

# Kinkhoest

## Whooping cough

**Auteurs** I.H.M. van Loo, B.M.W. Diederens en M.F. Peeters

**Trefwoorden** *Bordetella pertussis*, kinkhoest, vaccinatie

**Key words** *Bordetella pertussis*, vaccination, whooping cough

### Samenvatting

In de jaren '50 van de vorige eeuw werd gestart met het vaccineren tegen kinkhoest met hecelvaccins. Vóór de introductie van het vaccin was kinkhoest een veelvoorkomende infectie op de kindereleeftijd. De vaccins bleken zeer effectief. Vanwege de bijwerkingen zijn er echter acellulaire vaccins ontwikkeld.

In Nederland is de incidentie van kinkhoest sinds 1996 weer toegenomen, ondanks het feit dat in Nederland ongeveer 95% van de kinderen wordt gevaccineerd. Dit heeft geleid tot een aanpassing van het vaccinatiebeleid. Dit artikel beoogt een overzicht te geven van de pathogenese, epidemiologie, kliniek, diagnose en therapie van kinkhoest in relatie tot het vaccinatiebeleid in Nederland.

(*Ned Tijdschr Infect* 2006;1:72-78)

### Summary

In the early 1950s the first whole cell vaccines against whooping cough were introduced. Before the introduction of vaccination, whooping cough was a common contagious disease of childhood. The vaccines were proven very effective. However, due to the adverse reactions on the whole cell vaccines, acellular vaccines were developed.

Since 1996 the incidence of pertussis increased in the Netherlands, despite the fact that vaccine coverage was 95%. Since then changes in vaccine policy were introduced. The aim of this article is to give an overview about the pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and therapy of pertussis in relation to the vaccine policy in The Netherlands.

### Inleiding

Kinkhoest of pertussis is een respiratoire infectie, die veroorzaakt wordt door het Gram-negatieve staafje *Bordetella pertussis* en, minder frequent, door *Bordetella parapertussis*. De bacterie bevindt zich op de slijmvliezen van de luchtwegen en groeit alleen op het oppervlak van trilhaarepitheel. Buiten het lichaam gaat de bacterie snel ten gronde. De bacterie wordt verspreid via het aanhoesten van besmette druppels (druppelinfectie). Het ziektebeeld is al sinds de veertiende eeuw bekend; in China werd kinkhoest ook wel de 100-dagenhoest genoemd. Het werd echter pas voor het eerst duidelijk beschreven in 1640 door Baillou.<sup>1</sup> Kenmerkend is de weken tot maanden durende, voor kinderen zeer uitputtende, hoest. Pertussis betekent heftige hoest en werd zo voor het eerst genoemd door Sydenham in 1679. In 1906 werd de strikt humane

pathogeen geïsoleerd door Bordet en Gengou op het gelijknamige medium en *Haemophilus pertussis* genoemd.<sup>2</sup> In 1933 werd aan de postulaten van Koch voldaan; de McDonalds infecteerden hun eigen kinderen met een gekweekte stam, waarna de kinderen kinkhoest ontwikkelden.

### Pathogenese

*B. pertussis* kent vele virulentiefactoren. Van veel van deze factoren is nog onduidelijk welke rol zij spelen in de pathogenese van kinkhoest. Er is een tweedeling te maken in aanhechtingsfactoren en toxines. Met behulp van de aanhechtingsfactoren hecht *B. pertussis* aan het trilhaarepitheel in de luchtwegen, veroorzaakt daar een lokale infectie en is niet-invasief. Een aantal belangrijke aanhechtingsfactoren van *B. pertussis* zijn filamenteus hemagglutinine, pertactine, tracheaal

