

Rijksvaccinatieprogramma

Bofvaccinfalen bij studenten: wat zijn mogelijke oorzaken?

S. Gouma, H.J. Boot, R.S. van Binnendijk

Sinds 2010 is er in Nederland sprake van voortdurende bofuitbraken. Een combinatie van verschillende factoren maakt dat de uitbraken zich specifiek onder studenten voordoen. Ten eerste is er sprake van relatief snel wegebbende immuniteit na bofvaccinatie en is een deel van de jongvolwassenen minder goed beschermd. Een tweede factor is het verschil in genetische en antigene samenstelling tussen de huidige uitbraakstammen (vooral genotype G) en de Jeryl Lynnvaccinstam uit 1967 (genotype A). De laatste factor is samenscholing van suboptimaal beschermde individuen die zich met name voordoet in studentensteden en andere settings met veel jongvolwassenen. (1,2) In dit artikel wordt kort ingegaan op deze 3 factoren aan de hand van bestaande literatuur.

Introductie

Sinds 2010 is in Nederland sprake van voortdurende bofuitbraken die zich met name voordoen onder jongvolwassenen in studentensteden. Eerder werden al enkele kleine lokale uitbraken waargenomen onder studenten en onder middelbare scholieren in 2004 en 2005, die verband hielden met grote uitbraken van bof in het buitenland (Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Canada, Ierland, Israël). Veel van deze westerse landen halen niet de hoge vaccinatiegraad die we in Nederland hebben bereikt voor 2 bofvaccinaties (95%). Het Jeryl Lynnbefvaccin is als levend vaccivirus sinds 1987 onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in de vorm van het bof-mazelen-rubella (BMR)- vaccin en wordt 2x gegeven op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar.

De bof is een zelf limiterende (kinder)ziekte met de hoogste incidentie in de leeftijdsgroep van 5 tot 9 jaar in een niet gevaccineerde populatie. Het virus verspreidt zich via speeksel en kan daarom worden overgedragen door hoesten, niezen en direct contact met geïnfecteerd speeksel. Het bofvirus staat bekend als een redelijk besmettelijk virus met een reproductiefactor van 4 tot 7. Ongeveer 70% van de patiënten heeft een eenzijdige of dubbelzijdige zwelling in de oorspeekselklieren. In de overige patiënten zijn de symptomen minder kenmerkend of zelfs afwezig. Dit, in combinatie met het feit dat de incubatietijd kan variëren, maakt het lastig om transmissie te voorkomen. Het risico op complicaties neemt toe met leeftijd; volwassenen met een bofinfectie hebben relatief vaak een meningitis (15%), encephalitis (0-3%) of orchitis (20% van de volwassen mannen). Gevaccineerden hebben echter een kleiner risico op complicaties dan ongevaccineerden. (3,4)

Afnemende immuniteit na bofinfectie of vaccinatie

Verschillende studies hebben aangetoond dat zowel humorale als cellulaire immuniteit een rol speelt tijdens bofinfectie en na bofvaccinatie, maar de exacte immunologische mechanismen die belangrijk zijn voor bescherming tegen de bof zijn niet bekend. (5) Vooral het aantal studies naar de cellulaire respons is zeer beperkt. Omdat een cellulaire respons in het grootste deel van de gevaccineerde personen meetbaar is, ook in vatbare mensen, wordt er gesuggereerd dat vooral de humorale respons een grote rol speelt in de bescherming tegen een bofinfectie. Sero-epidemiologische studies, uitgevoerd in verschillende Europese landen, laten ook zien dat in landen met bofuitbraken er lagere geometrische titerwaarden worden gemeten, overigens zonder een goede correlatie met de leeftijd of tijd die is verstreken sinds laatste immunisatie op de leeftijd waarop de meeste gevallen van bof zich voordoen. (6) Een onderbouwing van de theorie dat cellulaire immuniteit een minder belangrijke rol speelt komt uit effectiviteitsstudies van verschillende vaccins. Het Rubinivaccin geeft sterke cellulaire reacties maar juist zwakke humorale immunereacties. (7) Dit vaccin blijkt veel minder effectief te zijn dan het Jeryl Lynnvaccin dat in het RVP gebruikt wordt en juist een sterkere humorale immuniteit induceert. (8,9) Tegenovergesteld aan deze resultaten zijn er studies waarin neutraliserende antilichamen zijn gedetecteerd in sera die genomen zijn voordat deze personen geïnfecteerd raakten met het bofvirus. Dit wijst erop dat vatbaarheid voor een bofinfectie niet volledig afhankelijk hoeft te zijn van de afwezigheid van neutraliserende antilichamen en dat de oorzaak van de gerapporteerde bofinfecties niet alleen te wijten is aan primair vaccinfalen (10). De tegengestelde resultaten laten

