

EEN KINK IN HET VACCIN

Veranderende kinkhoestbacteriën vormen nieuwe bedreiging

Nog nooit zijn er zoveel meldingen van kinkhoest binnengekomen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg als het afgelopen jaar. Na een afwezigheid van veertig jaar is de zeer besmettelijke en potentieel dodelijke ziekte weer helemaal terug. Het is nog maar de vraag of vaccinatie nieuwe epidemieën kan voorkomen.

EVERT PRONK

Tot de jaren vijftig van de vorige eeuw was kinkhoest in Nederland een serieus probleem. Jaarlijks overleden ongeveer tweehonderd kinderen aan deze zeer besmettelijke ziekte. In 1953 werd de vaccinatie voor kinkhoest ingevoerd. De sterfte daalde daarmee naar nul tot vijf kinderen per jaar. Kinkhoest leek een marginaal probleem.

In 1996 stak kinkhoest in Nederland ineens weer de kop op. Al in januari werd bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een stijging waargenomen, maar het belang hiervan

werd niet direct onderkend. Op de vraag van een journalist hoe het mogelijk is dat verschillende jongeren van een opvangcentrum in Den Haag kinkhoest hadden, terwijl ze wel gevaccineerd waren, meldt een woordvoerder van het RIVM dat er 'voorzoover bekend niets aan de hand is. Elk jaar zijn er een aantal gevallen van kinkhoest.' Dit telefoontje vond plaats in het voorjaar van 1996.

Een paar maanden later wordt duidelijk dat het aantal gevallen van kinkhoest in Nederland sterk is verhoogd. In totaal komen er 4231 meldingen van kinkhoest binnen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (zie *figuur*). Vóór 1996 kwamen er jaren achtereenvolgend niet meer dan enkele honderden meldingen binnen. Ook het aantal ziekenhuisopnamen ten gevolge van kinkhoest was constant en laag. Na 1996 volgen er uitbraken in 1999 en 2001. In 2004 is er voor de vierde keer een uitbraak van kinkhoest die een epidemie genoemd mag worden. Tussen 1996 en 2000 zijn er acht kinderen aan kinkhoest overleden. Na 2000 zijn er volgens de registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek geen patiënten aan kinkhoest gestorven.

'Vermoedelijk kwam er voor 1996 ook wel meer kinkhoest voor, maar werd het vaak niet als zodanig gediagnosticeerd,' zegt biochemicus dr. Guy Berbers. 'Het zit immers in het vaccinatieprogramma, dus het kon geen kinkhoest zijn. In 1996 was de uitbraak zodanig dat het niet te missen was. De symptomen zijn eigenlijk ook vrij duidelijk.'

Op zijn pc laat Berbers een filmpje zien van een kind met kinkhoest. Elke hoestbui wordt voorafgegaan met een

kenmerkende, lange, in toonhoogte oplopende uithaal. Het lijkt wel of het kindje telkens bijna stikt.

OPMERKELIJK

Berbers werkt bij het Laboratorium voor Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma (LTR), dat zich buigt over de veiligheid en kwaliteit van het vaccinatieprogramma. 'Hierbij richten we ons dus ook op kinkhoest.'

Sinds medio 1996 zoekt het RIVM uit hoe het kan dat kinkhoest weer terug is in Nederland. 'Eerst is de aandacht naar het vaccin gegaan. Daar bleek niets mee aan de hand.'

Vervolgens werd de *Bordetella pertussis*, de bacterie die kinkhoest veroorzaakt, onderwerp van onderzoek. 'Hierbij hebben we een aantal opmerkelijke bevindingen gedaan. Het is duidelijk dat de kinkhoestbacterie die we nu in de meeste getallen aantreffen bij patiënten, niet precies dezelfde is als de kinkhoestbacterie van veertig, vijftig jaar geleden.'

Het blijkt dat een van de virulentiefactoren van de bacterie, het membraaneiwit pertactine, is veranderd van type 1 naar type 2. Met dit membraaneiwit hecht de bacterie zich vast aan epitheelcellen in de luchtwegen. Van een andere belangrijke virulentiefactor, het pertussistoxine, wordt tegenwoordig bij 90 procent van de patiënten een vorm teruggevonden die iets afwijkt van het pertussistoxine van de oorspronkelijke kinkhoestbacterie.

