

University of Groningen

## Newly introduced vaccines: effectiveness and determinants of acceptance

Gefenaite, Giedre

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Gefenaite, G. (2014). *Newly introduced vaccines: effectiveness and determinants of acceptance*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## ***Summaries***

English summary

Dutch summary

Lithuanian summary

## **Summary**

### **Newly introduced vaccines: effectiveness and determinants of acceptance**

Since the beginning of the twentieth century, many infectious diseases have been controlled by large scale vaccination programs. Nevertheless, current vaccination programs in Europe face challenges due to concerns regarding vaccine effectiveness and safety. The general objective of this thesis is therefore to further advance research on newly introduced vaccines by assessing their effectiveness as well as the determinants of acceptance in different population groups.

**Chapter 2** is dedicated to seasonal influenza, where we assess different metrics of influenza seasons, seasonal and A(H1N1)pmd09 pandemic influenza vaccine effectiveness and factors associated with acquiring A(H1N1)pmd09 pandemic or seasonal influenza and seasonal influenza vaccine acceptance.

The study in **Chapter 2.1** on different metrics of five consecutive influenza seasons in the WHO European Region and subregions showed that length of the seasonal influenza was similar in the countries throughout the Region and lasted about 9 weeks. There was strong to moderate west to east spread. Seasonal influenza peaks were different across the Region: it peaked first in week 5 in northern and western Europe and central Asia, and peaked last in eastern Europe in week 8. To conclude, even though seasonal influenza length was similar across the Region, it was rather diverse in its timing. These differences should be taken into account for influenza preparedness in different countries and/or subregions.

In **Chapter 2.2** a review of 14 cohort studies aiming to assess seasonal influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly is presented. In this study we used a novel bias adjustment technique, and the results between the conventional and the adjusted meta-analyses were compared. After incorporating biases, overall effect of seasonal influenza estimates regressed slightly towards no effect, with the largest relative difference between conventional and bias-adjusted odds ratios for laboratory-confirmed influenza (OR 0.18; 95% CI 0.01-3.00 vs. OR 0.23; 95% CI 0.03-2.04). In the majority of

the studies confidence intervals widened reflecting uncertainties about the biases. Our study showed that after addressing potential biases the influenza vaccine was still effective in preventing hospitalization from influenza and/or pneumonia and all-cause mortality.

In **Chapter 2.3** the case-control and cohort studies on the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness conducted in the risk groups in the Netherlands showed that the vaccine effectiveness against laboratory-confirmed A(H1N1)pdm09 influenza and influenza and/or pneumonia was 98% (84-100%) and 33% (2-54%) respectively. The vaccine did not prevent influenza and/or pneumonia in 18-59 years old subjects, and was 49% (16-69%) effective in 60 years and older subjects. Even though we cannot entirely rule out that selection bias, residual confounding and/or cross-protection has played a role, the present results indicate that the MF59-adjuvanted A(H1N1)pdm09 influenza vaccine has been effective in preventing laboratory-confirmed A(H1N1)pdm09 influenza and influenza and/or pneumonia, the latter notably in 60 years and older subjects.

Another observational study conducted in Lithuania presented in **Chapter 2.4** showed that unadjusted seasonal influenza vaccine effectiveness in 2012-2013 was 79% (95% CI -6% to 96%) and after the adjustment for confounders it increased to 86% (95% CI 19% to 97%). Although seasonal influenza vaccination in 2012-2013 was associated with reduced occurrence of laboratory-confirmed influenza, due to low sample size these estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness should be interpreted with caution.

The assessment whether the predictors of the 2008/2009 seasonal and pandemic A(H1N1)pdm09 influenza seasons were similar and determine if influenza could be predicted from data routinely collected in general practice (**Chapter 2.5**) showed that the most important predictors of influenza-like illness during each season were age and vaccination status. Age of 60 years and older decreased the odds for influenza-like illness by 52% during the seasonal and 81% during the A(H1N1)pdm09 pandemic influenza seasons. Being vaccinated decreased the odds of influenza-like illness during

the seasonal influenza season by 32%, while suffering from the comorbidities other than lung or cardiovascular diseases doubled the odds of influenza-like illness during the A(H1N1)pdm09 pandemic.

Vaccinating healthcare workers against influenza is one of the most important methods of decreasing influenza transmission among at-risk patients in healthcare facilities. In **Chapter 2.6** a meta-analysis of 13 studies about the most important predictors that contribute to the acceptance of seasonal influenza vaccine among health care workers is presented. Knowing that the vaccine is effective (mhRR 2.22; 95% CI 1.93 to 2.54), being willing to prevent influenza transmission (mhRR 2.31; 95% CI 1.97 to 2.70), believing that influenza is highly contagious (RR 2.25; 95% CI 1.66 to 3.05), believing that influenza prevention is important (mhRR 3.63; 95% CI 2.87 to 4.59) and having a family that is usually vaccinated (RR 2.32; 95% CI 1.64 to 3.28) were statistically significantly associated with a twofold higher vaccine uptake. We therefore recommend targeting these predictors when developing new influenza vaccination implementation strategies for hospital HCWs.

In **Chapter 3** we present a study where we assessed the effectiveness of pneumococcal vaccination campaign (PVC) in decreasing respiratory antibiotic use in the period of 2002-2012 in children. The study showed that introduction of the 7-valent PVC reduced antibiotic prescription proportions by 2.8% [95% CI 0.2-5.3] and 5.6% [95% CI 2.3-8.8] in 3 and 4 years old children respectively. When the 10-valent PVC was added to the models, it reduced the proportion of antibiotic prescriptions only in 1 year old children by 24.5% [95%CI 6.0-39.3]. We conclude that there is a tendency towards a decrease in respiratory antibiotic prescription proportions after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccination campaign. A 10-valent PVC demonstrated a reduction in antibiotic prescription proportions as well, but due to a relatively recent introduction the number of data points was limited and therefore the conclusions are preliminary.

In **Chapter 4** we present evidence on Q fever vaccine effectiveness as well as bias assessments of the included individual studies. Although individual and the pooled estimates showed Q fever vaccine effectiveness of nearly 100%, conclusions for the

general population cannot be confidently drawn about vaccine effectiveness due to potential flaws in the design of the studies and the selected group of study participants.

