

# De terugkeer van bof en kinkhoest: microbiële evolutie, falen tot vaccinatie of vaccinfalen?

The return of mumps and pertussis: microbial evolution, failure to vaccinate or vaccine failure?

Dr. C. Vandermeulen

## Samenvatting

De invloed van vaccins en vaccinaties op de daling van morbiditeits- en mortaliteitscijfers door infectieziekten kan nauwelijks overschat worden. Door jarenlang doorgedreven gebruik van vaccins in de Westerse populaties zijn veel infectieziekten, zoals polio, difterie en mazelen, teruggedrongen tot bijna uitroeiing. In de afgelopen jaren werden verschillende Westerse landen, waaronder Nederland en België geconfronteerd met een onverwachte toename van kinkhoest en bof, ondanks het bereiken en behouden van een hoge vaccinatiegraad. In dit artikel wordt ingegaan op mogelijke oorzaken van deze heropleving zoals de evolutie van microben, het falen tot vaccinatie en primair en secundair vaccinfalen.

*(Tijdschr Infect 2015;10(5):144-51)*

## Summary

Influence of vaccines and vaccination on the decrease of morbidity and mortality rates due to infectious diseases can hardly be overestimated. Due to continuous and extensive use of vaccines in Western countries, such as The Netherlands and Belgium, many infectious diseases, such as poliomyelitis, diphtheria and measles, have been reduced to near-extinction. In recent years many Western countries have been confronted with a resurgence of mumps and pertussis, despite high vaccination coverage for both vaccines. In this article possible causes of this resurgence will be discussed, such as the occurrence of adapted microbes, failure to vaccinate, primary and secondary vaccine failure.

## Inleiding

Vaccins zijn bijzonder effectieve preventieve middelen die werden ontwikkeld om mensen en dieren te beschermen tegen ziekte. De impact van vaccinatie kan nauwelijks overschat worden aangezien het de enige effectieve preventieve maatregel is, buiten schoon drinkwater en hygiënische maatregelen, die in staat is om een substantiële daling van de morbiditeit en mortaliteit teweeg te brengen. Vaccins hebben niet alleen een impact op de individuele bescherming tegen infectieziekten, maar

door de ontwikkeling van groepsimmunitet kunnen zij ook op populatieniveau een invloed hebben op de epidemiologie van infectieziekten en oorzakelijke microbiële agentia. Getuige hiervan is de afwezigheid van enkele belangrijke infectieziekten in Westerse landen zoals pokken, difterie, poliomyelitis, mazelen en rubella. Uitgebreide en vergaande vaccinatiecampagnes tegen bof (dikoor) en pertussis (kinkhoest) verdrongen deze ziekten tot verwaarloosbare incidentie in Westerse landen.<sup>1,2</sup>

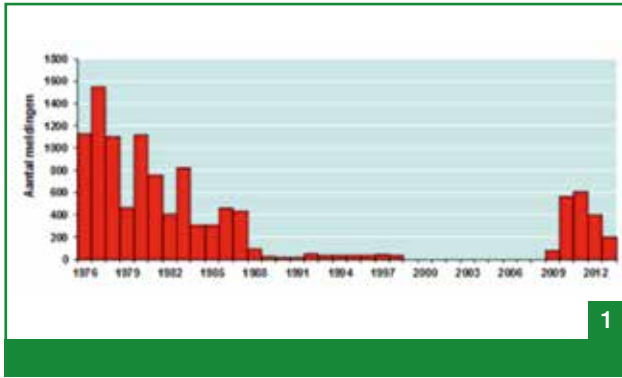
Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. C. Vandermeulen, divisie Leuvens Universitair Vaccinologie Centrum (LUVAC), KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, tel.: +32 1634 2020, e-mailadres: corinne.vandermeulen@uzleuven.be.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: prof. dr. Vandermeulen is sub- en principal investigator voor verschillende klinische studies waarvoor de universiteit een onderzoeksbeurs ontving van GlaxoSmithKline Biologicals, Merck, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Novartis, Janssen Research and Development, Amgen, UCB, Genticel, Genentech en Galderma.

**Trefwoorden:** bof, genotypering, kinkhoest, primair vaccinfalen, secundair vaccinfalen, vaccinatiegraad.

**Keywords:** genotyping, mumps, pertussis, primary vaccine failure, secondary vaccine failure, vaccination coverage.

*Ontvangen 12 januari 2015, geaccepteerd 5 juni 2015.*



**Figuur 1.** Meldingen van bof per jaar, Nederland, 1976-2013. Tussen 1999 en 2008 was er geen meldingsplicht voor bof. Bron: website RIVM: <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bof>

Maar sinds een decennium is er in landen met een hoge vaccinatiegraad voor het bof-mazelen-rubella (BMR)-vaccin en kinkhoest-houdende vaccins, waaronder Nederland en België, een toename van het aantal gevallen van zowel bof als kinkhoest (zie *Figuur 1* en *2*).

