

Proefschrift

Epidemiologie van kinkhoest in Nederland en implicaties voor toekomstige vaccinatiestrategieën

S. de Greeff

Op 24 september 2010 promoveerde Sabine de Greeff aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld *Epidemiology of pertussis in the Netherlands and implications for future vaccination strategies*.

Ondanks een continu hoge vaccinatiegraad werd in 1996 een epidemie van kinkhoest waargenomen. In de jaren daarna is de incidentie van kinkhoest hoog gebleven. Jaarlijks worden 3.000 tot 10.000 kinkhoestpatiënten door de GGD gemeld aan het RIVM in het kader van de meldingsplicht. Van deze patiënten worden er ongeveer 200 opgenomen in het ziekenhuis, voornamelijk kinderen jonger dan 3 maanden. Toch vormen deze aantallen slechts 'het topje van de ijsberg', aangezien het grootste deel van de infecties – vooral bij tieners en volwassenen – mild of asymptomatisch verloopt.

Door de sterke toename van kinkhoest zijn in de afgelopen 10 jaar enkele veranderingen ten aanzien van de kinkhoestvaccinatie doorgevoerd in het RVP. In 1999 is het vaccinatieschema vroeged en sindsdien wordt niet meer gevaccineerd op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden, maar op 2, 3, 4 en 11 maanden. Vanaf oktober 2001 krijgen vierjarigen een voorschoolse boostervaccinatie met een acellulair vaccin en sinds 2005 wordt ook voor de vaccinaties in het eerste levensjaar een acellulair vaccin gebruikt in plaats van het hecelvaccin. Hecelvaccins bestaan uit gedode hele bacteriën, terwijl acellulaire vaccins een aantal gezuiverde oppervlakte-eiwitten van de verwekker *Bordetella pertussis* bevatten.

De belangrijkste doelstellingen van dit proefschrift zijn: het verklaren van trends in de epidemiologie van kinkhoest in Nederland in de afgelopen 10 jaar en het evalueren van mogelijkheden voor een betere bestrijding van kinkhoest. Voor de beschrijving van de ziektelast zijn verschillende surveillancebronnen gebruikt (wettelijke meldingen, laboratoriumdiagnostiek, huisartsenregistraties, ziekenhuisontslagdiagnoses en sterftecijfers). Echter, omdat kinkhoest-infecties niet altijd tot huisartsbezoek leiden, wordt met de ziektesurveillance de werkelijke infectiefrequentie onderschat. Via immunosurveillance - de beoordeling van specifieke antilichamen in het serum waarmee

blootstelling aan een ziekteverwekker door vaccinatie of natuurlijke infectie kan worden aangetoond – is inzicht verkregen in het voorkomen van deze subklinische infecties. Daarnaast hebben we in een huishoudstudie transmissieroutes voor kinkhoest onderzocht. Alle gegevens zijn geïnterpreteerd in relatie tot veranderingen waargenomen in fenotypische of genotypische kenmerken van de *B. pertussis*-populatie.

Ziektelast

Het proefschrift laat zien dat sinds de invoering van de voorschoolse boostervaccinatie in 2001 de incidentie van ziekenhuisopnamen wegens en wettelijke meldingen van kinkhoest aanzienlijk zijn afgenomen in de leeftijdsgroepen die deze vaccinatie hebben gekregen. Een andere belangrijke bevinding was de afname in de incidentie van kinkhoest bij baby's. Dit doet vermoeden dat na de invoering van de voorschoolse booster de transmissie van broertjes en zusjes naar vatbare baby's is verminderd. In tegenstelling tot de dalende trend bij baby's, is in dezelfde periode de incidentie van het aantal gemelde patiënten in de leeftijdsgroepen van 10-19, 20-59 en >60 jaar met respectievelijk 60%, 44% en 68% toegenomen.

De economische last van kinkhoest wordt grotendeels bepaald door baby's met kinkhoest en slechts in beperkt mate door kosten in andere leeftijdsgroepen. Preventie van kinkhoest bij baby's is daarom de meest effectieve manier om kosten te besparen. Ook vanuit het oogpunt van de volksgezondheid is preventie van kinkhoest bij baby's opportuun, omdat in deze groep de ziekte vaak het meest ernstig verloopt. Daarnaast blijken kinderen, die in de eerste levensmaanden kinkhoest hebben doorgemaakt, vaker respiratoire aandoeningen op peuterleeftijd te hebben dan kinderen zonder voorgeschiedenis van kinkhoest.

Infectiefrequentie

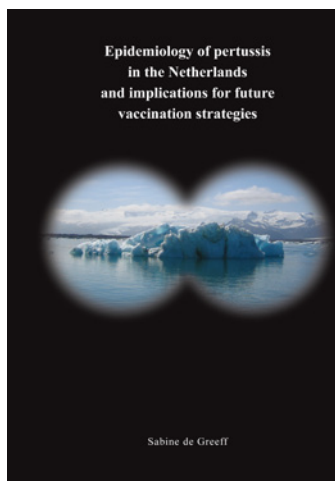
Surveillanceartefacten, zoals toegenomen aandacht voor kinkhoest en verbeterde diagnostiek hebben mogelijk bijgedragen aan de toename van het aantal kinkhoestmeldingen. Omdat bijna iedereen antistoffen tegen pertussistoxine ontwikkelt na infectie met *B. pertussis*, kan het aantal kinkhoestinfecties het meest betrouwbaar worden geschat door de prevalentie van hoge concentraties IgG tegen pertussistoxine (IgG-Ptx) in sera te bepalen. Deze seroprevalentie wordt immers niet beïnvloed door bovengenoemde surveillanceartefacten.