In **Chapter 5** we provide evidence about the determinants of HPV vaccine acceptance. The results of a survey including 469 questionnaires showed that the decision not to accept the vaccine was largely determined by: (i) perception that the information provided by the government about the vaccine was limited or biased (OR 13.27); (ii) limited trust that the government would stop the vaccination program if there were serious side effects (OR 9.95); (iii) lack of knowledge about the effectiveness of the vaccine (OR 7.67); (iv) concerns about the side effects of the vaccine (OR 4.94); (v) lack of conviction that HPV can be extremely harmful (OR 3.78); (vi) perception that the government is strongly influenced by vaccine producers (OR 3.54); and (vii) religious convictions (OR 2.18). These determinants should be taken into consideration in order to successfully implement HPV vaccination into National Immunization Programs.

To conclude, this thesis explored and assessed the effectiveness and determinants of acceptance of newly introduced vaccines. Based on the conclusions of the studies presented in the thesis, we recommend to focus on influenza spread using different climatic and environmental parameters; to continue assessing bias and confounding in observational studies, whether using aggregated population-level or individual outcome and exposure data; to conduct studies comparing both, the individual and aggregated data based approaches, as this might result in more resource-saving vaccine effectiveness assessments; and to identify the reasons of low vaccination uptake against HPV in broader contexts, such as comparing the vaccination programs adopted by different countries or different vaccination provision strategies.

## **Samenvatting**

### **Nieuw geïntroduceerde vaccins: effectiviteit en determinanten van acceptatie**

Sinds het begin van de twintigste eeuw, zijn veel infectieziekten onder controle door grootschalige vaccinatieprogramma's. Toch staan huidige vaccinatie programma's in Europa voor uitdagingen als gevolg van bezorgdheid over de effectiviteit en de veiligheid van vaccinatie. De algemene doelstelling van dit proefschrift is dan ook om een bijdrage te leveren aan het onderzoek naar nieuw ingevoerde vaccins door het beoordelen van de effectiviteit en de determinanten van acceptatie in verschillende bevolkingsgroepen.

**Hoofdstuk 2** is gewijd aan de seizoensgebonden griep. In dit hoofdstuk wordt onderzoek beschreven over meerdere griepseizoenen. Bijvoorbeeld, over de effectiviteit van de seizoensgebonden griepvaccin en de A(H1N1)pmd09 pandemische griepvaccin. Daarnaast wordt onderzoek beschreven over de factoren die samenhangen met het oplopen van de A(H1N1)pmd09 griep of de seizoensgebonden griep, en factoren die samenhangen met de acceptatie van de seizoensgebonden griepvaccin.

Het onderzoek in **Hoofdstuk 2.1** gaat over vijf opeenvolgende griepseizoenen in de Europese WHO-regio's en subregio's. Dit onderzoek toont aan dat de seizoensgebonden griep ongeveer even lang duurde in alle regio's van de Europa, namelijk 9 weken. Er was een sterk tot matige west naar oost verspreiding van de griep. De pieken van de seizoensgebonden griep verschilden per regio. De griep piekte als eerste in week 5 in Noord- en West-Europa en Centraal-Azië, en piekte het laatst in week 8 in Oost-Europa. De duur van de seizoensgebonden griep was vergelijkbaar in de regio, maar de timing was divers. De regionale verschillen in de timing van de seizoensgebonden griep zou daardoor meegewogen moeten worden in de preventieve maatregelen tegen een griepepidemie in verschillende landen en/of subregio's.

In **Hoofdstuk 2.2** wordt een meta-analyse gepresenteerd van 14 cohort studies gericht op het beoordelen van de effectiviteit van het seizoensgebonden griepvaccin bij zelfstandig wonende ouderen. In dit onderzoek gebruikten we naast de reguliere meta-analyse een nieuwe meta-analyse methode om voor bias te corrigeren. De resultaten

van beide methoden werden met elkaar vergeleken. De effectschatting van het seizoensgebonden griepvaccin werd lager nadat bias was opgenomen in de analyse met het grootste relatieve verschil tussen de niet-aangepaste en de bias-gecorrigeerde odds ratio's voor laboratorium bevestigde griepgevallen (OR 0.18; 95% BI 0.01-3.00 vs. OR 0.23; 95% BI 0.03-2.04). Op basis van de bias-gecorrigeerde analyse blijkt dat bij de meerderheid van de studies de betrouwbaarheidsintervallen breder werden; dit weerspiegelt onzekerheid over de bias. Ons onderzoek toont aan dat na het corrigeren van potentiële bias het griepvaccin nog steeds effectief is in het voorkomen van ziekenhuisopname door griep en/of longontsteking, en overlijden door allerlei oorzaken.

In **Hoofdstuk 2.3** wordt een case-control en cohort onderzoek beschreven over de effectiviteit van het pandemische A(H1N1)pdm09 griepvaccin in de risicogroepen in Nederland. Uit het onderzoek blijkt dat de effectiviteit van het vaccin tegen laboratorium bevestigde grieppandemie 98% (84%-100%) was. De effectiviteit van het vaccin tegen seizoensgebonden griep en/of longontsteking was 33% (2%-54%). Het pandemische griepvaccin heeft seizoensgebonden griep en/of longontsteking niet voorkomen in 18-59 jarigen. De effectiviteit van het vaccin was 49% (16%-69%) in de risicogroep van 60 jaar en ouder. Ook al kunnen we niet helemaal uitsluiten dat selectie bias, residuele confounding en/of cross-bescherming een rol hebben gespeeld, het lijkt erop dat het MF59-adjuvanted A(H1N1)pdm09 griepvaccin effectief was in het voorkomen van laboratorium bevestigde pandemische A(H1N1)pdm09 griep en seizoensgebonden griep en/of longontsteking, met name in de risicogroep van 60 jaar en ouder.

Een gelijksoortig observationeel onderzoek dat is uitgevoerd in Litouwen wordt in **Hoofdstuk 2.4** gepresenteerd. Uit dit onderzoek blijkt dat de effectiviteit van het ongecorrigeerde seizoensgebonden griepvaccin in 2012-2013 79% was (95% BI -6% tot 96%). Na de correctie voor confounders was de effectiviteit gestegen tot 86% (95% BI 19% tot 97%). Hoewel de seizoensgebonden griepvaccinatie in 2012-2013 werd geassocieerd met een verminderde aanwezigheid van laboratorium bevestigde griepgevallen, behoren de bevindingen over de effectiviteit van het griepvaccin met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden vanwege de kleine steekproefgrootte.