Het BMR-vaccin werd in België in 1985 en in Nederland in 1987 toegevoegd aan het aanbevolen vaccinatie-schema met de introductie van het gecombineerde BMR-vaccin. In Nederland werd meteen een twee-dosis schema ingevoerd (14 maanden en 9 jaar).<sup>3</sup> In België werd de tweede dosis rubella voor meisjes op de leeftijd van 10-11 jaar in 1995 vervangen door een tweede dosis BMR voor jongens en meisjes.<sup>1</sup>

Ondanks het bereiken van een hoge BMR-vaccinatiegraad werd Nederland geconfronteerd met een bof-epidemie in een populatie studenten die startte in 2009 en doorliep tot in 2012.<sup>4</sup> Vanuit Nederland werd bof in België geïntroduceerd in 2011 en daarna volgde een uitgebreidere epidemie in de studentenpopulatie die in 2012 begon en doorliep tot eind 2013.<sup>5</sup>

Sinds 1996 is in Nederland de melding van gevallen van kinkhoest over de jaren toegenomen met extra pieken die om de 3-4 jaren voorkomen (zie *Figuur 3*, pagina 147).<sup>6</sup> In België ziet men sinds 1998 een systematische toename van het aantal kinkhoestgevallen, waarbij sinds 2012 een significante toename te zien is (zie *Figuur 4*, pagina 148).<sup>7,8</sup> Onder invloed van de heersende kinkhoestepidemiologie werden in Nederland en België verschillende keuzes gemaakt op het vlak van vaccins en vaccinatieprogramma's. Oorspronkelijk werd in beide landen het hecel-kinkhoestvaccin gebruikt voor de vaccinatie van zuigelingen en peuters tot de leeftijd van 2 jaar. Vanwege bijwerkingen zoals collaps, hoge koorts en langdurig huilen, waarbij ouders de kinkhoestvaccinatie achterwege lieten met als gevolg een terugkeer van kink-

hoest in onder meer Japan, het Verenigd Koninkrijk en Zweden, werd een acellulair kinkhoestvaccin ontwikkeld en stelselmatig ingevoerd als primovaccinatie in Westerse landen.<sup>9</sup> In België gebeurde dit in 2001, in Nederland in 2005. Naast vaccinatie van zuigelingen werd ook gestart met de hervaccinatie met het acellulair kinkhoestvaccin van kinderen (2001 voor 4-jarigen in Nederland en 2004 voor 6-jarigen in België). Inspelend op de lokale epidemiologie werd in België nog een boostervaccinatie ingevoerd voor adolescenten (14-15-jarigen) in 2009.<sup>2</sup> Tot slot is er sinds kort ook de aanbeveling voor pertussisvaccinatie van zwangere vrouwen.<sup>10</sup>

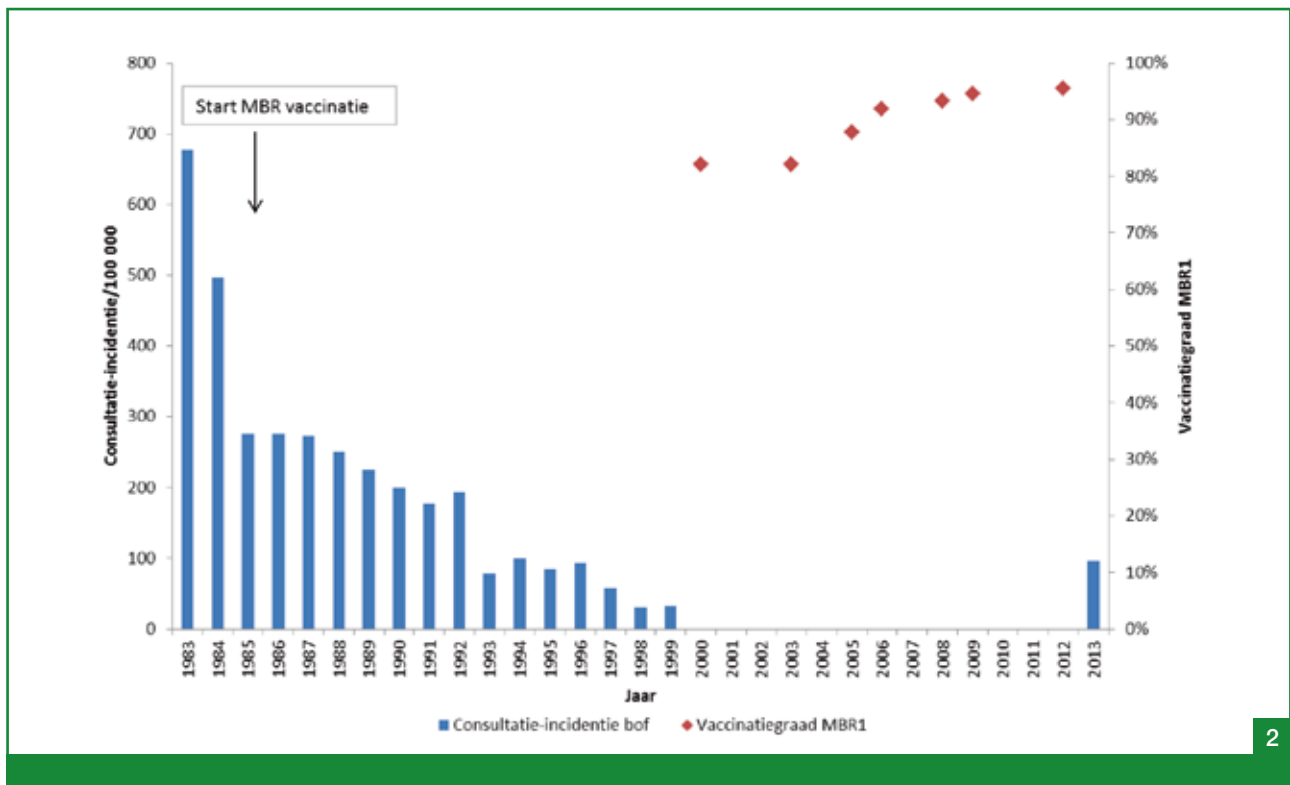
Dit artikel wil een overzicht geven van mogelijke oorzaken van deze toename van zowel bof als kinkhoest, en het belang van diepgaand onderzoek wanneer epidemieën van vaccineerbare infectieziekten terugkeren ondanks een hoge vaccinatiegraad.

