

Vaccinaties voor risicogroepen

De impact van veroudering op de immuunrespons tegen vaccins en infectieziekten

T. Guichelaar, P. Kaaijk

In dit overzichtsartikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de huidige vaccinatiepraktijk bij ouderen en welke infectieziekten bij ouderen een probleem vormen. Daarnaast geeft het artikel een overzicht van de huidige kennis over onderdelen van het oudere immuunsysteem die anders functioneren en de aanwijzingen die deze kennis geeft tot mogelijke verbetering van infectieziektebestrijding door vaccinatie bij ouderen.

Bepaalde infectieziekten zoals ernstige longinfecties door het influenzavirus of pneumokokken vormen een verhoogd gezondheidsrisico bij ouderen. Als gevolg van de vergrijzing in Nederland is de vraag hoe dergelijke infectieziekten op een adequate manier bij ouderen bestreden kunnen worden nu zeer relevant. Vaccinaties die bescherming bieden tegen infectieziekten kunnen een effectieve oplossing zijn, maar de werking ervan bij ouderen is vaker nog onvoldoende en minder effectief dan bij jongere volwassenen. Dit wordt veroorzaakt door veranderingen van het immuunsysteem, dat door vaccins moet worden aangezet om langdurige bescherming tegen infecties op te kunnen wekken. Kennis over het immuunsysteem van ouderen is belangrijk om mogelijke oplossingen te vinden, maar is nu echter nog relatief ontoereikend en diffuus.

Gezondheidsproblemen door vergrijzing

Onze levensverwachting is in de afgelopen eeuwen enorm toegenomen (2), waardoor de bevolking vergrijsd. In West-Europa zal het aandeel 60-plussers naar schatting verder groeien, van 21% in 2010 tot 37% in 2050. Het aandeel 80-plussers zal relatief nog sterker groeien, van 3,7% in 2010 tot 11,2% in 2050. Doordat op hogere leeftijd het risico op gezondheidsproblemen toeneemt, wordt de vraag hoe ouderen zo gezond mogelijk kunnen blijven steeds belangrijker. Recentelijk hebben daarom de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) en het RIVM dit thema hoog op hun agenda geplaatst.

Infectieziekten vormen een belangrijk deel van de gezondheidsproblemen bij ouderen. Een aantal pathogene micro-organismen vormen, naarmate de leeftijd vordert, een toenemend risico op infectieziekten die leiden tot ziekenhuisopname en sterfte. (2,3) Zo

neemt bijvoorbeeld de kans op ziekenhuisopname door infectie met influenzavirus na de leeftijd van 60-64 jaar aanzienlijk toe. (3) De verhoogde gevoeligheid voor een ernstig verloop van infectieziekten wordt grotendeels veroorzaakt doordat ons immuunsysteem op hoge leeftijd minder bestand raakt tegen infecties.

