

Rijksvaccinatieprogramma

Kinkhoestvaccinaties bij Nederlandse kinderen: ‘geheugenimmunititeit’

L.H. Hendriks

Kinkhoest is een luchtweginfectie die veroorzaakt wordt door de bacterie *Bordetella pertussis*. *B. pertussis* wordt via druppeltjes uit de mond- en keelholte van mens tot mens overgedragen en is zeer besmettelijk. Hoewel iedereen besmet kan raken met *B. pertussis*, worden de meest ernstige gevallen van kinkhoest gezien in jonge, (deels) ongevaccineerde kinderen. Voor het vaccinatieperiode, was kinkhoest wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak bij jonge kinderen. De invoering van kinkhoestvaccinaties in de jaren ‘40 en ‘50 heeft geleid tot vergaande reductie van de mortaliteit en morbiditeit van kinkhoest. Echter, ondanks de momenteel uitgebreide kinkhoestvaccinatieprogramma’s in veel landen, is kinkhoest tegenwoordig de meest voorkomende ziekte waartegen men wordt gevaccineerd.

In Nederland is ondanks de hoge vaccinatiegraad (>95%) het aantal kinkhoestgevallen sinds 1996 sterk toegenomen van jaarlijks 200-300 gevallen vóór 1995, tot 2-3-jaarlijkse verheffingen met 2000-4000 gevallen per jaar. Als reactie op de stijging van het aantal kinkhoestgevallen in Nederland zijn er vanaf 1997 veel wijzigingen doorgevoerd in het kinkhoestvaccinatieschema. De belangrijkste wijzigingen zijn de implementatie in 2001 van de boostervaccinatie met een acellulair kinkhoest(aK)vaccin voor alle kinderen van 4 jaar oud en de switch in 2005 van het wholecell-kinkhoest (wK)vaccin naar het aK-vaccin voor vaccinatie op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden oud.

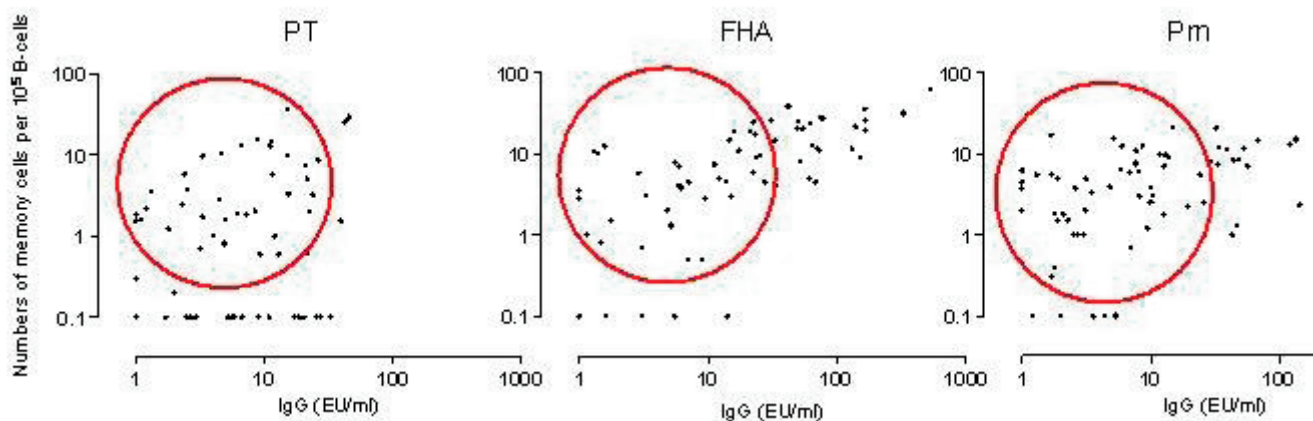
Na invoering van het aK-vaccin is de incidentie van kinkhoest bij kinderen verschoven naar (jong) volwassenen. De symptomen zijn in gevaccineerde oudere kinderen en volwassenen vaak mild of zelfs helemaal niet aanwezig. Hierdoor wordt kinkhoest lang niet altijd gediagnosticeerd. Deze (jong) volwassenen zijn echter de besmettingsbron voor zuigelingen jonger dan 6 maanden oud. In deze zuigelingen is de bescherming tegen kinkhoest nog niet ontwikkeld, omdat zij nog niet of nog onvolledig zijn gevaccineerd tegen kinkhoest. In deze kwetsbare groep kan kinkhoest met ernstige complicaties verlopen, zoals longontsteking, encephalopathie door het zuurstofgebrek dat optreedt tijdens de frequente en langdurige hoestaanvalen en epileptische insulten die zelfs tot overlijden kunnen leiden. Meer dan 90% van de sterfgevallen door kinkhoest wordt gezien bij kinderen jonger dan 6 maanden.