## Genetische aanpassing bofvirus en kinkhoestbacterie

Gezien het feit dat onze huidige bof- en kinkhoest vaccins werden ontwikkeld in de jaren 50-60 van de vorige eeuw en dat bofvirussen en kinkhoestbacteriën in de loop van de tijd mogelijk een genetische evolutie hebben ondergaan, is het belangrijk om na te gaan of de vaccins die momenteel worden gebruikt nog adequaat beschermen tegen de huidig circulerende pathogenen. Door antigene variatie kunnen de structuur of de regulerende functies van verschillende antigenen van een pathogeen worden aangepast, waardoor herkenning door en interactie met het immuunsysteem kan worden gewijzigd. Ook up- of down-regulatie van bepaalde genen kunnen invloed hebben op het pathogene vermogen van een microbe.<sup>11</sup>

### Bof

Het bofvirus is een RNA-virus van de familie van de *Paramyxoviridae*. Het RNA codeert voor 9 eiwitten met elk hun eigen functie (zie *Figuur 5*, pagina 149). De genotypering van het bofvirus gebeurt op basis van het 'small hydro-phobic' (SH)-eiwit dat een niet-structureel eiwit is en genetisch het meest variabel. Op basis van het SH-eiwit werden er tot op heden 12 verschillende bofvirussen ontdekt. In recente epidemieën in Westerse landen werd hoofdzakelijk het genotype G ontdekt, terwijl de bof-virussen die gebruikt worden in de levend verzwakte bofvirusvaccins behoren tot het genotype A (Jeryl Lynn) en in minder mate genotype B (Urabe). Antistoffen tegen het SH-eiwit zijn echter nog niet aangetoond in humaan serum. Het is dus onwaarschijnlijk dat antistoffen tegen het SH-eiwit een belangrijke rol



**Figuur 2.** Consultatie-incidentie voor bof en vaccinatiegraad voor de eerste dosis mazelen-bof-rubella (MBR1)-vaccin in België. Tussen 2000 en 2012 was er geen surveillance van bof via de huisartsenpeilpraktijken.

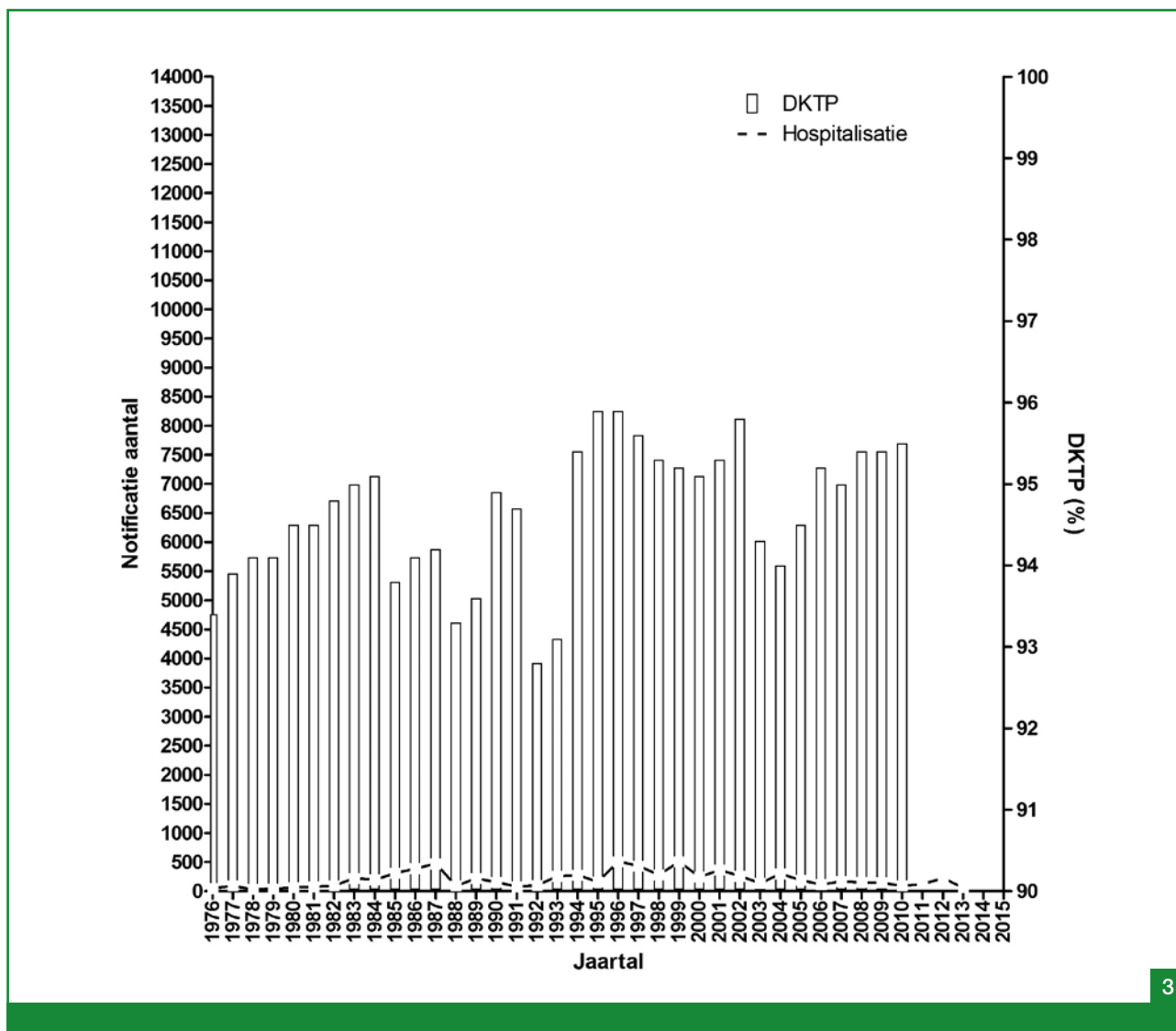
Bron: huisartsenpeilpraktijken en gewogen gemiddelde vaccinatiegraadstudies (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel, België).