## *Dutch summary*

In **Hoofdstuk 2.5** wordt onderzocht of de determinanten van het 2008/2009 griepseizoen en pandemische A (H1N1) pdm09 griepseizoenen vergelijkbaar waren, en of griep kon worden voorspeld op basis van routinematig verzamelde gegevens van de huisartspraktijken. Uit het onderzoek is gebleken dat leeftijd en vaccinatiestatus de belangrijkste determinanten van influenza-achtige ziektebeelden waren, ongeacht het seizoen. Bij een leeftijd van 60 jaar en ouder daalde de odds voor influenza-achtige ziektebeelden met 52% tijdens het 2008/2009 griepseizoen en 81% tijdens de A(H1N1)pdm09 pandemische griepseizoenen. Gevaccineerd zijn verminderde de odds op influenza-achtige ziektebeelden tijdens de seizoensgriep van 2008/2009 met 32%. Terwijl het hebben van comorbiditeiten (exclusief longziekte of hart- en vaatziekten) de kans op influenza-achtige ziektebeelden verdubbelde tijdens de pandemische A (H1N1) pdm09 griepseizoenen.

Het vaccineren van gezondheidswerkers tegen de griep is een van de belangrijkste methoden om het verspreiden van griep onder risicopatiënten in zorginstellingen tegen te gaan. In **Hoofdstuk 2.6** wordt een meta-analyse van 13 studies beschreven over de belangrijkste voorspellers die bijdragen aan de acceptatie van het seizoensgebonden griepvaccin onder gezondheidswerkers. De belangrijkste voorspellers voor acceptatie van het griepvaccin door gezondheidswerkers waren: 'Weten dat het vaccin effectief is (mhRR 2.22, 95% BI 1.93-2.54)', 'Bereid te zijn om de verspreiding van griep te voorkomen (mhRR 2.31, 95% BI 1.97-2.70)', 'Geloven dat griep zeer besmettelijk is (RR 2.25, 95% BI 1.66 tot 3.05)', 'Geloven dat grieppreventie belangrijk is (mhRR 3.63, 95% BI 2.87-4.59)' en 'Een gezin hebben dat meestal wordt gevaccineerd (RR 2.32, 95% BI 1.64-3.28)'. Deze voorspellers waren statistisch significant geassocieerd met een twee keer hogere vaccinatiegraad onder gezondheidswerkers. Wij adviseren daarom om deze voorspellers te betrekken bij het ontwikkelen van nieuwe communicatie- en implementatiestrategieën voor griepvaccinatie voor gezondheidswerkers in zorginstellingen.

In **Hoofdstuk 3** wordt de effectiviteit van de pneumokokkenvaccinatie campagne (PVC) bij kinderen onderzocht op het verminderen van antibioticavoorschriften voor respiratoire problemen in de periode van 2002-2012. Uit het onderzoek blijkt dat bij de

invoering van de campagne met het 7-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin de proportie antibioticavoorschriften bij 3-jarigen verminderde met 2.8% [95% BI 0.2-5.3] en bij 4-jarigen verminderde met 5.6% [95% BI 2.3-8.8]. Nadat de 7-valente door de 10-valente pneumokokkenvaccin was vervangen, verminderde de proportie antibioticavoorschriften alleen bij 1-jarigen met 24.5% [95% BI 6.0-39.3]. Op basis van het onderzoek is er een tendens dat de proportie antibioticavoorschriften voor respiratoire problemen verminderde na de introductie van het 7-valent vaccinatiecampagne. Een 10-valent PVC toonde ook een vermindering in de proportie van antibioticavoorschriften, maar als gevolg van de relatief recente introductie van de campagne zijn het aantal datapunten nog beperkt. Dit betekent dat de conclusies voorlopig zijn en er nog langduriger onderzoek gedaan moet worden naar de effectiviteit van de 10-valent PVC.

In **Hoofdstuk 4** wordt in een meta-analyse de effectiviteit van het Q-koorts vaccin onderzocht evenals de mate van bias in de opgenomen afzonderlijke studies. Hoewel het Q-koorts vaccin bijna 100% effectief was op basis van de individuele en de gepoolde schattingen, kunnen conclusies voor de algemene bevolking hieruit niet getrokken worden. Dit komt door de gebreken in de opzet van de afzonderlijke studies en de geselecteerde groep van deelnemers aan de studies.

In **Hoofdstuk 5** worden belangrijke determinanten voor de acceptatie van het HPV-vaccin onderzocht. Uit de resultaten van een enquête onder 469 ouders bleek dat de beslissing het vaccin niet te accepteren grotendeels werd bepaald door: (I) de perceptie dat de door de overheid verstrekte informatie over het vaccin beperkt of bevooroordeeld was (OR 13.27), (II) beperkt vertrouwen dat de overheid het vaccinatieprogramma zou stoppen als er ernstige bijwerkingen optreden (OR 9.95), (III) gebrek aan kennis over de effectiviteit van het vaccin (OR 7.67), (IV) bezorgdheid over de bijwerkingen van het vaccin (OR 4.94 ), (V) er niet van overtuigd zijn dat HPV zeer schadelijk is (OR 3.78 kan zijn), (VI) de perceptie dat de overheid sterk wordt beïnvloed door de producenten van het vaccin (OR 3.54), en (VII) religieuze overtuigingen (OR 2.18). Wij adviseren daarom om deze determinanten te betrekken bij het ontwikkelen

## *Dutch summary*

van nieuwe communicatie- en implementatiestrategieën voor HPV-vaccinatie in nationale vaccinatie programma's.

Concluderend, in dit proefschrift zijn de effectiviteit en de determinanten van acceptatie onderzocht van nieuw geïntroduceerde vaccins. Op basis van de resultaten uit dit proefschrift adviseren wij dat bij onderzoek naar en preventie tegen de verspreiding van griep rekening wordt gehouden met klimaat- en omgevingsparameters. Uit onze resultaten blijkt verder dat bij observationeel onderzoek naar griep de analyses altijd gecorrigeerd dienen te worden voor bias en confounding, ongeacht of dit gaat om outcome- en exposure data op geaggregeerd populatie-niveau of op individueel-niveau. In dit proefschrift adviseren wij ook om individuele- en geaggregeerde dataverzamelingen en analyse methoden te vergelijken om te bepalen welke methode het beste past and resource-saving is bij onderzoek naar effectiviteit van vaccinaties. Ten slotte adviseren wij om determinanten te identificeren voor de lage vaccinatiegraad tegen HPV in een bredere context, bijvoorbeeld door vaccinatie programma's van verschillende landen te vergelijken of door verschillende vaccinatie implementatiestrategieën te vergelijken.

