuurde) isolaten van normaal steriele materialen die positief zijn voor Hi, van alle microbiologische laboratoria in Nederland. Van deze isolaten wordt het serotype bepaald door middel van co-agglutinatie. Het serotype kan ook bepaald worden door middel van PCR in niet-gekweekte materialen.

Sinds 2009 is Hib een meldingsplichtige ziekte. Melding aan de GGD dient plaats te vinden indien er sprake is van een ziektebeeld passend bij Hib (meningitis, epiglottitis, bacteriëmie zonder

focus of sepsis, artritis, pneumonie, osteomyelitis, pericarditis, cellulitis) en het aantonen van Hib in materiaal afkomstig uit een normaal steriele plaats.[2] Na melding stelt de GGD contactonderzoek in om te beoordelen of het toedienen van profylaxe aan contacten nodig is. Profylaxe met rifampicine is aanbevolen voor alle huisgenoten indien er in het huishouden kinderen jonger dan vier jaar zijn die niet of nog onvolledig gevaccineerd zijn of indien er een immuungecompromiteerd kind deel uitmaakt van het huishouden. In de melding worden verder klinische gegevens zoals ziektebeeld, overlijden en onderliggend lijden, en vaccinatiegegevens gerapporteerd door de GGD.

**Figuur 1.** Aantal ziektegevallen van invasieve *H. influenzae*-ziekte naar serotype tussen 1992 en 2018.



In een recente analyse door het RIVM bleek dat slechts de helft van de patiënten met invasieve Hib-ziekte die bij het NRLBM bekend zijn, door de GGD gemeld worden.[6] Melden van Hib aan de GGD is van belang voor adequate advisering over chemoprophylaxe ter preventie van ernstige ziekte bij contacten (zie LCI richtlijn) en versterkt de monitoring van Hib door volledigheid van het Nederlandse Hib-surveillancesysteem.

### Epidemiologie Hib-ziekte

In de periode voor invoering van Hib-vaccinatie in 1993 was Hib één van de belangrijkste veroorzakers van bacteriële meningitis bij kinderen.[7] Bij het NRLBM kwamen in 1992 isolaten van bijna

300 patiënten met invasieve Hib-ziekte binnen; 95 procent van deze patiënten was jonger dan vijf jaar. Dit aantal is waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijke aantal Hib-patiënten in Nederland om twee redenen: 1) de dekking van het NRLBM was naar schatting 80 procent voor Hib-meningitis,[8] en 2) in die tijd werden met name isolaten uit liquor ingestuurd en dus geeft dit een onderschatting van het aantal Hib-patiënten met een ander ziektebeeld dan meningitis. Een artikel van Bol uit 1991[1] geeft daarom een schatting van 800 invasieve Hib-patiënten per jaar voor invoering van Hib-vaccinatie.

Na invoering van Hib-vaccinatie daalde de

**Figuur 2.** Aantal ziektegevallen van invasieve *H. influenzae* type b-ziekte naar leeftijd tussen 2009 en 2018.



incidentie van invasieve Hib-ziekte echter snel en eind jaren 90 werden er minder dan 20 patiënten per jaar gerapporteerd door het NRLBM, een daling van meer dan 90 procent. In de afgelopen 20 jaar fluctueerde het aantal Hib-patiënten tussen 20 en 50 per jaar (incidentie: 0.2 per 100,000 per jaar) met af en toe een hogere incidentie zoals in 2004/2005 en in 2016-2018 (figuur 1).