spelen in de antistof-gemedieerde virusneutralisatie. De twee belangrijkste eiwitten die zorgen voor de binding van het virus aan de gastheercel en virus-cel- en cel-cel-fusie zijn het fusie (F)-eiwit en het hemagglutinine-neuraminidase (HN)-eiwit. Antistoffen gericht tegen deze laatste eiwitten zijn cruciaal voor het ontwikkelen van bescherming tegen bof. Vooral antistoffen gericht tegen het HN-eiwit zijn essentieel bij het testen van neutraliserende activiteit tegen het bofvirus. Het gen voor het F- en het HN-eiwit vertoont echter veel minder variatie in vergelijking met het SH-gen.<sup>12</sup> Rubin et al toonden aan dat antistoffen die zijn opgewekt met een vaccin dat de Jeryl Lynn-stam bevat, in staat waren om zeven bofvirussen met verschillende HN-genotypen op een adequate manier te neutraliseren. Deze studie toonde op een elegante manier aan dat het bofvirus serologisch monotypisch is en dat de genetische evolutie van het virus tot op heden waarschijnlijk niet heeft geleid tot nieuwe bof-epidemieën.<sup>12,13</sup>

#### Kinkhoest

*Bordetella pertussis* is een kleine, gram-negatieve pleomorfe bacterie. Uit onderzoek blijkt dat in de afgelopen 60 jaren de populatie van *B. pertussis*-bacteriën genetisch

significant veranderd is. Dit resulteert mogelijk in een aanpassing van de informatieoverdracht tussen gastheer en pathogeen en/of de fysiologie van *B. pertussis* over tijd.<sup>14</sup> Vooral het voorkomen van mutaties die de pathogeniciteit van *B. pertussis* kunnen verhogen (bijvoorbeeld het ptxP3-allel dat aanleiding geeft tot hogere productie van pertussistoxine) of mutaties die voorkomen in genen die coderen voor eiwitten waartegen vaccin-antistoffen (bijvoorbeeld pertactine) worden opgebouwd spelen mogelijk een rol in de persistentie en opflakking van kinkhoest.<sup>15</sup> Antigene diversiteit kan zowel de effectiviteit van de antistoffen ondermijnen als een effect hebben op de inductie van het immunologische geheugen. Een verhoging van de productie van pertussistoxine kan het effect van het aangeboren en verworven immuunsysteem onder druk zetten.<sup>11</sup> Indien deze nieuwe stammen zich snel kunnen verspreiden over de wereld zou dit kunnen bijdragen aan een verminderde efficiëntie van kinkhoestvaccins.<sup>14</sup> In Nederland werd aangetoond dat de toename van het aantal kinkhoestgevallen samenloopt met het opkomen van *B. pertussis* die het ptxP3-allel bevat.<sup>11</sup> In tegenstelling tot bof lijkt voor kinkhoest de genetische aanpassing van *B. pertussis* wel een rol te spelen in de huidige epidemiologie.



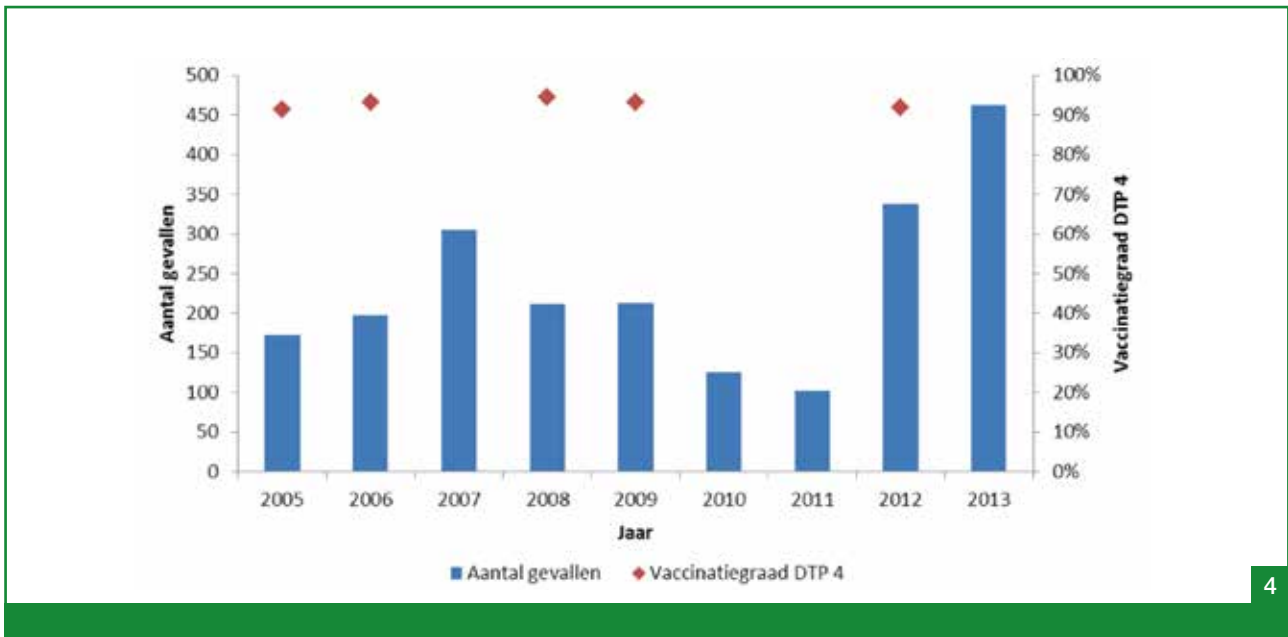
**Figuur 3.** Meldingen van kinkhoest in Nederland en de vaccinatiegraad voor DKTP vierde dosis tussen 1976 en 2014.