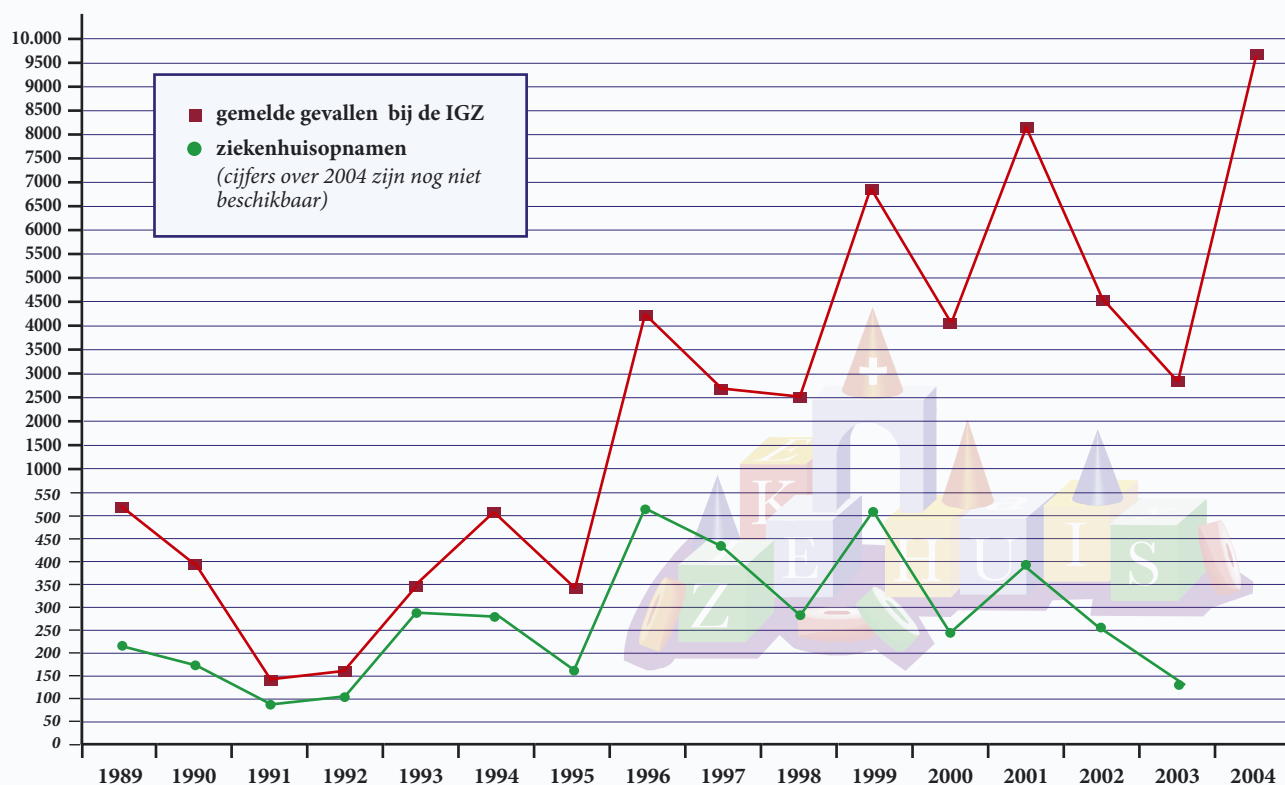
'De hypothese is dat de bacterie onder druk van vaccinatie verandert. Deze veranderingen zouden de reden kunnen zijn van een verminderde wer-

De bacterie *Bordetella pertussis* is sinds 1996 onderwerp van onderzoek.



BEELD: ZIEFA

KINKHOEST 1989-2004



Aantallen wettelijk verplichte meldingen van en ziekenhuisopnamen voor kinkhoest in de jaren 1989 tot 2004 (cijfers over ziekenhuisopnamen tot 2003).

king van het vaccin, omdat dit is gemaakt met de bacteriestam die vijftig jaar geleden rondwaarde.'

Berbers legt uit dat het bij pertactine maar om een klein verschil gaat. 'In pertactine 2 zit een *loop* die wat langer is. De vraag is of dit ook een andere antigene werking heeft. Het zou kunnen dat die langere *loop* precies de structuur afschermt waar de antilichamen zich op richten. Hoe dan ook, een verschuiving van pertactine 1 naar 2 duidt erop dat de bacterie er voordeel bij heeft. Maar hoe groot dat voordeel is, weten we nog niet en dus weten we ook niet of het van invloed is op de bescherming tegen kinkhoest.'

AFNEMENDE IMMUNITEIT

De Gezondheidsraad bracht in 2004 het advies 'Vaccinatie tegen kinkhoest' uit. In het rapport komen de experts tot de conclusie dat er voor de kinkhoestepidemieën in Nederland een andere, belangrijker reden is dan een veranderde bacterie. De raad schrijft dat het afnemen van de immuniteit bij kinkhoest het gevolg is van een natuurlijk verloop, die in de immunologie bekendstaat als

waning immunity. Volgens Berbers speelt dit zeker ook een rol. 'Bij difterie, kinkhoest, tetanus en polio geven we een primaire serie in de eerste levensmaanden met een booster na elf maanden. Met vier en negen jaar krijgt het kind nog wel de DTP, maar geen kinkhoestvaccin meer, want vaccinatie met het *whole cell*-vaccin op hogere leeftijd kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.'