zien dat er nog veel onduidelijk is over immuniteit na bofvaccinatie. Gemeten antilichaamtiteren in vitro alléén geven mogelijk een onvolledig beeld van de immunologische mechanismen in vivo. Functionele antistofactiviteit zoals fagocytose via het Fc-gedeelte en cellulaire cytotoxiciteit kunnen ook een rol spelen. (10) Verder is mucosale immuniteit (IgA) in relatie tot de vatbaarheid voor bofvirus na vaccinatie een onderbelicht gebied. In 2 wat oudere artikelen wordt op grond van de detectie van specifieke IgA-antistoffen in speeksel al gesuggereerd dat IgA-antistoffen wellicht een belangrijke rol spelen bij de lokale neutralisatie van bofvirus in speeksel. (11,12)

Verschillende genotypen en kruisreactiviteit

Het effect van wegebbende immuniteit kan versterkt worden doordat er een verschuiving optreedt in de antigene opbouw van wildtype stammen ten opzichte van de vaccinstam. Het bekendste voorbeeld van zo'n fenomeen is het influenzavirus, waar, door antigene verschuiving (en in sommige gevallen antigene verspruing), de vaccinsamenstelling regelmatig aangepast moet worden. Ook voor bofvirus is incomplete kruisneutralisatie, ten gevolge van antigene variatie in meerdere studies, aangetoond. Voor bofvirus wordt sinds de invoering in het RVP met een genotype A (Jeryl Lynn) gevaccineerd. Het is opmerkelijk dat de uitbraakstammen onder studentenpopulaties altijd van het niet-genotype A zijn. Met name genotype G- stammen zijn verantwoordelijk voor grootschalige en langdurige uitbraken onder de studentenpopulatie. (13-15) Verschillen tussen de antigenen zijn het grootst tussen genotype A en bepaalde wildtype stammen die ook phylogenetisch gezien het meest verschillen. (16) Er zijn echter ook aanwijzingen dat sera van gevaccineerde personen verschillende bofstammen kunnen neutraliseren. (17) Hierbij moet wel worden aangemerkt dat het niveau van neutralisatie sterk verschilt tussen de verschillende genotypen. In dit onderzoek is niet gekeken naar de cellulaire immuniteit en het is daarom mogelijk dat suboptimale cellulaire immuniteit tijdens infectie met bepaalde bofvirusstammen bijdraagt aan de incomplete kruisreactiviteit.

Naast antigene variatie kan genetische verschuiving ook leiden tot een veranderd fenotype (bijvoorbeeld snellere replicatie of betere verspreiding). De specifieke uitbraken in een studentenpopulatie kunnen dus ook (deels) veroorzaakt worden door een verhoogde excretie van dit genotype G-virus. Zo is het opmerkelijk dat het aantal bofvirusdeeltjes (viral load) in speeksel van gevaccineerde studenten vaak van een vergelijkbare orde is als de viral load die gevonden wordt in speeksel van ongevaccineerden kinderen. (18)

Factoren in transmissie

Vergeleken met andere bevolkingsgroepen leven studenten dichter op elkaar en is er veel sociaal contact, twee factoren die invloed hebben op de transmissie van het bofvirus. (1,2) De hoeveelheid virusdeeltjes is het hoogst op de dagen net voor en na de eerste ziektedag. De kans op transmissie is dan ook het hoogst in deze periode. Verder is het aannemelijk dat in het geval van afnemende immuniteit, de tijd tussen vaccinatie en infectie

invloed heeft op de hoeveelheid uitgescheiden virusdeeltjes: hoe langer de tijd tussen vaccinatie en infectie, hoe hoger de hoeveelheid virusdeeltjes en hoe groter het risico op transmissie van het bofvirus daardoor is. (18) Verder zijn gevaccineerde volwassenen die geïnfecteerd raken met bofvirus mogelijk besmettelijker voor hun omgeving dan bijvoorbeeld gevaccineerde kinderen. Een oorzaak hiervoor zou het leeftijdsverschil kunnen zijn of de tijd die is verstreken sinds de laatste bofvaccinatie (6), maar ook het type virus dat nu in Nederland circuleert (genotype G5) kan hiermee te maken hebben, al is dit nog niet systematisch onderzocht. Omdat grootschalige uitbraken onder gevaccineerde studenten tot nu toe allemaal van het genotype G zijn is het lastig om dit goed af te zetten tegen uitbraken veroorzaakt door andere genotypen die niet op deze wijze zijn onderzocht.