## Falen tot vaccinatie

Om de circulatie van virussen binnen een populatie te onderbreken, is een hoge vaccinatiegraad (>90-95%) noodzakelijk, specifiek 92-94% voor mazelen en bof. Dit fenomeen wordt groepsimmunitet genoemd, en maakt dat uitroeiing van bepaalde pathogenen mogelijk is. Belangrijk is dat deze hoge vaccinatiegraad niet eenmalig wordt gehaald, maar jaar na jaar behouden blijft in een populatie. Wordt die hoge vaccinatiegraad in een populatie niet behaald, dan spreekt men over een falen tot vaccinatie omdat men er niet in slaagt om de bevolking binnen deze populatie op een voldoende wijze te bereiken met goed werkende vaccins.<sup>16</sup> Voor Nederland is er een specifiek probleem omdat bepaalde religieuze groepen nog steeds vaccinatie weigeren. Hierdoor is de introductie van verdwenen infectieziekten weer mogelijk. In de huidige epidemieën van bof en kinkhoest lijkt hun bijdrage echter beperkt.

## Bof

Voor de eerste dosis van het BMR-vaccin wordt in beide landen >95% van de zuigelingen bereikt. Wat betreft de tweede dosis (9 jaar in Nederland en 10-13 jaar in België) werd in Nederland en Vlaanderen in de afgelopen jaren een vaccinatiegraad van 92-93% gehaald (zie *Figuur 1* en *2*).<sup>17,18</sup> Om de onderbreking van de circulatie van het bofvirus te behouden, is echter waarschijnlijk een vaccinatiegraad van >95% noodzakelijk voor beide dosissen. Een bewijs van vaccinatie voor een tweede dosis houdt niet in dat de eerste dosis ook gegeven werd op zuigelingenleeftijd. Dit kan vooral een probleem zijn voor de huidige adolescenten. In Vlaanderen bijvoorbeeld, wordt wel een vaccinatiegraad 92-93% gehaald voor de tweede dosis, maar slechts 86% heeft een bewijs voor de beide doses.<sup>18</sup> Dit kan deels te wijten zijn aan het feit dat bij de aanvang van het BMR-vaccinatieprogramma de vaccinatiegraad niet >90% bedroeg, wat



**Figuur 4.** Aantal gevallen van kinkhoest en de vaccinatiegraad voor de vierde dosis difterie-tetanus-kinkhoest (DTP 4)-vaccin in België. Bron: peillaboratoria en gewogen gemiddelde vaccinatiegraadstudies (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel, België).

zijn weerslag heeft op de huidige generatie jongvolwassenen en studenten. Daarnaast is het belang van correcte registratie van vaccinaties in gecentraliseerde databases pas de laatste 5-10 jaren duidelijk geworden. Het is veel moeilijker om bij adolescenten correcte gegevens over vaccinaties uit de kindertijd te verkrijgen, dan wanneer de bevraging kort na de vaccinatie plaatsvindt.<sup>18</sup> Momenteel maakt men zowel in Nederland als België gebruik van elektronische registratiesystemen voor vaccinaties, wat de opvolging van de vaccinatiegraad vergemakkelijkt.<sup>17,18</sup>

#### Kinkhoest

Voor kinkhoest is zowel in Nederland als in België de vaccinatiegraad van alle toegediende dosissen bijzonder hoog (>92%). Dit zou moeten volstaan om de circulatie van kinkhoest te voorkomen (zie *Figuur 3* en *4*).

Ondanks het feit dat voor bof de vaccinatiegraad niet helemaal optimaal is, lijkt een falen tot vaccinatie voor zowel bof als kinkhoest niet aan de basis te liggen van de huidige epidemieën van deze infectieziekten.

#### Vaccinfalen

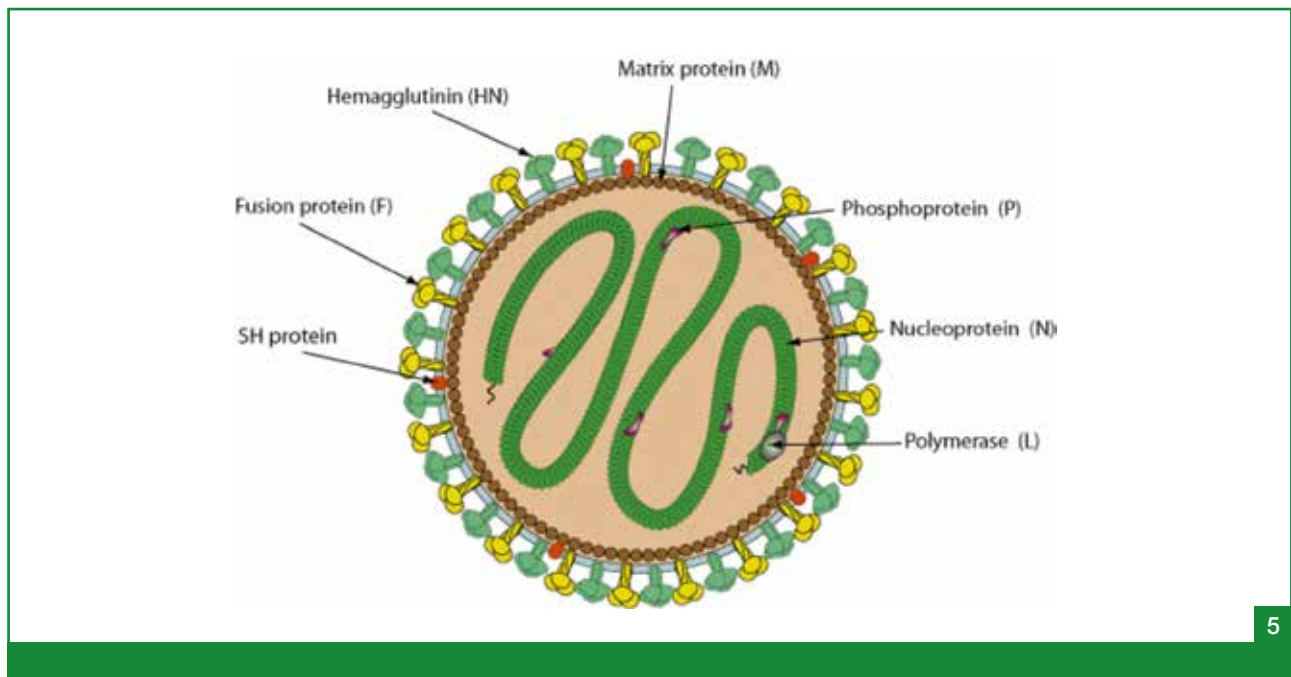
Vaccinfalen komt voor wanneer de ziekte die men wenst te voorkomen toch uitbreekt bij een persoon die het vaccin op een correcte manier kreeg toegediend. Binnen een populatie kan de mate van vaccinfalen worden meten door de effectiviteit en doeltreffendheid van een vaccin te meten.<sup>19</sup> De effectiviteit van een vaccin wordt gemeten in de gecontroleerde omstandigheden van een