De verandering van het Nederlandse wK-vaccin naar aK-vaccins in het vaccinatieprogramma heeft een direct effect op het immuunsysteem. De huidige aK-vaccins bestaan uit minimaal 3 gezuiverde *B. pertussis*-eiwitten die in hogere concentraties aanwezig zijn dan in het wK-vaccin waardoor een grotere

antistofproductie optreedt. Het wK-vaccin bestaat echter uit een hele gedode bacterie en activeert daarom ook het aangeboren immuunsysteem wat de ontwikkeling van memory B- en T-cellen kan stimuleren. Het is niet bekend welke gevolgen inenten met het huidige aK-vaccin heeft voor de langetermijnbescherming tegen kinkhoest.

Om een beter inzicht te krijgen in de langetermijnbescherming na kinkhoestvaccinaties, hebben wij in dit proefschrift het effect van wK-vaccinaties vergeleken met het effect van aK-vaccinaties op het immuunsysteem van kinderen. In het bloed van kinderen tussen de 3 en 9 jaar oud hebben wij de kinkhoestspecifieke antistoffen en de memory B- en T-cellen bestudeerd. Deze memorycellen zijn nog niet eerder onderzocht na kinkhoestvaccinaties bij kinderen.

Wij hebben laten zien dat 3 jaar na zowel de wK- als aK-vaccinaties in het eerste levensjaar en 2 tot 5 jaar na de daaropvolgende aK-boostervaccinatie op de leeftijd van 4 jaar, antistoffen gericht tegen kinkhoest in het bloed van kinderen zijn verdwenen. Er blijken echter wel kinkhoestspecifieke memory B-cellen aanwezig te zijn in het bloed. Deze memory B-cellen zorgen voor de productie van een grote hoeveelheid beschermende antistoffen na contact met de kinkhoestbacterie. Kinderen die met het aK-vaccin waren gevaccineerd hadden een groter aantal memory B-cellen dan kinderen die met het wK-vaccin waren gevaccineerd. Dit suggereert een betere langetermijnafweer in de eerste groep kinderen. Echter, toen deze eerste groep op vierjarige leeftijd een aK-boostervaccinatie had gekregen van een type met hoge concentraties kinkhoestantigenen, ontstond er een overstimulatie van het B- en T-cel afweersysteem. Deze overstimulatie zou een rol kunnen spelen bij het ontstaan van lokale bijwerkingen na



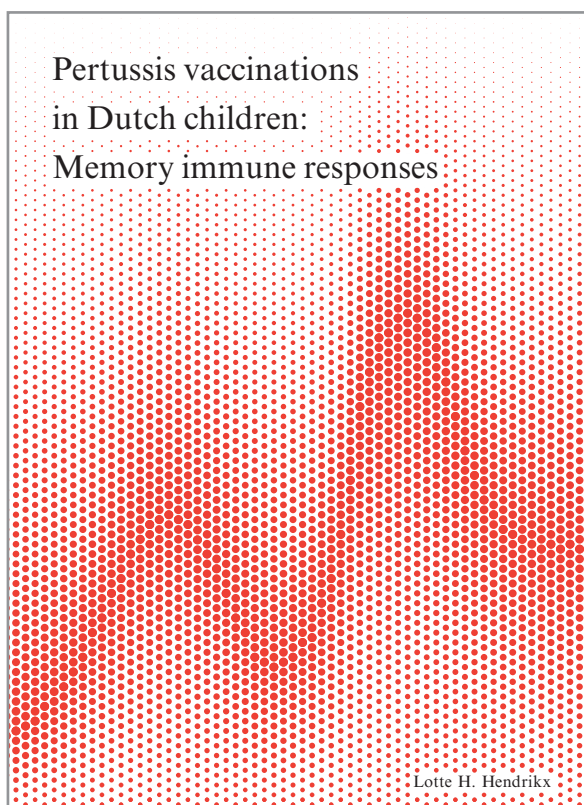
Figuur Correlaties tussen het aantal kinkhoest antigeenspecifieke memory B-cellen (y-as) en de concentraties IgG-antilichamen in het bloed (x-as) weergegeven voor de 3 kinkhoestvaccin-antigenen: pertussis-toxine (PT), filamentous heamagglutinine (FHA) en pertactine (Prn) in Nederlandse kinderen tussen de 3 en 9 jaar oud (n = 67). De rode cirkels geven aan dat memory B-cellen aantoonbaar zijn ondanks lage IgG-waarden.