In het post-vaccinatietijdperk is nog maar een derde van de Hib-patiënten jonger dan vijf jaar, maar de incidentie is toch nog steeds het hoogst in deze leeftijdsgroep (1,5 per 100.000 per jaar) (figuur 2). Daarna is de incidentie het hoogst onder mensen van 65 jaar of ouder met circa 10 ziektegevallen per jaar (0,3 per 100.000 per jaar). Het overlijdenspercentage ligt ongeveer op 5 procent. Van de kinderen onder de vijf jaar met Hib is circa 60 procent gevaccineerd.[5] Dit is beduidend lager dan de vaccinatiegraad in de populatie (circa 95 procent). Hieruit kunnen we afleiden dat het vaccin een effectiviteit heeft van rond de 90 procent. Een vergelijking van 41 gevaccineerde en 10 ongevaccineerde kinderen met Hib die tussen 2005 en 2013 gediagnosticeerd waren, liet geen significante verschillen zien in onderliggend lijden, overlijden, of restverschijnselen tussen gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen.[3]

#### Andere Hi-serotypen

De incidentie van invasieve ziekte door andere gekapselde Hi-bacteriën is laag (figuur 1). Het meest voorkomende type is Hi-type f met 10 tot 20 ziektegevallen per jaar, van wie ongeveer de

helft 65 jaar of ouder is. Hi-type a, d en e samen veroorzaken minder dan 10 ziektegevallen per jaar.

De incidentie van invasieve ziekte door niet-typeerbare Hi (ntHI) is de laatste decennia echter toegenomen met momenteel circa 170 ziektegevallen (incidentie: 1,0 per 100.000 per jaar) (figuur 1). In tegenstelling tot invasieve Hib-ziekte, die veelal gezonde kinderen treft, komt invasieve ntHi-ziekte voornamelijk voor bij kwetsbare groepen zoals prematuur geboren kinderen, immuungecompromitteerde patiënten en ouderen.[9] De incidentie is het hoogst bij mensen van 65 jaar en ouder, gevolgd door kinderen jonger dan vijf jaar (figuur 3). Een recente studie vond een mortaliteit van 12 procent, met de hoogste mortaliteit bij patiënten van 80 jaar of ouder (31 procent) en een mortaliteit van 4 procent bij kinderen jonger dan vijf jaar.[9] De klinische manifestatie verschilde per risicogroep; bij neonaten was bacteriëmie zonder focus het meest voorkomende ziektebeeld, bij kinderen jonger dan vijf jaar was dit met name meningitis en bij ouderen met name pneumonie.

### Huidige ontwikkelingen

#### Nederland ten opzichte van andere Europese landen

Ondanks de sterke daling van het aantal Hib-ziektegevallen na invoering van vaccinatie en onze hoge vaccinatiegraad, is de incidentie van Hib in Nederland twee tot tien keer hoger dan in andere Europese landen.[10] De afgelopen vijf

**Figuur 3.** Aantal ziektegevallen van invasieve niet-typeerbare H. influenzae ziekte naar leeftijd tussen 2009 en 2018.



jaar was de incidentie in Nederland rond de 0,2 per 100.000 ten opzichte van 0,02 per 100.000 in de EU (op basis van 19 rapporterende landen), en bijvoorbeeld 0,03 per 100.000 in het Verenigd Koninkrijk, en 0,1 per 100.000 in Noorwegen en Denemarken. Ook het aantal gevaccineerde kinderen met Hib-ziekte in Nederland (circa 10 per jaar) is hoger dan bijvoorbeeld in Engeland en Wales (zes gevaccineerde Hib-patiënten in de periode 2012 tot 2016).[11] Deze verschillen lijken niet verklaard te kunnen worden door het vaccinatieschema, vaccin of surveillancesysteem; het is vooralsnog onduidelijk wat de oorzaak van deze verschillen dan wel is.

#### *Stijgende incidentie tussen 2011 en 2016*

Van 2011 tot 2016 was er een toename in het aantal Hib-ziektegevallen, met name bij kinderen jonger dan vijf jaar. Opvallend was dat deze toename samenviel met de invoering van het DTaP-IPV-Hib-HepB-vaccin voor alle kinderen in Nederland (*tabel 1*). In een patiënt-controleonderzoek is daarom de effectiviteit van het Hib-vaccin berekend bij kinderen gediagnosticeerd tussen 2003 en 2016.[12] Hieruit bleek dat de vaccineffectiviteit tussen 2011 en 2016 niet lager was dan daarvoor, en dat de vaccineffectiviteit van zowel het DTaP-IPV-Hib-HepB-vaccin als het DTaP-IPV-Hib-vaccin hoog was, respectievelijk 94 en 92 procent. Wel lijkt de effectiviteit af te nemen met de leeftijd, wat een proxy is voor tijd-sinds-vaccinatie, van 95 procent bij kinderen van nul tot twee jaar naar 70 procent bij kinderen van drie en vier jaar; dit was voor beide vaccins het geval.