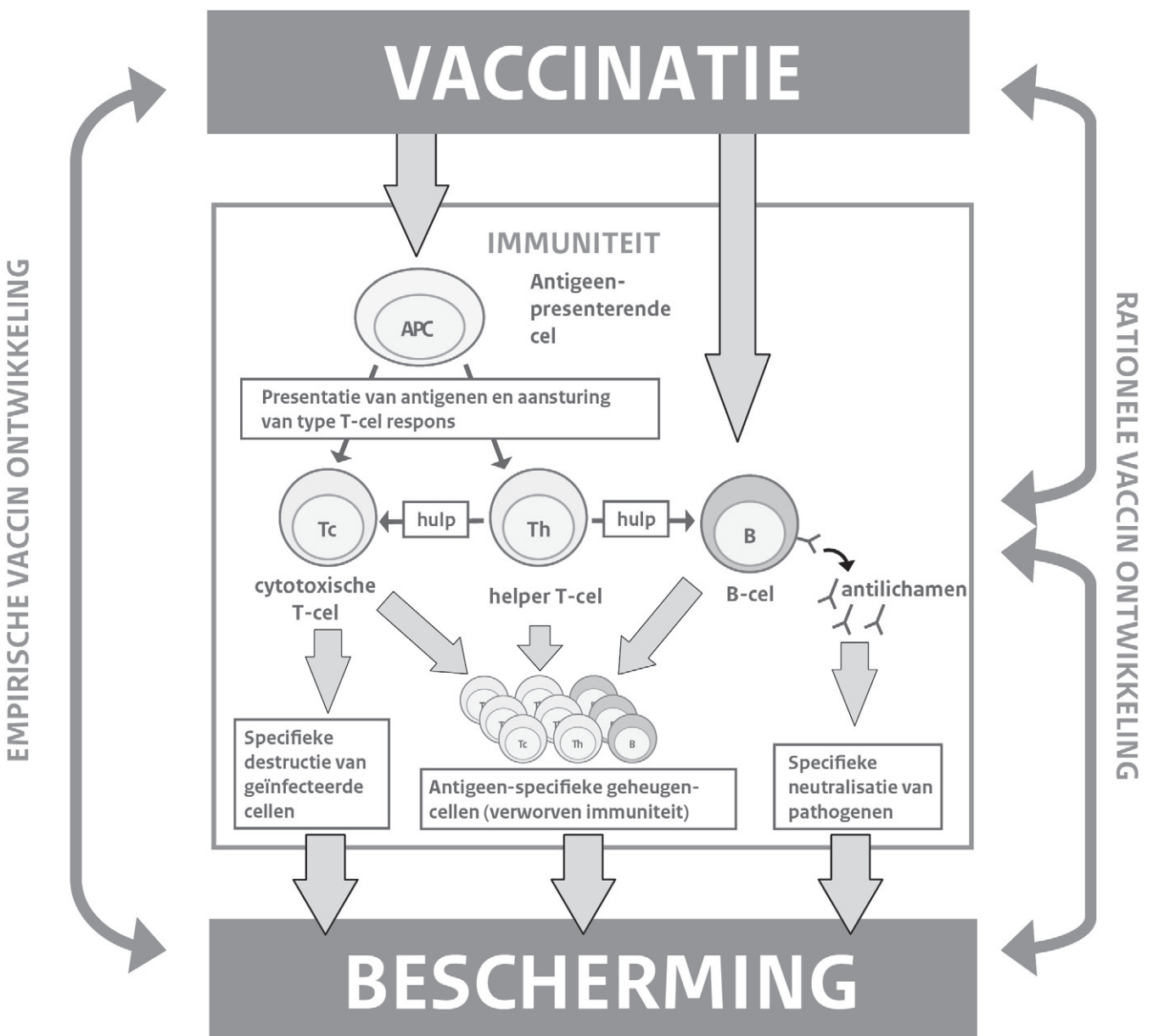
Vaccinatie is een effectieve manier om gezondheidsproblemen door infectieziekten te voorkomen. Doordat een vaccin het immuunsysteem aanzet tot bescherming tegen infectie wordt het risico op langdurige ziekenhuisopname en sterfte aanzienlijk ingeperkt. Echter, door verzwakking van het immuunsysteem (*immunosenescence*) zijn ouderen niet alleen vatbaarder voor infecties, maar bieden vaccins vaker onvoldoende bescherming. (4) Hoewel vaccins bij ouderen sterfte kunnen voorkomen, bieden bijvoorbeeld de huidige griepvaccins als gevolg van immunologische veroudering minder bescherming in ouderen (17-53%) dan in jongvolwassenen (70-90%). (4) Kennis over het verouderende immuunsysteem en verspreiding van infectieziekten zal daarom helpen bij het verbeteren van vaccinatie bij ouderen.

Welke infectieziekten vormen een grote bedreiging voor ouderen?

Influenzavirus en pneumokokken zijn bekende en veel voorkomende ziekteverwekkers bij ouderen. Volgens een recente bepaling veroorzaakt influenzavirus in Nederland jaarlijks per 100.000 65-plussers 147 sterfgevallen en 115 ziekenhuisopnamen als gevolg van diepe luchtweginfecties. (3) Ter vergelijking: influenza veroorzaakt jaarlijks per 100.000 50-64 jarigen 7,6 sterfgevallen en 13 ziekenhuisopnamen als gevolg van diepe luchtweginfecties.