De infectiefrequentie van kinkhoest in de algemene bevolking in 2006-07 hebben we vastgesteld door IgG-Ptx-concentraties te bepalen in 7903 sera afkomstig uit een representatieve dwarsdoorsnede van de Nederlandse bevolking (PIENTER). De hieruit verkregen leeftijdsspecifieke seroprevalentie (0-79 jaar) is vergeleken met de seroprevalentie verkregen uit een vergelijkbare nationale studie uitgevoerd in 1995-96. In 2006-07 had 9,3% van de bevolking een concentratie antistoffen indicatief voor een recente infectie, dit is ruim 2 keer zo hoog als in 1995-1996. (4,0%).

Transmissieroutes

Om inzicht te krijgen in de meest voorkomende transmissieroutes voor kinkhoest, hebben we voor de periode 1996-2006 de leeftijdsspecifieke jaar- en seizoentrends in gerapporteerde kinkhoest in Nederland onderzocht. De bevinding dat de jaarlijkse toename van kinkhoest bij volwassenen gelijktijdig plaatsvindt met de jaarlijkse toename bij jonge kinderen duidt er op dat de infectie vaak wordt overgedragen binnen en tussen deze leeftijdsgroepen. Deze mogelijkheid werd bevestigd door de resultaten van een onderzoek naar transmissie van kinkhoest binnen gezinnen (BINKI-studie). In deze studie hebben we onderzocht wie de meest waarschijnlijke bronnen van kinkhoestinfectie bij jonge baby's zijn. Deze zuigelingen zijn immers het meest kwetsbaar voor een ernstige kinkhoestinfectie. Met behulp van PCR, kweek en serologie zijn 560 gezinscontacten van 164 baby's die vanwege kinkhoest in het ziekenhuis waren opgenomen, getest op kinkhoest. Van de gezinscontacten had 53% een laboratoriumbevestigde kinkhoestinfectie. De meest waarschijnlijke bron van infectie bij de baby was een broertje/zusje (in 41% van de gevallen), de moeder (38%), of de vader (17%). Deze gegevens laten zien dat selectieve vaccinatie van personen die veelvuldig in

contact komen met jonge kinderen (de *cocooning-strategie*) de overdracht van kinkhoest naar zuigelingen zal verminderen. Omdat toekomstige ouders regelmatig contact hebben met gezondheidszorginstanties en omdat ze gemotiveerd zullen zijn om hun baby optimaal te beschermen, verdient het de aanbeveling de *cocooning* strategie op korte termijn in te voeren.



Toekomstige vaccinatiestrategieën

De huidige kinkhoestvaccins beschermen iemand slechts tijdelijk tegen kinkhoest en na een paar jaar neemt het risico op (transmissie van) infectie weer toe. Daarom evalueerden we de mogelijkheid om de immuniteit van de jonge zuigelingen te verbeteren door de moeder tijdens de zwangerschap te vaccineren.

Antistoffen van de moeder worden via de placenta naar het kind getransporteerd, waardoor vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap de baby kan beschermen vanaf het moment van de geboorte. Echter, omwille van ethische, technische en juridische dilemma's is het moeilijk om de werkzaamheid en veiligheid van deze strategie in klinische studies te onderzoeken.

In de literatuur worden verschillende verklaringen voor de toename van kinkhoest gegeven: toegenomen aandacht, verbeterde diagnostiek, suboptimale vaccins, wegebbende immuniteit en pathogeenadaptatie. Door het combineren van klinische-, pathogeen- en immunosurveillance- gegevens concluderen wij dat de toename van kinkhoest in Nederland niet enkel kan worden toegeschreven aan toegenomen aandacht en/of verbeterde diagnostiek. De verdubbeling van de seroprevalentie toont aan dat de circulatie van de ziekteverwekker in de afgelopen decennia ook is toegenomen. Het gelijktijdig opkomen van nieuwe *B. pertussis*-stammen en de stijging van de seroprevalentie onder volwassenen suggereert dat de ziekteverwekker zich heeft aangepast aan gastheren met wegebbende immuniteit, waardoor een groot bacterieel reservoir is ontstaan bij volwassenen. Ondanks deze hoge prevalentie van kinkhoest bij tieners en volwassenen, heeft de infectie in deze groepen een relatief mild verloop vergeleken met het ziektebeloop bij jonge kinderen. Kinkhoestvaccinatie moet daarom primair gericht zijn op het voorkómen van ernstige ziekte en sterfte bij baby's en jonge kinderen. De voorschoolse booster en de vervanging van de Nederlandse helecelvaccin door een acellulair vaccin hebben de ziektelast bij kinderen succesvol teruggedrongen. Echter, de toegenomen circulatie van kinkhoest bij volwassenen vraagt om extra maatregelen, zoals cocooning, om de transmissie naar jonge zuigelingen te voorkomen. Uiteindelijk zouden vaccins moeten worden ontwikkeld die wel langdurige bescherming bieden tegen kinkhoest.

Auteur

S. de Greeff, Cib, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

S. de Greeff | Sabine.de.Greeff@rivm.nl

Epidemiology of pertussis in the Netherlands and implications for future vaccination strategies

Promotoren: prof. dr. R.A. Coutinho, prof. dr. F.R. Mooi

Copromotor: dr. H.E. de Melker

ISBN 978-90-9025558-3