Conclusie

De recente bofuitbraken in de studentenpopulatie kunnen te wijten zijn aan verschillende factoren. Naast een relatief snel afnemende immuniteit na bofvaccinatie, lijkt ook de antigene verschuiving binnen het bofvirus een rol te spelen. Dat juist de uitbraken voortduren onder de studentenpopulatie heeft te maken met de intensieve interacties in deze relatief homogene groep van suboptimaal beschermde personen. Wat de relatieve bijdrage is van de verschillende factoren is op dit moment nog onduidelijk. Systematische studies zijn nodig om meer inzicht te verkrijgen in de balans tussen humorale en cellulaire immuniteit na vaccinatie en infectie. Verder is het belangrijk dat er meer duidelijkheid komt over de mate waarin het verschil tussen circulerende bofvirussen en de vaccinstam bijdraagt aan het vaccin falen.

Om meer inzicht te krijgen in de relatieve bijdragen van deze verschillende factoren zijn door het RIVM, met financiële ondersteuning van ZonMW en met diverse onderzoekspartners, verschillende studies opgestart. Eén van de doelstellingen is om transmissie onder gevaccineerde studenten beter in kaart te brengen. (19) De eerste resultaten van deze transmissiestudie worden aan het eind van 2012 verwacht.

Auteurs

S. Gouma, H.J. Boot, R.S. van Binnendijk, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

R.S. van Binnendijk | rob.van.binnendijk@rivm.nl

Literatuur

- Dayan GH en Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? Clin Infect Dis 2008;47(11):1458-1467.
- Greenland K, Whelan J, Fanoy E, Borgert M, Hulshof K, Yap KB, Swaan C, Donker T, van Binnendijk R, de Melker H, Hahné S. Mumps outbreak among vaccinated university students associated with a large party, the Netherlands, 2010. Vaccine 2012;30(31):4676-4680.

3. WHO. Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:51-60.
4. Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002-2006. *Emerg Infect Dis* 2011;17(4):661-667.
5. Jokinen S, Osterlund P, Julkunen I, Davidkin I. Cellular immunity to mumps virus in young adults 21 years after measles-mumps-rubella vaccination. *J Infect Dis* 2007;196(6):861-867.
6. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D, Duks A, Griskevicius A, Johansen K, Bartha K, Kriz B, Mitis G, Mossong J, Nardone A, O'Flanagan D, DE Ory F, Pistol A, Theeten H, Proscenc K, Slacikova M, Pebody R. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect* 2012; 1-16.
7. Vandermeulen C, Clement F, Roelants M, Van Damme P, Hoppenbrouwers K, Leroux-Roels G. Evaluation of cellular immunity to mumps in vaccinated individuals with or without circulating antibodies up to 16 years after their last vaccination. *J Infect Dis* 2009;199(10):1457-1460.
8. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: a case-cohort study. *Eur J Epidemiol* 2003;18(6):569-577.
9. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005;51(4):294-298.
10. Cortese MM, Barskey AE, Tegtmeier GE, Zhang C, Ngo L, Kyaw MH, Baughman AL, Menitove JE, Hickman CJ, Bellini WJ, Dayan GH, Hansen GR, Rubin S. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. *J Infect Dis* 2011;204(9):1413-1422.
11. Chiba Y, Horino K, Umetsu M, Wataya Y, Chiba S. Virus excretion and antibody response in saliva in natural mumps. *Tohoku J Exp Med* 1973;111(3):229-238.
12. Tanaka K, Baba K, Okada S, Okuno Y, Yamanishi K, Ueda S, Takahashi M, Yamada A. Nasal antibody response to mumps virus after vaccination and natural infection. *Vaccine* 1992;10(12):824-827.
13. CDC. Mumps epidemic – United Kingdom, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(7):173-175.
14. CDC. Update: mumps outbreak – New York and New Jersey, June 2009 – January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(5):125-129.
15. RIVM. Nationale atlas volksgezondheid – bof onder studenten. 2012; beschikbaar op <http://www.zorgatlas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten/bof-2011#breadcrumb>
16. Mühlemann K. The molecular epidemiology of mumps virus. *Infect Genet Evol* 2004;4(3):215-219.
17. Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, Zhang C, Ngo L, Rima BK, Duprex WP. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *J Virol* 2012;86(1):615-620.
18. Fanoy EB, Cremer J, Ferreira JA, Dittrich S, van Lier A, Hahné SJ, Boot HJ, van Binnendijk RS. Transmission of mumps virus from mumps-vaccinated individuals to close contacts. *Vaccine* 2011;29(51):9551-9556.
19. van der Sande M. Bofuitbraken onder gevaccineerden: wat kunnen we in de toekomst verwachten? *Infectieziekten Bulletin* 2011;9:333-334.