'In een trial bij vierjarigen hebben we gezien dat als je niets doet, er bijna geen antistof titer meer over is', vervolgt

met het acellulaire vaccin te starten. Een begrijpelijke beslissing, vindt Berbers: 'Ook als je naar de bijwerkingen kijkt, is het volkomen terecht dat er voor het nieuwe vaccin is gekozen. Het *whole cell*-vaccin bestaat uit hele, gedode bacteriën. Dat heeft als voordeel dat het heel veel lijkt op het organisme waar je bescherming tegen wilt hebben. Een goed *whole cell*-vaccin geeft een bescherming van 80 tot 90 procent. Een nadeel is dat het *whole cell*-vaccin niet erg subtiel is. Het geeft nogal wat bijwerkingen zoals rood-

Opdracht tot het bij zuigelingen versneld starten met het acellulaire vaccin

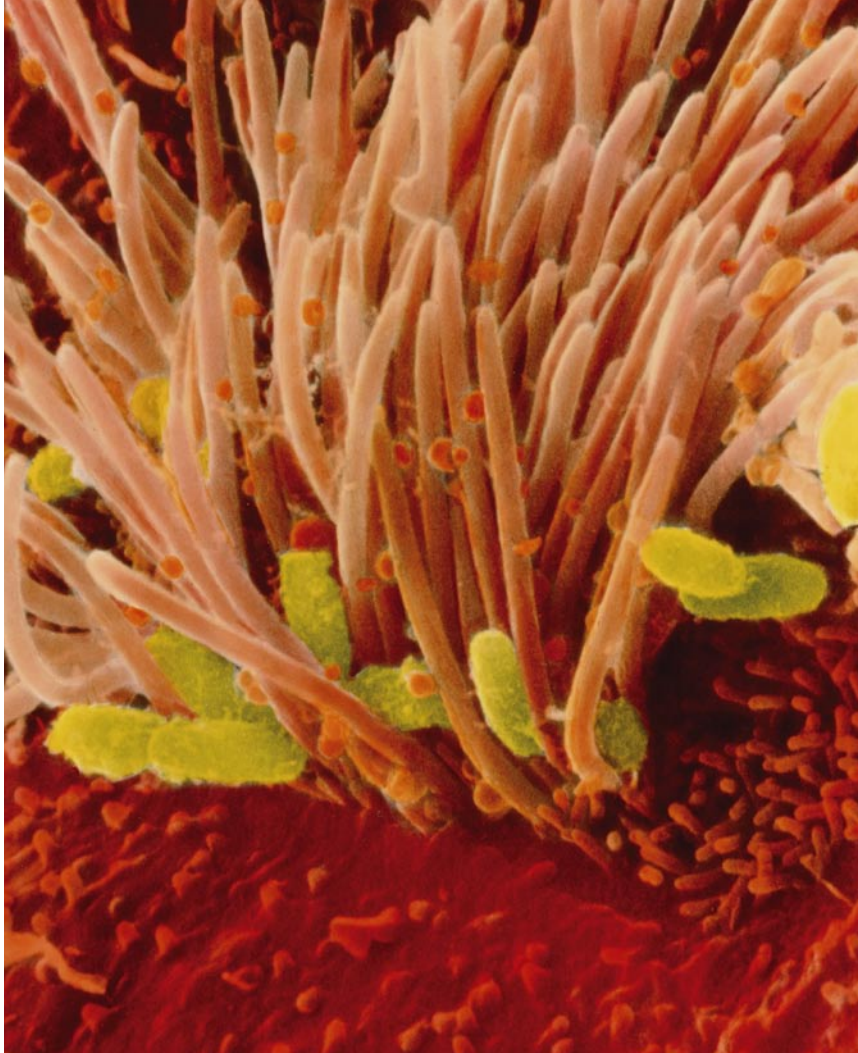
Berbers. 'Na een booster met het *whole cell*-vaccin of het acellulaire vaccin hebben de kinderen wel weer afweer.'

Sinds 2001 krijgen vierjarigen een vaccinatie met het acellulaire kinkhoestvaccin, dat minder bijwerkingen kent. De epidemie van vorig jaar heeft ertoe geleid dat de minister van VWS opdracht heeft gegeven om bij zuigelingen versneld

heid, huilen en koorts. In Engeland en Zweden zijn ze eind jaren zeventig om deze reden zelfs gestopt met vaccinatie. In Engeland kwam men daar snel van terug vanwege uitbraken van kinkhoest.'