In Nederland worden ouderen (vanaf 60 jaar) uitgenodigd om jaarlijks de grieprik te halen. In 2004 heeft de Gezondheidsraad (GR) zich gebogen over de vraag of pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op de influenzavaccinatie bij mensen van 65 jaar of ouder zinvol is. Bij ouderen ontstaan vaak longontstekingen door pneumokokken. Tien tot 30 procent van de mensen van 65 jaar en ouder met een pneumokokkenlongontsteking overlijdt hieraan. Bij ongeveer 1 op de 5 patiënten met longontsteking dringt de pneumokok door in de bloedbaan en veroorzaakt daar sepsis. (5) Destijds werd besloten om vaccinatie niet te adviseren vanwege onvoldoende onderzoeksgegevens hierover. Momenteel wordt er in Nederland een grote fase 4 klinische studie (CAPiTA) uitgevoerd om te onderzoeken of het 13-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin effectief is in ouderen van 65 jaar of ouder. De verwach-

ting is dat in 2013 de resultaten van deze grote studie gepubliceerd zullen worden. Deze gegevens zullen meer inzicht geven over de impact die vaccinatie met eiwitdrager geconjugerd pneumokokkenvaccin zal hebben bij ouderen in Nederland. Het geconjugeerde polysaccharidevaccin geeft bij kinderen onder de 2 jaar een goede immunorespons in tegenstelling tot het 23-valente polysaccharidevaccin dat niet geconjugerd is aan een dragereiwit. Mogelijk werkt dit geconjugeerde pneumokokkenvaccin bij ouderen ook beter dan het 23-valente niet-geconjugeerde vaccin, omdat het immuunsysteem van ouderen net als van zuigelingen niet optimaal functioneert. In diverse andere Europese landen, waaronder België en Duitsland, wordt wel al een vaccinatie (met een 23-valent polysaccharidevaccin) tegen pneumokokkeninfecties bij ouderen geadviseerd.



Figuur 1 Vaccinatie zet het immuunsysteem aan tot het ontwikkelen van geheugencellen en antilichamen die beide noodzakelijk zijn voor specifieke bescherming tegen een pathogeen. T-cellen elimineren geïnfecteerde cellen en ondersteunen de B-cellen die antilichamen produceren. Wanneer een T- of B- cel met zijn unieke antigeenspecifieke receptor het antigeen (kenmerkend molecuul op een bepaald pathogeen) herkent, zal deze in actie komen. T-cellen worden geactiveerd door presentatie van antigenen door een APC, die daarnaast aanvullende signalen (verkregen via moleculen die algemeen op pathogenen voorkomen) geeft aan de T-cel om deze te instrueren wat voor type gevaar dreigt en zo de mate van activering te sturen. Antilichamen en geheugencellen (T- en B-cellen) die gevormd worden na vaccinatie zullen bij latere blootstelling aan het pathogeen snel in actie komen om het doelgericht uit te schakelen.

Gordelroos wordt veroorzaakt door het opnieuw actief worden van het varicella-zostervirus (VZV) dat ook waterpokken veroorzaakt. Het risico op het ontwikkelen van gordelroos stijgt aanzienlijk bij ouderen. Twee derde van alle gevallen doen zich voor bij personen ouder dan 50 jaar. Ongeveer een derde ervaart hiervan langdurige (zenuw)pijn. Gezien de vergrijzing is een stijging in het aantal gevallen van gordelroos te verwachten. Op dit moment is er 1 vaccin tegen gordelroos geregistreerd in Europa en de Verenigde Staten (Zostavax; Sanofi Pasteur). Momenteel loopt er een fase 3 klinische studie met een ander vaccin tegen gordelroos. In de VS wordt vaccinatie met het vaccin tegen gordelroos aangeraden bij ouderen van 60 jaar en ouder.