aK-vaccinaties. Ook bij kinderen van 9 jaar oud die op 2, 3, 4 en 11 maanden met het wK-vaccin waren gevaccineerd en vervolgens op 4 jaar een aK-boostervaccin kregen, zagen we dat een extra aK-boostervaccinatie op de leeftijd van 9 jaar een hoger aantal memory B-cellen induceerde. Deze waren een jaar na deze extra booster nog steeds aantoonbaar in het bloed, ondanks een sterke daling van de antistofniveaus.

Tenslotte hebben wij voor betere kinkhoestdiagnostiek de waarde van IgA-antistofniveaus in het bloed van aK- en wK- gevaccineerde kinderen onderzocht. De huidige diagnostiek van kinkhoest in het bloed is gebaseerd op een verhoging van IgG-antistofniveaus. Maar, omdat aK-vaccinaties over het algemeen hoge IgG antistofniveaus veroorzaken, is de huidige kinkhoestdiagnostiek in de

aK-gevaccineerde populatie minder betrouwbaar. Wij lieten zien dat het aantonen van IgA-antistofniveaus tegen kinkhoest een additionele waarde heeft voor de diagnostiek van kinkhoest-infectie in de wK- en aK-gevaccineerde groep kinderen.

De bevindingen in dit proefschrift ondersteunen dat de invoering van het aK-vaccin tot een verbeterde afweer heeft geleid en een grote rol lijkt te spelen in de daling van de kinkhoestincidentie bij kinderen. Er moet echter een nauwkeurige overweging worden gemaakt welk aK-vaccin op 4-jarige leeftijd als boostervaccinatie moet worden toegediend. Bij kinderen die met het aK-vaccin op 2, 3, 4 en 11 maanden zijn gevaccineerd adviseren wij een voor-schoolse boostervaccinatie met een aK-vaccin dat een lage dosis kinkhoestantigenen bevat, om een overstimulatie van het



Pertussis vaccinations in Dutch children:
Memory immune responses

Dr. L. Hendriks
Universiteit Utrecht
ISBN: 978-90-3935-675-3
<http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2011-1114-200556/UUindex.html>

afweersysteem te voorkomen. Bij wK-gevaccineerde kinderen adviseren wij echter een voorschools aK-boostervaccin met hoge concentraties kinkhoestantigenen. Daarnaast adviseren wij voor deze wK-gevaccineerde groep kinderen een DTaKP-vaccinatie waarin ook de kinkhoestvaccinatie (aK) is opgenomen ter vervanging van het huidige DTP-vaccin op de leeftijd van 9 jaar. Tenslotte adviseren wij om meer onderzoek te doen naar het kinkhoestvaccinatieschema zodat kwetsbare zuigelingen zo goed mogelijk worden beschermd tegen kinkhoest, zonder een overstimulatie van het afweersysteem te veroorzaken. In dit proefschrift laten wij zien dat door het onderzoeken van de memory B- en T-celimmunititeit beter inzicht verkregen kan worden in de beschermingsmechanismen na kinkhoestvaccinaties. Deze geheugenimmunititeit speelt waarschijnlijk een grote rol bij de langetermijnbescherming tegen kinkhoest als antistoffen in het bloed zijn verdwenen.

Auteur

L.H. Hendriks, afdeling Kindergeneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam. Ten tijde van het onderzoek werkzaam bij het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

L.H. Hendriks | lhendriks@gmail.com