kolonisatiefactor en fimbriae.<sup>3,4</sup> De eerste drie aanhechtingfactoren zijn betrokken bij de hechting aan epitheelcellen en hechten eveneens aan macrofagen. Opname door macrofagen speelt mogelijk een rol bij de (intracellulaire) overleving van *B. pertussis* en kan een mogelijk dragerschap van *B. pertussis* bewerkstelligen. Fimbriae spelen waarschijnlijk een rol bij een langdurige aanhechting en bij het versterken van de binding van filamenteus hemagglutinine. Lipopolysacchariden (LPS's) hebben pyrogene, mutagene en toxische eigenschappen, onder andere omdat ze de productie van interleukine 1 (IL1) induceren en macrofagen kunnen activeren en aanzetten tot aanmaak van tumornecrosefactor (TNF). LPS's hebben dezelfde effecten in cellulaire vaccins, waardoor deze meer bijwerkingen hebben dan acellulaire vaccins. Toxines zijn verantwoordelijk voor het ziektebeeld dat zich na aanhechting van de bacterie ontwikkelt. De belangrijkste toxines van *B. pertussis* zijn tracheaal cytotoxine, adenylaacyclase-hemolysine en pertussistoxine (PTX). Tracheaal cytotoxine veroorzaakt schade aan de mitochondriën en de celmembraan van het trilhaar-epitheel. Dit leidt tot celschade en ciliostasis, met als gevolg dat de mucus niet goed verwijderd kan worden. Adenylaacyclase-hemolysine bindt aan polymorfonucleaire granulocyten via een glycoproteïne van de celmembraan. Deze binding verstoort het proces van chemotaxis en de productie van radicalen. Hierdoor wordt uiteindelijk de fagocytose van *B. pertussis* geremd. PTX komt alleen tot expressie in *B. pertussis* en niet in *B. parapertussis*, hetgeen gedeeltelijk verklaart waarom het ziektebeeld veroorzaakt door *B. pertussis* vaak heftiger verloopt. PTX remt de intracellulaire signaaltransductie door G-proteïnen, wat tot een breed scala aan afwijkingen leidt. PTX werd voorheen ook wel 'lymfocytosis promoting factor' genoemd, omdat het lymfocytose induceert. Verder neemt de insulineproductie toe onder invloed van PTX. PTX versterkt de aanhechting aan geciliede epitheelcellen en macrofagen. Het remt chemotaxis, oxidatieve reacties en de secretie van lysosomale enzymen door neutrofiële granulocyten en macrofagen, waardoor *B. pertussis* het immuunsysteem onderdrukt.

### Epidemiologie

In de eerste helft van de twintigste eeuw was kinkhoest één van de meest voorkomende kinderziektes. Bijna ieder kind werd geïnfecteerd met *B. pertussis*. In de jaren '50 van de vorige eeuw was de mortaliteit van kinkhoest 1,8/100.000.<sup>1</sup> Vanaf 1952 werd in Nederland met een helecelvaccin gevaccineerd.

Massale vaccinatie bleek erg effectief. De mortaliteit in Nederland daalde van 145 sterfgevallen in 1950 tot 6 in de periode 1964-1995.<sup>5</sup>

Vanaf 1976 bestaat er voor kinkhoest een aangifteplicht. Aanvankelijk bestond de casusdefinitie alleen uit klinische symptomen. In de loop van de jaren zijn er aanpassingen geweest in de casusdefinitie. Vanaf 1988 werd de laboratoriumbevestiging door kweek en/of tweepuntsserologie in de casusdefinitie opgenomen en vanaf 1997 ook eenpuntsserologie en PCR.

Begin jaren '90 van de vorige eeuw was de incidentie van kinkhoest ongeveer 2,3/100.000.<sup>6</sup> Ondanks een hoge vaccinatiegraad neemt de incidentie van kinkhoest in Nederland toe sinds 1996. In 1996 was er een epidemie met een incidentie van 27,1/100.000 (meer dan 4.000 meldingen) wat een vijfvoudige toename was ten opzichte van de drie voorafgaande jaren.<sup>7</sup> Sindsdien blijft de incidentie hoog en zijn er epidemieën geregistreerd in 1999, 2001 en 2004.<sup>8</sup> Sinds 1996 zijn er negen kinderen overleden aan kinkhoest in Nederland.