## Santrauka

### Naujos imunizacijos programos: efektyvumas ir įtakos sprendimui skiepytis turintys veiksniai

XX-tojo amžiaus pradžioje didelio masto imunizacijos programos tapo svarbiausia daugelio infekcinių susirgimų kontrolės priemone. Vis dėlto, šiuo metu imunizacijos programos yra dažnai kvestionuojamos dėl jų efektyvumo bei saugumo, todėl pagrindinis šios disertacijos tikslas yra tęsti mokslinius tyrimus, padedančius įvertinti naujų imunizacijos programų efektyvumą bei veiksnius turinčius įtakos sprendimui skiepytis.

Disertacijos **antrajame skyriuje** pateikiami skirtingi gripo sezonų vertinimo rodikliai, sezoninės ir A(H1N1)pmd09 pandemio gripo vakcinų efektyvumo vertinimai ir veiksniai, turintys įtakos užsikrėsti A(H1N1)pmd09 pandeminiu ar sezoniniu gripu bei sprendimui skiepytis.

**Skyriuje 2.1** yra pateikti mokslinio tyrimo duomenys apie Pasaulio Sveikatos Organizacijos Europos regione ir subregionuose vienas po kito įvykusių penkių gripo sezonų vertinimo rodiklius. Šis tyrimas parodė, kad sezoninio gripo trukmė buvo panaši visame regione ir tęsėsi apie 9 savaites. Buvo pastebėta, jog gripas plito stipriai ir vidutiniškai stipriai iš vakarų į rytus. Sezoninio gripo protrūkių laikas regione skyrėsi: pirmaisiai (5-tą savaitę) jie pasiekė Šiaurės bei Vakarų Europą bei Centrinę Aziją, o vėliausiai – Rytų Europą (8-tą savaitę). Apibendrinant galima būtų teigti, kad nepaisant sezoninio gripo trukmės panašumo regione, jo protrūkių laikas skyrėsi. Į šiuos skirtumus būtina atkreipti dėmesį ruošiantis gripo sezonams ir imunizacijai individualiose šalyse ir/arba regionuose.

**Skyriuje 2.2** pristatoma keturiolikos kohortinių tyrimų meta-analizė, kurios tikslas buvo įvertinti sezoninio gripo vakcinacijos efektyvumą neįstaucionalizuotų pagyvenusių žmonių populiacijoje. Šiame tyrime mes pritaikėme naują iškraipančių veiksnių kontroliavimo (*ang.* bias adjustment) metodiką ir lyginome įprastos bei naujuoju būdu atliktos meta-analizės rezultatus. Inkorporavus iškraipančius veiksnus, gripo vakcinų

efektyvumas sumažėjo; santykinai didžiausias skirtumas tarp galimybių santykių (GS, *ang.* odds ratio) paskaičiuotų įprasta ir naująja metodika buvo aptiktas laboratoriskai patvirtinto gripo atveju (GS 0.18; 95% PI 0.01-3.00 vs. GS 0.23; 95% PI 0.03-2.04). Inkorporavus iškraipančius veiksnius pasikliautiniai intervalai išsiplėtė atspindėdami dėl iškraipančių veiksnių atsiradusį netikrumą. Mūsų tyrimas parodė, kad net ir inkorporavus iškraipančius veiksnius gripo vakcina išliko efektyvi apsaugant nuo hospitalizacijos dėl gripo ir/ar plaučių uždegimo bei bendro mirtingumo.

**Skyriuje 2.3** pristatomi Nyderlanduose atlikti atvejo-kontrolės ir kohortos tyrimai, kuriuose buvo tiriamas pandemio gripo A(H1N1)pdm09 vakcinės efektyvumas rizikos grupėms priklausančių žmonių populiacijoje. Šių tyrimų duomenys parodė, kad vakcina buvo 98% (95% PI 84%-100%) efektyvi prieš laboratoriskai patvirtintą A(H1N1)pdm09 gripą ir 33% (95% PI 2-54%) efektyvi prieš gripą ir/ar plaučių uždegimą. Vakcina neapsaugojo nuo gripo ir/ar plaučių uždegimo 18-59 m. amžiaus asmenų, tačiau 60 m. ir vyresnių žmonių grupėje jos efektyvumas siekė 49% (95% PI 16%-69%). Nepaisant to, jog negalime būti užtikrinti, kad šiems rezultatams įtakos neturėjo atrankos klaidos (*ang.* selection bias), liekamieji iškraipantys veiksniai ir/ar kryžminis imunitetas, gauti rezultatai leidžia teigti, kad MF59 adjuvantinė A(H1N1)pdm09 gripo vakcina buvo efektyvi prieš laboratoriskai patvirtintą A(H1N1)pdm09 gripą bei gripą ir/ar plaučių uždegimą, bet pastaruoju atveju tik 60 m. ir vyresnių žmonių grupėje.

Dar vienas stebimasis tyrimas, atliktas Lietuvoje, yra pristatomas **skyriuje 2.4**. Šis tyrimas parodė, kad nekontroliuotas (*ang.* unadjusted) sezoninio gripo vakcinės efektyvumas 2012 – 2013 m. siekė 79% (95% PI -6% iki 96%), o kontroliuotas vakcinės efektyvumas padidėjo iki 86% (95% CI 19% iki 97%). Interpretuojant šio tyrimo rezultatus reikėtų turėti omenyje, kad šio tyrimo imtis buvo nedidelė.

**Skyriuje 2.4** analizuojama, ar prognostiniai 2008/2009 m. sezoninio ir pandemio A(H1N1)pdm09 gripo veiksniai buvo panašūs ir ar gripas galėtų būti prognozuojamas remiantis bendros praktikos gydytojų nuolatos renkamais duomenis. Galima teigti, kad svarbiausi prognostiniai į gripą panašios ligos veiksniai abiejų sezonų metu buvo amžius ir tai, ar asmenys buvo vakcinuoti nuo sezoninio ar pandemio A(H1N1)pdm09 gripo.

Asmenys vyresni nei 60 m. turėjo 52% mažesnę galimybę susirgti į gripą panašia liga sezoninio ir 81% pandemio A(H1N1)pdm09 gripo sezonų metu. Vakcinuoti asmenys turėjo 32% mažesnę galimybę susirgti į gripą panašia liga sezoninio gripo sezono metu, tuo tarpu gretutinės lėtinės ligos (išskyrus plaučių ar širdies-kraujagyslių ligas) padvigubino galimybę susirgti į gripą panašia liga A(H1N1)pdm09 pandemijos metu.