gerandomiseerde klinische studie waarbij een vergelijking wordt gemaakt van het voorkomen van de ziekte in een groep gevaccineerde en een groep ongevaccineerde personen. Hierbij wordt de geproportioneerde vermindering in aanvalspercentage (AR) tussen ongevaccineerde en gevaccineerde personen in de studiecohort berekend. Effectiviteit is het 'best case'-scenario van het beschermende effect van een vaccin en wordt bepaald voordat een vaccin wordt gecommmercialiseerd.<sup>19</sup> De effectiviteit wordt in de eerste plaats bepaald door de mate van primair vaccinfalen of de onmogelijkheid om een immuunantwoord op te bouwen na vaccinatie.

Dit is in tegenstelling tot de effectiviteit of doeltreffendheid van een vaccin waar het beschermende effect van een vaccin of de mogelijkheid van een vaccin om ziekte te voorkomen gemeten wordt in een levende gemeenschap.<sup>19</sup> De doeltreffendheid wordt bepaald door verschillende factoren, waaronder de mate van primair en secundair vaccinfalen alsook de vaccinatiegraad die werd behaald binnen een populatie en de structurele problemen die met vaccinatie te maken hebben zoals het behoud van de koude keten. Secundair vaccinfalen ontstaat wanneer, na een initieel goed immuunantwoord, de bescherming door vaccinatie wegebt en personen weer vatbaar worden voor de infectieziekte waartegen werd gevaccineerd.

#### Bof

Het percentage dat geen bescherming opbouwt na een eerste dosis van het BMR-vaccin wordt geschat op



**Figuur 5.** Structuur van het bofvirus.

Referentie: Philippe Le Mercier, *ViralZone*, SIB Swiss Institute of Bioinformatics. Gepubliceerd met toestemming van de uitgever.

gemiddeld 5% voor alle bofcomponenten die momenteel nog gebruikt worden.<sup>20</sup> Na de toediening van een tweede dosis is het immuunantwoord zo goed als 100%. Maar zowel onderzoek als het voorkomen van bof-epidemieën bij personen die tweemaal werden gevaccineerd, hebben aangetoond dat antistoffen wegebben na verloop van tijd en dat het risico om bof door te maken toeneemt naarmate men langer geleden werd gevaccineerd.<sup>21,22</sup> Dit fenomeen doet zich voor met alle bofvaccins die wereldwijd worden gebruikt. Dientengevolge wordt men in veel landen, waar bofvaccins sinds de jaren 80 van de vorige eeuw worden gebruikt, geconfronteerd met grote epidemieën van bof. Typisch komen deze epidemieën voor bij jongvolwassenen, veelal studenten, in tegenstelling tot de epidemieën uit het prevaccinatietijdperk die vooral bij kinderen op de lagere school (4-10 jaar) voorkwamen.<sup>20</sup> Bovendien is het steeds duidelijker dat bof voorkomt ondanks een goed toegepast twee-dosisbeleid. Studies over cellulaire immuniteit tonen aan dat na bofvaccinatie de cellulaire immuniteit dikwijls langer aanwezig is dan de antistoffen.<sup>21,23</sup> Tot slot zijn er beperkte aanwijzingen dat met het wegebben van de antistoffen de B-geheugencellen ook verdwijnen en de langetermijnbescherming op deze wijze niet kan worden gegarandeerd.<sup>24</sup> Al deze studies wijzen erop dat bofvaccins minder immunogeen lijken te zijn dan initieel gedacht. Dit wil zeggen dat het primaire immuunantwoord wel in staat is om bof te elimineren, maar dat de bescherming minder lang aanhoudt dan oorspronkelijk gedacht.