Vooralsnog is er geen verklaring gevonden voor de tijdelijke stijging van de incidentie in de periode van 2011 tot 2016. In 2017 en 2018 lijkt deze stijging gestopt te zijn. Ook in 2004/2005 was er een periode van onverklaarde stijging van de incidentie.

#### *Verandering in vaccinatieschema*

Vanaf eind 2019 krijgen alle zwangere vrouwen in Nederland vaccinatie tegen kinkhoest (door middel van DTaP of DTaP-IPV-vaccin) aangeboden op het consultatiebureau. Door de bescherming door maternale antistoffen bij de pasgeborenen kan bij a-term geboren kinderen de eerste vaccinatie tegen kinkhoest uitgesteld worden tot drie maanden en kunnen er twee in plaats van drie primaire doses gegeven worden.[13] Dit

geldt alleen indien de moeder tijdens de zwangerschap tijdig (minimaal twee weken voor de bevalling) gevaccineerd is. In het nieuwe schema krijgen kinderen het DTaP-IPV-Hib-HepB-combinatievaccin op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden aangeboden (*tabel 1*). Premature kinderen, kinderen van wie de moeder positief is voor hepatitis B, en kinderen van wie de moeder niet (tijdig) gevaccineerd is tegen kinkhoest krijgen een extra vaccinatie als ze twee maanden oud zijn. De verwachting is dat de verandering van het schema niet leidt tot meer Hib-ziektegevallen omdat dit schema in veel andere landen al met succes wordt toegepast. Toch blijft continue monitoring van de Hib-incidentie en de effectiviteit van Hib-vaccinatie van belang om eventuele veranderingen tijdig te detecteren.

#### *Andere Hi-typen*

Een toename van nHi wordt ook in andere Europese landen en in de Verenigde Staten gezien, ook vooral onder ouderen.[14,15] Vergrijzing van de populatie en een toenemend gebruik van immunosuppressiva dragen mogelijk bij aan de toename. Dat deze veroorzaakt wordt door typevervanging vanwege invoering van Hib-vaccinatie lijkt niet plausibel, omdat de nHi-patiënten andere klinische karakteristieken hebben dan Hib-patiënten voor invoering van vaccinatie (meer premature kinderen, immuungecompromitteerden en ouderen).

Net als in Nederland lijkt ziekte door andere gekapselde Hi-typen ook in andere Europese landen niet toe te nemen.[15] De Verenigde Staten rapporteren wel een toename van ziekte door Hi-type a.[14] Er wordt gewerkt aan vaccins tegen nHi en Hi-type a, maar deze zijn nog in (een vroege fase van) ontwikkeling.[16,17] Er is recent een fase 2-klinische studie gedaan naar een nHi-eiwitvaccin bij volwassenen met COPD.[18] Dit betreft een vaccin bestaande uit drie antigenen: vrij Protein D (PD), wat als conjugaat gebruikt wordt in het 10-valente pneumokokkenconjugaatvaccin, en gefuseerd proteïne E (PE) en pilin A (pilA). Dit vaccin liet een goede immunogeniciteit zien en een acceptabel veiligheids- en reactogeniciteitsprofiel. Vervolgonderzoek moet laten zien of het vaccin daadwerkelijk ziekte door nHi kan voorkomen.