Sveikatos priežiūros darbuotojų vakcinacija nuo gripo laikoma viena svarbiausių priemonių, mažinančių viruso perdavimą rizikos grupių pacientams sveikatos priežiūros įstaigose. **Skyriuje 2.6** pateikiami 13 tyrimų meta-analizės duomenys apie svarbiausius veiksnius, leidžiančius prognozuoti sveikatos priežiūros darbuotojų sutikimą skiepytis sezonine gripo vakcina. Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas dvigubai dažnesnis sveikatos priežiūros darbuotojų apsisprendimas skiepytis, jeigu jie žinojo, kad vakcina yra efektyvi (mhSR 2.22; 95% PI 1.93 iki 2.54), norėjo užkirsti kelią gripo perdavimui (mhSR 2.31; 95% PI 1.97 iki 2.70), galvojo, kad gripas yra labai užkrečiama liga (SR 2.25; 95% PI 1.66 iki 3.05), tikėjo, kad gripo prevencija yra svarbi (mhSR 3.63; 95% PI 2.87 iki 4.59) ir priklausė šeimai, kurios nariai buvo linkę skiepytis (SR 2.32; 95% PI 1.64 iki 3.28). Remdamiesi šiais rezultatais mes rekomenduojame įtraukti minėtus veiksnius ruošiant naujas gripo vakcinacijos įgyvendinimo strategijas ligoninių sveikatos priežiūros darbuotojams.

Disertacijos **trečiasis skyrius yra** skirtas tyrimui, kuriuo buvo siekiama įvertinti ar pneumokokinės vakcinacijos programa buvo efektyvi mažinant receptų antibiotikams nuo kvėpavimo takų ligų išrašymą vaikų populiacijoje 2002-2012 m.. Tyrimas parodė, kad pradėjus skiepyti 7-valente vakcina receptų antibiotikams išrašymas sumažėjo 2.8% [95% PI 0.2%-5.3%] ir 5.6% [95% PI 2.3%-8.8%] atitinkamai trejų ir ketverių metų amžiaus vaikų grupėse. Kuomet buvo pradėta skiepyti 10-valente vakcina, receptų skaičius antibiotikams vienerių metų amžiaus vaikų grupėje sumažėjo 24.5% [95%PI 6.0%-39.3%]. Remdamiesi šiais duomenis darome išvadą, kad pradėjus skiepyti 7-valente vakcina atsirado tendencija antibiotikų, skirtų gydyti kvėpavimo takų ligas, receptų išrašymo mažėjimui. Nors skiepijimas 10-valente vakcina taip pat sumažino receptų antibiotikams išrašymą, dėl santykinai trumpo jos naudojimo nacionalinėje

imunizacijos programoje ir su tuo susijusios duomenų apimties galutinių išvadų kol kas daryti negalime.

Disertacijos **ketvirtajame skyriuje** analizuojami vakcinės nuo ožkų karštinės efektyvumo vertinimo rezultatai bei galimos klaidos ir iškreipiantys veiksniai. Vakcinės nuo ožkų karštinės efektyvumo rodikliai pateikti analizuotuose tyrimuose ir meta-analizėje rodo, jog turimos vakcinės žmogui efektyvumas siekia 100%, tačiau dėl galimų metodologinių trūkumų ir selektyvių imčių individualiuose tyrimuose, įtrauktuose į meta-analizę, neturime pakankamai duomenų, kad darytume išvadas apie šios vakcinės efektyvumą bendroje populiacijoje.

Disertacijos **penktasis skyrius** skirtas veiksnių, lemiančių sprendimą skiepytis Žmogaus Papilomos Virus (ŽPV) vakcina, aptarimui. Apibendrinus 469 klausimynus apklausos rezultatai leidžia teigti, kad sprendimą nesiskiepyti lėmė: (i) nuomonė, kad pateikiama informacija apie vakciną yra nepilna ar klaidinga (ŠS 13.27); (ii) manymas, kad vakcinacijos programa esant šalutiniam vakcinės poveikiui bus nutraukta (ŠS 9.95); (iii) žinių apie vakcinės efektyvumą stoka (ŠS 7.67); (iv) susirūpinimas dėl nepageidaujamo šalutinio vakcinės poveikio (ŠS 4.94); (v) netikėjimas, kad ŽPV yra labai žalingas (ŠS 3.78); (vi) nuomonė, kad vyriausybę stipriai įtakoja vakcinės gamintojai (ŠS 3.54); ir (vii) religiniai įsitikinimai (ŠS 2.18). Į šiuos veiksnius turėtų būti atsižvelgiama, siekiant sėkmingai integruoti ŽPV vakcinaciją į nacionalines imunizacijos programas.

Šia disertacija siekta iširti ir įvertinti naujai įgyvendinamų imunizacijos programų efektyvumą bei veiksnius, lemiančius sprendimą skiepytis. Vadovaujantis disertacijoje pateiktų mokslinių tyrimų rezultatais rekomenduojama daugiau dėmesio skirti gripo plitimo ypatumams, pavyzdžiui, į vertinimus įtraukti skirtingus klimato ir aplinkos parametrus; atliekant stebėjimo tyrimus, tęsti klaidų bei iškraipančių veiksnių vertinimus, kai naudojami ne tik asmens, bet ir agreguoti duomenys; vykdyti mokslinius tyrimus, leidžiančius palyginti asmens lygmens ir agreguotus duomenis, nes tai galėtų leisti sutaupyti vakcinės efektyvumo vertimui reikalingų resursų; siekiant nustatyti nesiskiepijimo ŽPV vakcinacijos priežastis rekomenduojama įvertinti platesnį kontekstą,

atkreipiant ypatingą dėmesį į skirtingose šalyse vykdomų vakcinacijos programų ar skirtingų vakcinacijos strategijų analizę ir/ar palyginimą.

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; GS – galimybių santykis; SR – santykinė rizika; mhSR – Mantelio-Haenzelio SR.



## ***List of publications***

**Gefenaite G., Munster J.M., van Houdt R., Hak E. Effectiveness of the Q fever vaccine: a meta-analysis.** *Vaccine* 29 (2011) 395–398.

Riphagen-Dalhuisen J., **Gefenaite G., Hak E. Predictors of Influenza Vaccination among Health Care Workers in Hospitals: a Descriptive Meta-analysis.** *Occup Environ Med* 2012 Apr;69(4):230-5. Epub 2011 Dec 15.

**Gefenaite G., Smit M., Nijman H.W., Tami A., Drijfhout I.H., Pascal A., Postma M.H., Wolters B.A., van Delden J.J.M., Wilschut J.C., Hak E.. Waaron gong de eerste ronde HPV-vaccinatieprogramma mis? Inzicht vanuit gedragsonderzoek onder Nederlandse ouders.** *Infectieziekten Bulletin* 2011, Jaargang 22, Nummer 5.