Ook het respiratoir syncytieelvirus (RSV) is een belangrijke veroorzaker van luchtweginfecties bij de groep 65-plussers³. Jaarlijks worden er naar schatting per 100.000 65-plussers 80 ouderen als gevolg van een RSV-infectie opgenomen in het ziekenhuis, tegen 4 per 100.000 mensen in de groep 50-64 jaar. Momenteel wordt er door diverse vaccinfabrikanten en ook door onderzoekers in de publieke sector gewerkt aan de ontwikkeling van een vaccin tegen RSV, maar een geregistreerd vaccin is op korte termijn nog niet beschikbaar. Doordat RSV voornamelijk bekend staat als veroorzaker van luchtweginfecties bij zuigelingen en minder als risico voor ouderen, ligt de focus op vaccinontwikkeling voor RSV bij kinderen. Door de griepachtige verschijnselen die het RSV veroorzaakt bestaat het risico dat een RSV-infectie zonder nadere diagnostiek ten onrechte kan worden gemeld als influenza-infectie. Wanneer, zoals in bijvoorbeeld studies over influenzavaccins, de aanwezigheid van verschillende ziekteverwekkers niet in het laboratorium bevestigd wordt maar puur op basis van klinische (griep)verschijnselen, kan het zijn dat er onjuiste conclusies worden getrokken over de effectiviteit van vaccins. Dus voor een juiste analyse van beschermende immuniteit door vaccinatie moet ook de verspreiding van onderkende ziekteverwekkers als RSV (die de onderzoeksresultaten kunnen verstoren) bij ouderen goed in kaart worden gebracht. Daarnaast

zal het verder in kaart brengen van ziekteverwekkers die een bedreiging vormen voor ouderen aanwijzingen geven voor het ontwikkelen en gebruiken van nieuwe vaccins.

Naast bovengenoemde infectieziekten leveren ook groep B-streptokokken en CMV (Cytomegalovirus) verhoogde gezondheidsrisico's voor met name ouderen. (2) Net als voor RSV zijn er voor de bestrijding van deze infectieziekten nog geen geregistreerde vaccins beschikbaar.

Effectiviteit van vaccinatie neemt af op hoge leeftijd door verzwakking van het immuunsysteem

Omdat bescherming door vaccinatie wordt opgewekt door een nauw samenspel van T-cellen, antilichaamvormende B-cellen en antigeenpresenterende cellen (APC) (figuur 1 en box 1) focust de moderne vaccinologie zich naast het meten van antilichamen, ofwel humorale immunologie, ook op het meten van (B- en T-) celgedeelteerde immuniteit (cellulaire immunologie). (1,6) Verscheidene studies hebben laten zien dat de functionaliteit van zowel het humorale als het cellulaire immuunsysteem afneemt bij ouderen, en dat al deze facetten bijdragen aan een verminderde vaccineffectiviteit op hoge leeftijd. (4,7)

Vaccinatie induceert bij ouderen minder functionele nieuwe antilichamen. In ouderen zijn nieuw gevormde antilichamen vaak van een andere functionele klasse, bijvoorbeeld meer van de klasse IgM en minder van de klasse IgG1 (7,8) en binden nieuwe antilichamen minder krachtig aan een pathogeen om het te neutraliseren. (7,9-11) Daarbij neemt de diversiteit af van het repertoire aan verschillende B-cellen op latere leeftijd, waardoor