NET ZO GOED

'De industrie is ingesprongen op de problemen met de bijwerkingen en heeft



Epitheel van een luchtpijp met de staafvormige *Bordetella pertussis* (groen)

<< vaccins ontwikkeld die bestaan uit een aantal gezuiverde virulentiefactoren, vervolgt Berbers. 'Het acellulaire vaccin dat in Nederland wordt gebruikt, bestaat uit drie gezuiverde virulentiefactoren waaronder pertussistoxine en pertactine. Maar een volgende epidemie voorkom je er niet mee. Het nieuwe vaccin biedt niet meer bescherming dan een *whole cell*-vaccin. Het is gebleken dat een acellulair

Booster op negenjarige leeftijd

met drie of meer componenten net zo goed beschermt als een goed *whole cell*-vaccin. Let wel: net zo goed; niet: beter, benadrukt Berbers.

Maar het *whole cell*-vaccin moest toch worden vervangen omdat het te oud en inferieur zou zijn? 'Het Nederlands Vaccin Instituut maakt een *whole cell*-vaccin met weinig pertussistoxine, omdat altijd werd gedacht dat dit bij-

werkingen geeft. Maar in de loop van de tijd is duidelijk geworden dat het pertussistoxine voor immuniteit zorgt. Bovendien is het vaccin gebaseerd op oude bacteriestammen, maar dat geldt ook voor het acellulaire vaccin. Dit is gericht tegen dezelfde bacteriestammen. En dus tegen het pertactine-1 dat in Nederland niet veel meer voorkomt. Hoewel het technisch niet eens moeilijk zou zijn om het vaccin op dit punt aan te passen, is het niet waarschijnlijk dat de industrie zich hierop zal storten. De registratie van een nieuw vaccin kost immers handen-vol geld.'

DILEMMA

Wat moet er volgens Berbers gebeuren om epidemieën in de toekomst te voorkomen? 'Het vaccinatieprogramma moet verder worden aangepast met een extra vaccinatie, bijvoorbeeld met een booster op negenjarige leeftijd. Daarmee verklein je de groep bevattelijken en is de kans op besmetting van jonge kinderen kleiner. Een andere mogelijkheid is het vaccineren van zwangere vrouwen. Dat geeft het kind bescherming en juist voor pasgeborenen is kinkhoest gevaarlijk. Je zou bijvoorbeeld ook de vader kunnen

vaccineren om te voorkomen dat een kind het krijgt.'

De Gezondheidsraad adviseert in het vorig jaar verschenen rapport de juiste vaccinatiestrategie te onderzoeken. Over maternale vaccinatie doet de raad geen aanbevelingen. Wel adviseert de Gezondheidsraad om het onderzoek naar de rol van veranderingen bij de bacterie voort te zetten. De raad ziet in de bacterieveranderingen weliswaar geen belangrijk verklingsmechanisme voor het optreden van de recente uitbraken, maar noemt het voorkomen van genetische varianten van *Bordetella pertussis* wel een 'dilemma'. 'Aangezien alternatieve vaccins ontwikkeld zijn op basis van dezelfde of bijna dezelfde bacteriestammen, is wel gesteld dat andere vaccins net zo min als het NVI-vaccin afdoende bescherming bieden tegen genetische varianten', meldt het rapport.

Het RIVM zet het onderzoek naar variatie in de kinkhoestbacterie dan ook voort. 'We zijn bezig met een studie die moet duidelijk maken of de verschillende pertactinevarianten ook andere antistoffen opwekken. Recentelijk hebben we dit bij konijnen aangetoond. Ook hebben we laten zien dat muizen gevaccineerd met pertactine 2 minder vatbaar zijn voor kinkhoest dan muizen met pertactine 1. Of de resultaten bij het proefdieronderzoek ook voor mensen opgaan, weten we nog niet. Dat moet de komende tijd uitwijzen.'

ANDERE ZIEKTEN

Als blijkt dat de hypothese klopt dat bacteriën zich net als bij antibiotica aanpassen onder druk van vaccinatie, wat betekent dit dan voor andere ziekten? Berbers: 'Voor polio, difterie en tetanus waarschijnlijk niets. De vaccins beschermen voor nagenoeg honderd procent. Maar voor de bof en vooral de mazelen ligt het anders. Bij de mazelen zien we ook een dergelijke verschuiving in een virulentiefactor. Het is belangrijk om dat in de gaten te houden. Zeker niet omdat we met de *bible belt* altijd een potentiële infectiehaard houden. In Nederland kun je wat dat betreft niet achterover leunen. ■



Ga voor meer informatie over dit onderwerp naar de MC-website:
www.medischcontact.nl/dezeweek.