**Gefenaite G., Smit M., Nijman H.W., Tami A., Drijfhout I.H., Pascal A., Postma M.J., Wolters B.A., van Delden J.J.M., Wilschut J.C., Hak E. Comparatively low attendance during Human Papillomavirus catch-up vaccination among teenage girls in the Netherlands: Insights from a behavioral survey among parents.** *BMC Public Health* 2012, 12:498 doi:10.1186/1471-2458-12-498

**Gefenaite G., Tacken M., Bos J., Stirbu-Wagner I., Korevaar J.C., Stolk R.P., Wolters B., Bijl M., Postma M.J., Wilschut J., Nichol K.L., Hak E. Effectiveness of A(H1N1)pdm09 influenza vaccine in adults recommended for annual influenza vaccination.** *PLoS One*. 2013 Jun 20; 8(6):e66125.

**Gefenaite G., Tacken M., Kolthof J., Mulder B., Bos J., Stirbu-Wagner I., Korevaar J.C., Stolk R.P., Hak E. Predictors of influenza in the adult population during the seasonal and A(H1N1)pdm09 influenza seasons.** *Epidemiol Infect.* 2013 Sep 30:1-5.

**Gefenaite G., Rahamat-Langendoen J., Ambrozaitis A., Mickiene A., Jancoriene L., Kuliese M., Velyvyte D., Niesters H., Stolk R.P., Zagminas K., Hak E. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in hospitalized adults in Lithuania.** *Vaccine*. 2013 Dec 24. pii: S0264-410X(13)01752-0.

Darvishian M., **Gefenaite G., Turner R.M., Pechlivanoglou P., Van der Hoek W., Van den Heuvel E., Hak E. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly.** *Accepted to Journal of Clinical Epidemiology.*

**Gefenaite G., Bijlsma M.J., Bos J., Hak E. Did the Dutch pneumococcal vaccination campaign decrease the need for antibiotics in children? Submitted.**

**Gefenaite G., Caini S., Gross D., Meerhoff T., Pereyaslov D., Paget J., EuroFlugroup, Brown C.S. Seasonal influenza in 48 countries of the WHO European Region: analysis of influenza surveillance data from 2008/2009 to 2012/2013. Submitted.**

Rondy M., Launay O., Puig-Barbera J., **Gefenaite G.**, Castilla J., de Gaetano Donati K., Galtier F., Hak E., Guevara M., Costanzo S., European hospital IVE network, Moren A. **2012-13 Influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B hospitalised influenza: estimates from a European network of hospitals. Submitted.**

## ***Contributing authors***

### **Arvydas Ambrozaitis**

Department of Infectious, Chest Diseases,  
Dermatovenerology and Allergology  
Vilnius University  
Vilnius, Lithuania

### **Marc Bijl**

Department of Internal Medicine and  
Rheumatology  
Martini Hospital  
Groningen, The Netherlands

### **Maarten J Bijlsma**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands

### **Jens Bos**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands

### **Caroline S Brown**

Influenza and Other Respiratory Pathogens  
Division of Communicable Diseases  
Health Security, & Environment  
WHO Regional Office for Europe  
Copenhagen, Denmark

### **Saverio Caini**

Netherlands Institute for Health Services  
Research (NIVEL)  
Utrecht, the Netherlands

### **Ingrid H Drijfhout**

Institute for Public Health and the Environment  
(RIVM)  
Bilthoven, the Netherlands

### **EuroFlu group**

#### **Diane Gross**

Influenza and Other Respiratory Pathogens  
Division of Communicable Diseases  
Health Security, & Environment  
WHO Regional Office for Europe  
Copenhagen, Denmark

#### **Eelko Hak**

Department of Pharmacy  
Unit of PharmacoEpidemiology &  
PharmacoEconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands  
&  
Department of Epidemiology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

#### **Ligita Jancoriene**

Department of Infectious, Chest Diseases,  
Dermatovenerology and Allergology  
Vilnius University  
Vilnius, Lithuania

#### **Johan Kolthof**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands

**Joke C. Korevaar**

Netherlands Institute for Health Services  
Research (NIVEL)  
Utrecht, The Netherlands

**Monika Kuliese**

Department of Infectious Disease  
Lithuanian University of Health Sciences  
Kaunas Clinical Hospital  
Kaunas, Lithuania

**Tamara Meerhoff**

Radboud University Medical Center  
Nijmegen, the Netherlands

**Aukse Mickiene**

Department of Infectious Disease  
Lithuanian University of Health Sciences  
Kaunas Clinical Hospital  
Kaunas, Lithuania

**Bianca Mulder**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands

**Janna M Munster**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands  
&  
Department of Epidemiology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

**Kristin L. Nichol**

Research Service  
Veterans Affairs Medical Centre, Minneapolis  
Minnesota, United States of America  
&  
Department of Medicine  
University of Minnesota, Minneapolis,  
Minnesota, United States of America

**Hubert Niesters**

Department of Medical Microbiology  
Division of Clinical Virology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, The Netherlands

**Hans W Nijman**

Department of Obstetrics & Gynaecology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

**John Paget**

Netherlands Institute for Health Services  
Research (NIVEL)  
Utrecht, The Netherlands

**Astrid Pascal**

Department of Obstetrics & Gynaecology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

**Dmitriy Pereyaslov**

Influenza and Other Respiratory Pathogens  
Division of Communicable Diseases  
Health Security, & Environment  
WHO Regional Office for Europe  
Copenhagen, Denmark

**Maarten J Postma**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands

## *Contributing authors*

### **Janette Rahamat-Langendoen**

Department of Medical Microbiology  
Division of Clinical Virology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, The Netherlands

### **Josien Riphagen-Dalhuisen**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands  
&  
Department of Epidemiology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

### **Marieke Smit**

Department of Pharmacy  
Unit of Pharmacoepidemiology &  
Pharmacoeconomics (PE2)  
University of Groningen  
Groningen, the Netherlands  
&  
University Medical Center Utrecht  
Julius Center  
Utrecht, the Netherlands

### **Irina Stirbu-Wagner**

Netherlands Institute for Health Services  
Research (NIVEL)  
Utrecht, The Netherlands

### **Margot Tacken**

Scientific Institute for Quality of Healthcare  
(IQ healthcare)  
Radboud University Nijmegen Medical Centre  
Nijmegen, The Netherlands

### **Adriana Tami**

Department of Medical Microbiology  
Molecular Virology Section  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

### **Johannes J M van Delden**

University Medical Center Utrecht  
Julius Center  
Utrecht, the Netherlands  
Robin van Houdt  
Health Council of The Netherlands  
The Hague, The Netherlands

### **Daiva Velyvyte**

Department of Infectious Disease  
Lithuanian University of Health Sciences  
Kaunas Clinical Hospital  
Kaunas, Lithuania

### **Jan C Wilschut**

Department of Medical Microbiology  
Molecular Virology Section  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
Groningen, the Netherlands

### **Bert A Wolters**

Municipal Health Service Groningen  
Groningen, the Netherlands

### **Kestutis Zagminas**

Institute of Public Health  
Faculty of Medicine  
Vilnius University  
Vilnius, Lithuania

## ***Acknowledgements***

During these four years I worked with a number of people within different institutes, whom I would like to acknowledge for such interesting, stimulating and fruitful collaborations and simply good times.