## Kinkhoest

De eerste kinkhoestvaccins die werden gebruikt waren gedode, hele-cel-vaccins ('whole cell', wP). De immunogeniciteit en effectiviteit van deze wP-vaccins varieerden, zoals werd aangetoond in een studie waarin 13 verschillende acellulaire en wP-kinkhoestvaccins werden vergeleken.<sup>25</sup> Onder invloed van bijwerkingen zoals hoge koorts en aanhoudend huilen werd in veel landen het wP-vaccin vervangen door een acellulair kinkhoestvaccin (aP) dat minder bijwerkingen gaf. De initiële studies die antistoftiters controleerden na vaccinatie gaven aan dat deze vaccins immunogeen waren, maar dat antistoftiters ook konden variëren van vaccin tot vaccin.<sup>25,26</sup> In vergelijking met aP-vaccins geven wP-vaccins en natuurlijke infectie vooral een immuunantwoord waarbij de cellulaire immuniteit op de voorgrond treedt, terwijl aP-vaccins een gemengd Th1/Th2 immunologisch antwoord geven.<sup>25,27,28</sup> Hoewel er rond kinkhoest nog bijzonder veel onduidelijkheid heerst over de aard van immuunantwoorden na wP en aP, lijken verschillende studies er toch op te wijzen dat de bescherming tegen kinkhoest na toediening van aP-vaccins minder lang duurt dan oorspronkelijk gedacht. Dit is een aanwijzing voor 'waning immunity' die meer uitgesproken lijkt in vergelijking met de goed werkende wP-vaccins.<sup>26</sup> Zowel voor bof als voor kinkhoest lijken de huidige vaccins minder immunogeen dan de eerste studies uitwezen. Een van de grote moeilijkheden bij de evaluatie van zowel bof als kinkhoest is het gebrek aan correlaat

Tabel 1. Nationaal vaccinatieprogramma in Nederland en België.

| Nederland |                  |                  |                  |               |                  |          |          |           |          |
|-----------|------------------|------------------|------------------|---------------|------------------|----------|----------|-----------|----------|
|           | 6-9 wk           | 3 m              | 4 m              | 11 m          | 12 m             | 4 jr     | 9 jr     | 12 jr     |          |
| Prik 1    | DKTaP-Hib-HBV    | DKTaP-Hib-HBV    | DKTaP-Hib-HBV    | DKTaP-Hib-HBV | BMR              | DKTP     | DTP      | HPV1      |          |
| Prik 2    | PCV10            |                  | PCV10            | PCV10         | MenC             |          | BMR      | HPV2      |          |
| België    |                  |                  |                  |               |                  |          |          |           |          |
|           | 8 wk             | 12 wk            | 16 wk            | 12 m          | 15 m             | 5-7 jr   | 10-13 jr | 10-13 jr* | 14-16 jr |
| Prik 1    | DTaP-IPV-Hib-HBV | DTaP-IPV-Hib-HBV | DTaP-IPV-Hib-HBV | MBR           | DTaP-IPV-Hib-HBV | DTaP-IPV | MBR      | HPV1      | DTaP     |
| Prik 2    | PCV13            |                  | PCV13            | PCV13         | MenC             |          |          | HPV2      |          |
| Oraal     | Rota             | Rota             | (Rota)           |               |                  |          |          |           |          |

*DKTP-Hib-HBV=difterie-(acellulair) kinkhoest-tetanus-polio-Haemophilus influenza type b-hepatitis B, DKTP=difterie-(acellulair) kinkhoest-tetanus-polio, DTP=difterie-tetanus-polio, PCV10=10-valent geconjugeerd pneumokokken, BMR (in België MBR)= bof-mazelen-rubella, MenC=geconjugeerd meningokokken serogroep C, HPV=humane papillomavirus (alleen meisjes), DTaP-IPV-Hib-HBV= difterie-tetanus-acellulair pertussis-polio-Haemophilus influenza type b-hepatitis B, DTaP-IPV=difterie-tetanus-acellulair pertussis-polio, DtaP=difterie-tetanus-acellulair pertussis, PCV13=13-valent geconjugeerd pneumokokken, Rota=rotavirus, \*=HPV wordt op een ander moment dan BMR2 gegeven.*

voor bescherming tegen deze ziekten. Welke parameters, die kunnen worden gemeten, kunnen worden gerelateerd aan bescherming? Zijn antistoffen voldoende als maat voor bescherming? En indien dit zo is, welke antistoffen moeten worden gemeten? Er is een groot verschil tussen algemene antistoffen en neutraliserende antistoffen die worden opgewekt. Met een ELISA-test worden alle antistoffen die ontwikkeld worden na vaccinatie gemeten, maar ELISA-titers kunnen een overschatting geven van bescherming. Neutraliserende antistoffen zijn een betere maat voor bescherming, maar dit kan alleen door de arbeidsintensieve plaque-reducerende neutraliserende test (PRN) bepaald worden. Het is niet haalbaar om de PRN in routine uit te voeren. En wat met langetermijnbescherming? Volstaat het meten van antistoffen ook, of moet hier worden gekeken naar meer dieper liggende immunologische mechanismen zoals centrale geheugen-cellen?<sup>29</sup> Zowel voor bof als voor kinkhoest is de ontwikkeling van antistoffen essentieel in de bescherming tegen ziekte en infectie. Maar welke antigenen zijn hiervoor essentieel? Welke rol speelt het cellulair immuunsysteem hierin? Zeker voor kinkhoest lijkt er een belangrijke rol weggelegd voor het Th1-systeem.<sup>30</sup> Bijkomend onderzoek naar de immunologische mechanismen die een rol spelen naast de antistofontwikkeling zullen hopelijk inzicht kunnen geven bij de ontwikkeling van mogelijk nieuwe meer immunogene vaccins tegen bof en kinkhoest.

## Conclusie

Na meer dan 30 jaar systematisch gebruik van vaccins en vaccinaties komen de onvolmaaktheden en barsten in het systeem naar voren. De huidige toename van bof en kinkhoest zijn waarschijnlijk te wijten aan verschillende factoren. Maar de langdurige immunogeniciteit van beide vaccins, met vooral aandacht voor de dieper liggende immunologische mechanismen zoals het immunologische geheugen, spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in het ontstaan van de huidige epidemieën. Ondanks de imperfecties van deze vaccins spelen zowel het bof- als het kinkhoestvaccin een belangrijke rol bij het voorkomen van zowel ziekte als complicaties na blootstelling aan het bofvirus of de kinkhoestbacterie. Daarom blijven uitgebreide vaccinatiecampagnes met beide vaccins wel aangewezen.