Box 1. Samenspel van cellen en antilichamen in de bescherming door vaccinatie

Vaccins wekken bescherming op door het activeren van lymfocyten: B-cellen die antilichamen produceren, helper T-cellen die de B-cellen ondersteunen, en cytotoxische T-cellen die geïnfecteerde cellen opruimen. (1) (Figuur 1). Deze T- en B-cellen herkennen met hun unieke receptor zeer specifiek moleculen (antigenen) die uniek zijn voor het pathogeen waartegen gevaccineerd wordt, en zijn zo een kleine selectie van de totale lymfocytenpopulatie die een breed repertoire heeft van verschillende antigeenspecificiteiten. Naar schatting zijn er ongeveer 10^{18} variaties van T-celreceptoren en 10^{13} variaties van B-celreceptoren/antilichamen mogelijk, waarvan elk vertegenwoordigd op een individuele lymfocyt. Selectieve activatie en vermeerdering van B- en T-cellen leidt tot een uitgebreid leger van geheugencellen die samen met gevormde antilichamen bij latere blootstelling aan het pathogeen effectief een infectie zullen voorkómen of inperken (specifiek of verworven immuunsysteem). Bij de activering van T-cellen (en dus ook indirect B-cellen) spelen minder specifieke cellen (aangeboren immuunsysteem) een cruciale rol. Deze minder specifieke cellen kunnen T-cellen activeren door antigenen aan hen te presenteren. Minstens zo belangrijk als de activering door deze zogenaamde antigeenpresenterende cellen (APC) is de aansturing door APC van het type en mate van T-celreactie op het antigeen/pathogeen. De APC communiceert hiervoor met de T-cel via uitgescheiden boodschappermoleculen (cytokinen). Deze worden in de APC opgewekt na stimulatie van hun receptoren, zoals Toll-like receptoren, met pathogeencomponenten die algemeen een bepaalde groep ziekteverwekkers kenmerken.

de mogelijke antistofvorming tegen nieuwe antigenen/pathogenen minder flexibel wordt. (12) Net als bij B-cellen, verliest ook het T-celrepertoire tegen verschillende antigenen aan diversiteit, en dus flexibiliteit. (13). Dit wordt verklaard doordat sommige T-celpopulaties levenslang worden voorgeselecteerd en geëxpandeerd door eerdere infecties, en daardoor andere T-cellen verdrijven. Zo zijn er aanwijzingen dat T-cellen die levenslang herhaaldelijk gereactiveerd worden door chronische infecties met bijvoorbeeld CMV, andere T-cellen verdringen op latere leeftijd waardoor de diversiteit aan T-cellen eenzijdiger wordt. (14) Tegelijk is er op latere leeftijd minder aanwas van nieuwe T-cellen door een krimp van de thymus (de 'geboorteplek' van T-cellen). Door deze afname van diversiteit en door andere functionele verzwakkingen vermindert het vermogen van T-cellen om bijvoorbeeld productie van antilichamen door B-cellen te ondersteunen, en is het gevormde geheugen tegen nieuwe antigenen op latere leeftijd van kortere duur.

In tegenstelling tot verminderde vorming van nieuwe geheugencellen op late leeftijd is aangetoond dat geheugencellen die op jongere leeftijd werden gevormd wel langdurig functioneel blijven en op latere leeftijd bescherming kunnen bieden. Zo werd gevonden dat door natuurlijke infectie met influenzavirus geheugen B-cellen minstens 90 jaar kunnen overleven (15) en minstens 50 jaar lang in staat zijn om beschermende antilichamen te vormen. (16) Dit suggereert dat vaccinatie op jonge leeftijd bescherming kan bieden op latere leeftijd.

Naast de diversiteit verandert ook de functionaliteit van T-cellen. Zo worden op hoge leeftijd minder helper T-celtype 1 (Th1) gevonden, die belangrijk zijn voor immuniteit tegen intracellulaire pathogenen. Anderzijds neemt het soort regulatoire T-cellen (Treg), die het immuunsysteem afremmen om bijvoorbeeld auto-immuunziekten te voorkomen, toe naarmate men ouder wordt. (17,18) Het vermoeden bestaat dat remmende effecten van Treg de opwekking van beschermende Th1-cellen bij vaccinatie van ouderen beperken. Recente studies laten zien dat de verschuiving in de balans tussen cytokinen ('boodschappermoleculen') van Th1 en Treg-cellen een goede indicator kan zijn, wellicht nog beter dan antilichamen, voor de mate waarin een vaccin bescherming biedt bij ouderen. (19) Cellulaire immuniteit kan dus een belangrijke voorspeller zijn voor de werking van vaccins voor ouderen, en een belangrijke parameter om te meten in klinische studies voor het vaststellen van de effectiviteit van vaccins.