I would like to express my gratitude to prof. Eelko Hak (first promotor) and prof. Ronald P. Stolk (second promotor). Dear Eelko, thank you for the opportunity to work on the project about the effectiveness of newly introduced vaccines. Thank you for the very motivating start, it was great to right away get involved in different projects. Dear Ronald, I would like to thank you for your involvement and support throughout my PhD track.

Dear Margot, Joke and Irina, thank you for collaboration on the papers using Netherlands Information Network of General Practice (LINH) data. Although largely by email, I had a very positive experience of working with you. I would also like to acknowledge dr. Bert Wolters, dr. Marc Bijl, professors Kristin L. Nichol, Maarten J. Postma and Jan Wilschut, who provided useful comments and information while preparing the manuscript in their fields of expertise. Dear Jens and Angélique, thank you for the technical support. I am also grateful for the colleagues from GGD Drenthe, GGD Friesland, GGD Groningen and GGD IJsselland, and general practitioners and patients for providing additional data.

I would like to acknowledge Maryam Darvishian, dr. Rebecca Turner, dr. Petros Pechlivanoglou, dr. Wim van der Hoek and prof. Edvin van den Heuvel with whom I worked on the study about the novel bias adjustment techniques and their application in seasonal influenza vaccine effectiveness assessments. Dear Maryam, I am glad that this project, primarily your master thesis project, turned out into your PhD study. I wish you good luck while completing your thesis.

## *Acknowledgements*

I would like to thank the colleagues whom I worked with to assess the effectiveness of seasonal influenza vaccination against laboratory-confirmed influenza in hospitalized patients. I would like to thank prof. Angus Nicoll for encouraging me to contact dr. Alain Moren and dr. Marta Valenciano from Epiconcept to join the network. The phone conversation with dr. Alain Moren was then followed by a meeting with Marc Rondy (Epiconcept) to discuss the details of the study protocol. Dear Marc, Alain, Marta and all of you whom I met during the network meetings – it was great to finally meet you in person and to learn what is happening behind the scenes of running such a network. I wish the network and each of you success and hope that our collaboration will continue. Next, I would like to acknowledge different institutes and colleagues who were crucial while conducting the study and especially collecting and analyzing the samples, in particular colleagues from Vilnius University and Lithuanian Health Sciences University, Department of Microbiology, Division of Clinical Virology, Department of Epidemiology at the University Medical Center Groningen and PharmacoEpidemiology and PharmacoEconomics Unit (PE2) at the University of Groningen. It was a pleasure to collaborate with you and I hope that with joint efforts we will be able to continue. Dear prof. Kęstutis Žagminas, thank you for sharing your expertise, enthusiasm and providing scientific support. Dear prof. Arvydas Ambrozaitis, I am glad to have had an opportunity to collaborate with you and to be able to work with your team. Dear prof. Auksė Mickienė, I am grateful for your always thorough remarks, especially with respect to clinical and feasibility issues. I would like to thank assoc. prof. Ligita Jančorienė and Daiva Vėlyvytė, dr. Monika Kuliešė, Rūta Juškevičiūtė, Ugnė Matonytė, Asija Patejeva and Linas Svetikas for your contribution to the project as well as data collection. Dear prof. Hubert Niesters and dr. Janette Rahamat-Langendoen, thank you for your input on the laboratory part, and Jildou Wijma and Tim Schuurman for performing RT-PCR on the samples. I am also grateful the administrative and legal affairs personnel for helping out with logistics, and patients and their general practitioners for participating and providing additional data.

I would like to acknowledge the colleagues from Influenza and Other Respiratory Pathogens Unit at the WHO European Office headed by dr. Caroline S. Brown, where I worked on the assessment of different metrics of influenza seasons. Dear Caroline, I

would like to thank you and Diane, Dmitriy, Michala, Anne-Marie and Krystyna for a warm welcome, sharing your experience and expertise, being so involved and encouraging. Dear Tamara, Saverio and John, thank you for providing methodological support. Dear Vilte, I thank you for contributing to the data extraction and I wish you lots of success in your future. I am also very glad to have met a fun crowd of the interns and various associates, who became my friends and who made the time in Copenhagen like a short moment rather than the long eight weeks away from home.

I would like to acknowledge Maarten Bijlsma, dr. Janna Munster, dr. Robin van Houdt, dr. Josien Riphagen, Johan Kolthof, Bianca Mulder, Marieke Smit, prof. Hans W Nijman, dr. Adriana Tami, Ingrid H Drijfhout, Astrid Pascal and prof. Johannes JM van Delden with whom I worked on several studies as well. I also thank the members of PE2 and Department of Epidemiology who were great colleagues in the past few years. I am glad I met you all, and I wish you the best with your future endeavors.

There are, however, a few colleagues that I spent a significant amount of hours with while sharing books, information, space and food, and whom I would therefore like to dedicate a few lines as well.

Dear Koen and Maarten, you were such wonderful officemates. Both of you were always trying to invade my working space, either physically by leaving your papers, books and bread crumbs on my desk, or by watching my screen. Nevertheless, I hardly could express my gratitude to the circumstances that I met you. Good luck in obtaining your PhDs in polar biology. Turbo turbo. Dear Aletta, I wish you all the best, hope you will keep making those good-looking maps.

Dear Betta, Hao, Hong-Anh and Jelena, even though soon we will be scattered even more, the idea of finding you literally everywhere is also quite comforting.

Last but not least, I would like to express my gratitude for such supporting family and friends of mine. It is great to know you are out there and even greater to have you around. Dear Evelien and Michelle, thank you for being my paranymphs.