## Conclusie

Invasieve Hib-ziekte is een ernstig ziektebeeld waaraan patiënten kunnen overlijden of levenslang restverschijnselen kunnen overhouden. Sinds de invoering van Hib-vaccinatie in 1993 is de incidentie van invasieve Hib-ziekte laag, maar wel hoger dan in andere Europese landen. De effectiviteit van Hib-vaccinatie is hoog. Toch zijn er jaarlijks een aantal gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen met Hib-ziekte. Ziekte door niet-typeerbare Hi neemt toe en is met name een probleem bij kwetsbare groepen en ouderen. Surveillance van Hi ziekte is en blijft belangrijk om het vaccinatieprogramma te evalueren en trends te detecteren om zo het Rijksvaccinatieprogramma verder te optimaliseren.

## Referenties

1. Bol P. [Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections in The Netherlands and elsewhere]. Ned Tijdschr Geneesk. 1991;135:7-9.
2. Landelijk Coördinatiecentrum Infectieziektenbestrijding. Haemophilus influenzae type b-infectie. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/haemophilus-influenzae-type-b-infectie>. Accessed at
3. Monge S, Mollema L, de Melker H, Sanders E, van der Ende A, Knol M. Clinical Characterization of Invasive Disease Caused by Haemophilus influenzae Serotype b in a High Vaccination Coverage Setting. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018.
4. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of Haemophilus influenzae type b. Emerg Infect Dis. 1996;2:176-82.
5. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2017-2018. 2018. Report No.: 2018-0124. Available from: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0124.pdf>.
6. Van den Boogaard J, Van der Ende A, Westerhof A, Ruijs WLM, De Melker HE, Knol MJ. Voldoen medisch microbiologische laboratoria en de GGD aan de landelijke meldingsplicht voor invasieve Hib-ziekte? Infectieziektenbulletin. 2019;30(3).
7. Spanjaard L, Bol P, de Jong MC, Zanen HC. Bacterial meningitis in 366 children in the Netherlands, 1982-1983. Epidemiology and antibiotic therapy. Tijdschr Kindergeneesk. 1986;54:1-8.
8. Spanjaard L, Bol P, Ekker W, Zanen HC. [Incidence of bacterial meningitis in the Netherlands; comparison of 3 registration systems, 1977-1982]. Ned Tijdschr Geneesk. 1985;129:355-9.
9. van Wessel K, Rodenburg GD, Veenhoven RH, Spanjaard L, van der Ende A, Sanders EA. Nontypeable Haemophilus influenzae invasive disease in The Netherlands: a retrospective surveillance study 2001-2008. Clin Infect Dis. 2011;53(1):e1-7.
10. Control ECfDPa. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Accessed at 2019.
11. Collins S, Litt D, Almond R, et al. Haemophilus influenzae type b (Hib) seroprevalence and current epidemiology in England and Wales. J Infect. 2018;76:335-41.
12. Monge S, Hahne SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive Haemophilus influenzae type b disease in the Netherlands (2003-16): a case-control study. Lancet Infect Dis. 2018;18:749-57.
13. Gezondheidsraad. Vaccinatieschema zuigelingen na maternale kinkhoestvaccinatie. Den Haag; 2018. Report No.: 2018/27.
14. Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive Haemophilus influenzae Disease-United States, 2009-2015. Clin Infect Dis. 2018;67:881-9.
15. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramli-den M, Celentano LP. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007-2014. Emerg Infect Dis. 2017;23:396-404.
16. Murphy TF. Vaccines for Nontypeable Haemophilus influenzae: the Future Is Now. Clin Vaccine Immunol. 2015;22:459-66.
17. Barreto L, Cox AD, Ulanova M, Bruce MG, Tsang R. The emerging Haemophilus influenzae serotype a infection and a potential vaccine: Implementation science in action. Can Commun Dis Rep. 2017;43:85-8.
18. Wilkinson TMA, Schembri S, Brightling C, et al. Non-typeable Haemophilus influenzae protein vaccine in adults with COPD: A phase 2 clinical trial. Vaccine. 2019;37:6102-11.