De verminderde functie van cellen en antilichamen die specifieke bescherming moeten bieden na vaccinatie kan worden veroorzaakt door afgenomen functionaliteit van het aangeboren immuunsysteem, zoals antigeenpresenterende cellen (APC). (4) Hoewel het basisniveau van ontstekingsfactoren die worden gemaakt door het aangeboren afweersysteem, hoger is in ouderen, reageren APC van ouderen minder goed op pathogenen en vaccins. APC van ouderen hebben bijvoorbeeld minder Toll-like receptoren (TLR, zie box 1), en stimulatie van deze receptoren induceert in APC van ouderen minder productie van immuunstimulerende groeifactoren. Daarnaast verplaatsen APC van ouderen zich langzamer richting de lymfeknopen waar ze T-cellen activeren. Door dergelijke verminderde functies stimuleren APC in ouderen minder adequaat T-cellen en B-cellen.

Mogelijkheden om vaccinatie voor ouderen te verbeteren

Ondanks de immunologische verzwakking die in het algemeen gezien wordt in ouderen, biedt het immuunsysteem een aantal mogelijkheden om de beschermende werking van vaccins in ouderen te verbeteren.

Omdat de diversiteit van T-cellen en B-cellen op jonge leeftijd nog flexibel is en omdat deze cellen op jonge leeftijd lang levende geheugencellen kunnen vormen, kan vaccineren op jonge leeftijd een goede optie zijn om bescherming te bieden tegen ziekten die pas een groot risico vormen op latere leeftijd. Daarnaast wordt vermoed dat door het voorkómen van chronische infecties die mogelijk de T-celdiversiteit verminderen op latere leeftijd, zoals CMV, de flexibiliteit van het immuunsysteem langer in stand kan worden gehouden. Aan deze mogelijkheden is nog weinig studie verricht, en een vaccin voor CMV is helaas nog niet voorhanden. Om hierover meer inzicht te krijgen wordt aanvullend onderzoek gedaan.

Omdat het geheugen van de T-cellen en de antistofproductie in ouderen zwakker en van kortere duur is kunnen het toedienen van meerdere doseringen van het vaccin en verhoging van de vaccindosis mogelijk uitkomst bieden. Dit is gebleken in studies aan bijvoorbeeld influenzavaccins. (4) Het effect van boosten van het immuunsysteem bij ouderen door het aanbieden van meerdere toedieningen en het verhogen van de vaccindosis zou klinisch verder moeten worden onderzocht.

De verschuiving van T-celfunctionaliteit in ouderen naar meer (immuunsuppressieve) Treg en minder beschermende T-cellen geeft aan dat vaccins voor ouderen zodanig aangepast zouden moeten worden dat suppressie van het immuunsysteem door Treg wordt voorkomen. In studies in jonge muizen is gevonden dat door bepaalde Toll-like receptoren (TLR-9) in APC te stimuleren de suppressie door Treg uitgeschakeld kan worden en de werking van beschermende T-cellen kan worden bevorderd. (20,21) Dergelijke muizenstudies worden doorgaans in jongvolwassen dieren gedaan omdat studie aan immuunmodulatie meestal niet specifiek op ouderen gefocust wordt. Daardoor is nog maar weinig bekend over dergelijke modulatie van T-celfunctionaliteit van het verouderende immuunsysteem. Om mogelijkheden te vinden waarmee T-celfunctionaliteit bij ouderen verbeterd kan worden zal nader onderzoek verricht moeten worden.