## ***Curriculum vitae***

Giedrė Gefenaitė (1985) was born in Vilnius, Lithuania. She studied Public Health (BSc) at the Medical Faculty of Vilnius University, where she was also actively involved in research projects on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence and attitudes towards influenza vaccination. In September 2007 Giedrė joined the research master program of Clinical and Psychosocial Epidemiology at the University of Groningen. After graduation in 2009, she started with a four-year PhD project at the Department of Epidemiology (University Medical Center Groningen, University of Groningen) and the Unit of PharmacoEpidemiology & PharmacoEconomics (University of Groningen). She performed multiple population-based assessments of newly introduced vaccines, their effectiveness and determinants of acceptance. She was mainly interested in the assessments of seasonal and pandemic influenza, Q-fever, pneumococcal and HPV vaccination programmes. Part of the research for her dissertation she conducted at the WHO European Office. Giedrė received several travel grants for young scientists, presented her studies in a number of (inter)national congresses, and is a member of the scientific committee of the European hospital network for influenza vaccine effectiveness evaluation.

# ***Institute for Health Research SHARE***

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** of the University Medical Center Groningen / University of Groningen.

Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: [www.rug.nl/share](http://www.rug.nl/share).

More recent theses can be found in the list below.

((co-) supervisors are between brackets)

## **2014**

**Mahmood SI.** Selection of medical students and their specialty choices (prof JCC Borleffs, dr RA Tio)

**Krieke JAJ van der.** Patients' in the driver's seat; a role for e-mental health? (prof P de Jonge, prof M. Aiello, dr S Sytema, dr A Wunderink)

**Jong LD de.** Contractures and hypertonia of the arm after stroke; development, assessment and treatment (prof K Postema, prof PU Dijkstra)

**Tiessen AH.** Cardiovascular risk management in general practice (prof K van der Meer, prof AJ Smit, dr J Broer)

**Bodde MI.** Complex Regional Pain Syndrome type 1 & amputation (prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra, dr WFA van der Dunnen)

**Lakke AE.** Work capacity of patients with chronic musculoskeletal pain (prof JHB Geertzen, prof MF Reneman, prof CP van der Schans)

**Silarova B.** Unraveling the role of sense of coherence in coronary heart disease patients (prof SA Reijneveld, dr JP van Dijk, dr I Rajnicova-Nagyova)

**Weening-Dijksterhuis E.** Physical exercise to improve or maintain Activities of Daily Living performance in frail institutionalized older persons (prof CP van der Schans, prof JPJ Slaets, dr MHG de Greef, dr W Krijnen)

**Koolhaas W.** Sustainable employability of ageing workers; the development of an intervention (prof JLL van der Klink, prof JW Groothoff, dr S Brouwer)

**Flach PA.** Sick leave management beyond return to work (prof JW Groothoff, prof U Bültmann)

**2013**

**Bosker BH.** Pitfalls in traditional and innovative hip replacement surgery (prof SK Bulstra, dr CCPM Verheyen, dr HB Ettema)

**Holwerda A.** Work outcome in young adults with disabilities (prof JLL van der Klink, prof JW Groothoff)

**Mohseninejad L.** Uncertainty in economic evaluations: implications for healthcare decisions (prof E Buskens, dr TL Feenstra)

**Flach LR.** A view beyond the horizon; a prospective cohort study on mental health and long-term disability (prof JLL van der Klink, prof JW Groothoff, dr S Brouwer)

**Sobhani S.** Rocker shoes for ankle and foot overuse injuries: a biomechanical and physiological evaluation (prof K Postema, prof ER van den Heuvel)

**Pitel L.** Sociocultural determinants, gender and health-related behaviour in adolescence (prof SA Reijneveld, dr JP van Dijk, dr A Madarasova-Geckova)

**Majerníková M.** Self-rated health and mortality after kidney transplantation (prof JW Groothoff, dr JP van Dijk, dr J Rosenberger, dr R Roland)

**Verschuren J.** Sexuality and limb amputation: perspectives of patients, partners and professionals (prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra, prof P Enzlin)

**Riphagen-Dalhuisen J.** Influenza vaccination of health care workers (prof E Hak)

**Hasselt FM van.** Improving the physical health of people with severe mental illness; the need for tailor made care and uniform evaluation of interventions (prof AJM Loonen, prof MJ Postma, dr MJT Oud, dr PFM Krabbe)

**Piening S.** Communicating risk effectively (prof FM Haaijer-Ruskamp, prof PA de Graeff, dr PGM Mol, dr SMJM Straus)

**Siebelink MJ.** The child as a donor; a multidisciplinary approach (prof HBM van de Wiel, prof PF Roodbol)

**Sidorenkov G.** Predictive value of treatment quality indicators on outcomes in patients with diabetes (prof FM Haaijer-Ruskamp, prof D de Zeeuw)

**Vu DH.** Clinical pharmacology of tuberculosis drugs and tuberculosis control in developing world; the involvement of private pharmacy and the individualization of

treatment using dried blood spot (prof JRBJ Brouwers, prof DRA Uges, prof VH Le, prof DH Nguyen, dr JWC Alffenaar)

**Sijtsma A.** Physical activity and overweight in young children (prof PJJ Sauer, prof RP Stolk, dr E Corpeleijn)

**Rosicova K.** Regional mortality in Slovakia: socioeconomic indicators and ethnicity (prof JW Groothoff, dr JP van Dijk, dr A Madarasova-Geckova)

**Bobakova D.** Youth subcultures and problem behaviours in Slovakia: hip-hop, techno-scene, metal, punk, skinheads and Roma (prof SA Reijneveld, dr JP van Dijk, dr A Madarasova-Geckova)

**Arends I.** Prevention of recurrent sickness absence in workers with common mental disorders (prof JJL van der Klink, prof U Bültmann)

**Theunissen MHC.** The early detection of psychosocial problems in children aged 0 to 6 years by Dutch preventive child healthcare; professionals and their tools (prof SA Reijneveld, dr AGC Vogels)

**Bragaru M.** Sports and amputation (prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra, dr R Dekker)

**Broesamle TC.** Designing health care services using systems thinking; a theory, a method and their application in the Dutch community pharmacy (prof JJ de Gier, prof JJ van der Werf)

**Jong J de.** Antibiotics use in children; pharmacoepidemiological, practical and environmental perspectives in the Netherlands (prof LTW de Jong-van den Berg, dr TW de Vries)

**Laat FAJ de.** Measuring mobility in persons with a lower-limb amputation (prof JHB Geertzen, dr LD Roorda, dr GM Rommers)

**Rettke HG & Geschwindner HM.** Long-term outcomes in stroke rehabilitation patients and informal caregivers (prof WJA van den Heuvel)

**Fortington LV.** Enabling the elderly person with lower limb amputation through surgery, rehabilitation and long term care (prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra, dr GM Rommers)

For more 2013 and earlier theses visit our website.