## Dankwoord

Hartelijk dank aan de heer F. Mooi en mevrouw N. van der Maas van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Nederland) en mevrouw M. Sabbe, mevrouw V. van Casteren en de heer T. Braeye van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (België) voor het aanleveren van de gegevens over bof- en pertussis-epidemiologie en -vaccinatie.

## Referenties

1. Burgmeijer R, et al. Bof (parotitis epidemica). In Handboek Vaccinaties. 2e editie

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Blijf de huidige vaccins gebruiken zoals aanbevolen tot nieuwere en betere vaccins zijn ontwikkeld.**
- 2. De huidige hoge vaccinatiegraad zou consequent behouden moeten blijven om verdere epidemieën te voorkomen.**
- 3. Het is belangrijk om gedegen epidemie-onderzoek uit te voeren in geval van toename van de incidentie van vaccineerbare infectieziekten om mogelijke oorzaken te onderzoeken.**

- Burgmijer R, Hoppenbrouwers K, Van Gompel F, Van Gorcum, Assen. 2013;3-12.
- Burgmeijer R, et al. Kinkhoest (pertussis). In Handboek Vaccinaties. 2e editie Eds Burgmijer R, Hoppenbrouwers K, Van Gompel F, Van Gorcum, Assen. 2013;246-68.
  - Van den Hof S, et al. Evaluatie van het Rijks-vaccinatieprogramma: immuniteit van de Nederlandse bevolking tegen bof, mazelen en rode hond. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:273-7.
  - Sane J, et al. Epidemic of mumps among vaccinated persons, The Netherlands, 2009-2012. Emerg Infect Dis 2014;20:643-8.
  - Braeye T, et al. Mumps increase in Flanders, Belgium, 2012-2013: results from temporary mandatory notification and a cohort study among university students. Vaccine 2014;32:4393-8.
  - Van der Maas NA, et al. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? Vaccine 2013;31:4541-7.
  - Pierard D. Bordetella Pertussis. Report reference laboratory Scientific Institute of Public Health, 2014. [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_lab/bordetella\\_pertussis/Rapporten/Bordetella%20pertussis%202013.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/bordetella_pertussis/Rapporten/Bordetella%20pertussis%202013.pdf)
  - Mahieu L, et al. Epidemiology of pertussis in children of Flanders Belgium: can healthcare professionals be involved in the infection? Acta Clin Belg 2014;69:104-10.
  - Edwards KM, et al. Pertussis vaccine. In Vaccines 6th edition. Eds Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Saunders: Philadelphia; 2013.
  - Laenen J, et al. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. Manuscript submitted to vaccine 2015.
  - Mooi FR, et al. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin. Epidemiol Infect 2014;142:685-94.
  - Rubin SA, et al. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. J Virol 2012;86:615-20.
  - Rubin SA, et al. Antibody induced by immunization with the Jeryl Lynn mumps vaccine strain effectively neutralizes a heterologous wild-type virus associated with a large outbreak. JID 2008;198:508-15.
  - Bart MJ, et al. Global population structure and evolution of Bordetella pertussis and their relationship with vaccination. MBio 2014; 5:e01074-14.
  - Barkoff AM, et al. Appearance of Bordetella pertussis strains not expressing the vaccine antigen pertactin in Finland. Clin Vaccine Immunol 2012;19:1703-4.
  - Fine PEM, et al. Community Immunity. In Vaccines 6th edition. Eds Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Saunders: Philadelphia; 2013.
  - Van Lier EA, et al. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland Verslagjaar 2014 RIVM rapport 150202003/2014. <http://www.rivm.nl/dsresource?objeclid=rivmp:254024&type=org&disposition=inline> Online toegang op 24-dec-2014.
  - Van Damme P, et al. Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012. Rapport online beschikbaar op <http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad/> toegang op 24-dec-2014.
  - Weinberger GA, et al. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness and the translational research roadmap. JID 2010;201:1607-10.
  - Rubin SA, et al. Mumps virus. In: The biology of Paramyxoviruses. Ed S Samal. Caister Academic Press. July 2011, pp5-36.
  - Jokinen S, et al. Cellular immunity to mumps virus in young adults 21 years after measles-mumps-rubella vaccination. J Infect Dis 2007;196:881-7.
  - Vandermeulen C, et al. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? Vaccine 2004; 22:2713-6.
  - Vandermeulen C, et al. Evaluation of Cellular Immunity to Mumps in Immunized Individuals with and without Circulating Antibodies up to 16 Years after Last Vaccination. J Infect Dis 2009;199:1457-60.
  - Vandermeulen C, et al. Detection of mumps virus-specific memory B cells by transfer of peripheral blood mononuclear cells into immune deficient mice. Immunology 2010;131:33-9.
  - Edwards KM, et al. Immune responses to pertussis vaccines and disease. JID 2014;209(suppl1):S10-5.
  - WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Online toegang op 26-dec-2014: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf)
  - Cassone A, et al. Cell-mediated and antibody responses to Bordetella pertussis antigens in children vaccinated with acellular or whole-cell pertussis vaccine. The Progetto Pertosse-CMI Working Group. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:283-9.
  - Ross PJ, et al. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to Bordetella pertussis: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. PLoS Pathogens 2013;9:e1003264.
  - Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010;17:1055-65.
  - Plotkin SA. Complex correlates of protection after vaccination. CID 2013; 56:1458-65.