Ondanks mindere werking van APC bij ouderen zijn er verschillende mogelijkheden om via deze cellen de immuunrespons tegen een vaccin te verbeteren. (1,2,4) Recente studies lieten zien dat het toevoegen van een nieuw ontwikkeld adjuvant (versterkende hulpstof) als MF59 aan een griepvaccin de effectiviteit van het vaccin bij ouderen aanzienlijk kan verbeteren. (4) Dit adjuvant en veel andere 'nieuwe generatie' adjuvantia, die veelal nog in experimentele fase zijn, zijn krachtige stimulators van APC. Via Toll-like receptoren en andere mechanismen wekken ze sterkere T-celreacties en antistofproductie op. Naast het toevoegen van sterkere adjuvantia kan een alternatieve toedieningsroute, bijvoorbeeld via de huid, ook bijdragen aan verbeterde specifieke immuniteit door een vaccin. Zo bleek de toediening van een

griepvaccin in de huid bij ouderen 48-70% hogere antistofvorming op te wekken dan bij meer gebruikelijke toediening via de spier. (4)

Conclusie

Het immuunsysteem van ouderen verschilt op cruciale punten van dat van jongvolwassenen, maar er zijn wel mogelijkheden tot verbetering van samenstelling en toediening van vaccins specifiek voor ouderen. Verbetering van vaccinatie voor ouderen vereist verdiepende inzichten in de verschillende soorten cellen van het verouderde immuunsysteem die nodig zijn bij het opwekken van langdurige bescherming. Om de complexe samenwerking tussen deze T-cellen, B-cellen, antilichamen en APC in ouderen voldoende te doorgronden is nog veel vervolgonderzoek nodig.

Auteurs

T. Guichelaar, P. Kaaijk, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

T. Guichelaar | teun.guichelaar@rivm.nl

Literatuur

- Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011;12:509-17.
- Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol* 2011;11:865-72.
- Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J* 2007;30:1158-66.
- Liu WM, van der Zeijst BA, Boog CJ, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: Implications for vaccine development. *Hum Vaccin* 2011;7:94-8.
- Nationaal Kompas Volksgezondheid 2006;versie 3.6.
- Rappuoli R. Bridging the knowledge gaps in vaccine design. *Nat Biotechnol* 2007;25:1361-6.
- Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004;5:133-9.
- Powers DC. Effect of age on serum immunoglobulin G subclass antibody responses to inactivated influenza virus vaccine. *J Med Virol* 1994;43:57-61.
- Falsey AR, Walsh EE, Looney RJ, et al. Comparison of respiratory syncytial virus humoral immunity and response to infection in young and elderly adults. *J Med Virol* 1999;59:221-6.
- Chen WH, Cross AS, Edelman R, Szein MB, Blackwelder WC, Pasetti MF. Antibody and Th1-type cell-mediated immune responses in elderly and young adults immunized with the standard or a high dose influenza vaccine. *Vaccine* 2011;29:2865-73.
- Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000;31:578-85.
- Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell* 2009;8:18-25.
- Yager EJ, Ahmed M, Lanzer K, Randall TD, Woodland DL, Blackman MA. Age-associated decline in T cell repertoire diversity leads to holes in the repertoire and impaired immunity to influenza virus. *J Exp Med* 2008;205:711-23.
- Akbar AN, Fletcher JM. Memory T cell homeostasis and senescence during aging. *Curr Opin Immunol* 2005;17:480-5.
- Yu X, Tsibane T, McGraw PA, et al. Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors. *Nature* 2008;455:532-6.
- Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
- Cusi MG, Martorelli B, Di Genova G, Terrosi C, Campoccia G, Correale P. Age related changes in T cell mediated immune response and effector memory to Respiratory Syncytial Virus (RSV) in healthy subjects. *Immun Ageing* 2010;7:14.
- Gregg R, Smith CM, Clark FJ, et al. The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005;140:540-6.
- McElhanev JE, Xie D, Hager WD, et al. T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006;176:6333-9.
- Sharma MD, Hou DY, Baban B, et al. Reprogrammed foxp3(+) regulatory T cells provide essential help to support cross-presentation and CD8(+) T cell priming in naive mice. *Immunity* 2010;33:942-54.
- Sharma S, Dominguez AL, Lustgarten J. High accumulation of T regulatory cells prevents the activation of immune responses in aged animals. *J Immunol* 2006;177:8348-55.