Er zijn een aantal mogelijke verklaringen voor deze plotselinge toename. Oorzaken zoals verandering in de diagnostiek (introductie van de PCR) of surveillance zijn niet verantwoordelijk voor de epidemie in 1996. Er kan sprake zijn van een afnemende immuniteit na vaccinatie. Het is opvallend dat het percentage gevaccineerde kinderen onder de patiënten is toegenomen van ongeveer 55% in 1989 naar 85% in 1996, wat duidt op een afnemend immunogeen vermogen van het vaccin.<sup>7</sup> Publiciteit heeft de afgelopen jaren waarschijnlijk geleid tot toegenomen alertheid en daardoor meer aangiften (in 2001 was de incidentie 50,2/100.000 met 8.030 meldingen). Ernstige kinkhoest komt nog steeds het meest voor bij zuigelingen, die nog niet of gedeeltelijk gevaccineerd zijn. Er is echter wel een relatieve toename te zien bij kinderen in de leeftijd van één tot negen jaar. Om de incidentie bij deze groep kinderen te verlagen, is er in 2001 een boostervaccinatie met een acellulair kinkhoestvaccin op vierjarige leeftijd ingevoerd. Inmiddels is gebleken dat de incidentie bij kinderen die de afgelopen drie jaar zijn gevaccineerd, sterk is afgenomen.<sup>8</sup>

Kinkhoest is niet alleen een kinderziekte, maar kan ook ernstig verlopen bij volwassenen. Dit wordt geïllustreerd door het overlijden van vier niet-gevaccineerde bejaarden tijdens een kinkhoestuitbraak in een bejaardenhuis.<sup>9</sup> In het postvaccinatietijdperk zijn volwassenen waarschijnlijk de belangrijkste bron van kinkhoest in het gezin. Een schatting van de

werkelijke incidentie van kinkhoest illustreert een grote onderrapportage, vooral bij volwassenen. De schatting van de incidentie van kinkhoest is 6,6% in de groep van 3- tot 79-jarigen ten opzichte van 0,01% aangiften, waarbij de piek ligt bij de leeftijd van 20-24 jaar met 10,8%.

Moleculair biologische studies tonen aan dat verschillen in de *B. pertussis*-stammen die voor het vaccin gebruikt worden en die nu circuleren in de populatie ook een rol spelen in de veranderde epidemiologie van kinkhoest. Deze vaccinescapemutanten worden in meer dan 90% van de isolaten gevonden.<sup>10,11</sup> De vaccintypstammen worden vaker gevonden bij (nog) niet-gevaccineerde zuigelingen. Er treedt minder goede bescherming op tegen escapemutanten in een muizenmodel.<sup>12</sup>

### Kliniek

Kinkhoest heeft een incubatieperiode van zeven tot tien dagen (maximaal 21 dagen).<sup>3,4</sup> In de klassieke vorm van de ziekte zijn drie fasen te onderscheiden: de catarrale fase, de paroxysmale fase en de reconvalescentiefase. De catarrale fase wordt gekenmerkt door atypische symptomen van een bovensteluchtweginfectie zoals neusverkoudheid, algehele malaise en een droge hoest. Deze fase is klinisch niet te onderscheiden van een banale bovensteluchtweginfectie en duurt ongeveer zeven tot veertien dagen. In de daaropvolgende paroxysmale fase treden de heftige hoestbuien op, met name 's nachts, die gepaard gaan met het opgeven van taai slijm. In typische gevallen volgt op de reeksen expiratoire hoeststoten een gierende inhalatie: het kinken. De hoestbuien kunnen leiden tot braken en uitputting, vooral bij zuigelingen die tijdens de hoestbuien hypoxisch kunnen worden. Door intrapulmonale drukverhoging tijdens het hoesten kunnen bloedingen in de neus, conjunctivae en sclera ontstaan. Tijdens de reconvalescentiefase, die weken tot maanden kan duren, nemen de verschijnselen geleidelijk af en gaan de typische hoestbuien over in een prikkelhoest.

Het ontbreken van beschermende, passief verworven immuniteit bij kinderen van gevaccineerde moeders heeft tot gevolg dat de jonge zuigeling zeer vatbaar is voor een infectie met *B. pertussis*. De immuniteit bij de moeder ontbreekt, omdat deze na de vaccinatie of een doorgemaakte infectie slechts tijdelijk is. Het ziektebeloop is bij zuigelingen vaak atypisch en variabel: voedingsproblemen, overgeven, 'stikbuien' of ademstilstand kunnen op de voorgrond staan, terwijl de zo karakteristieke hoestbuien vaak ontbre-

ken. De kans op ernstige complicaties is het grootst bij zuigelingen die jonger zijn dan twee maanden. Bronchopneumonie is de meest voorkomende complicatie en kan het resultaat zijn van aspiratie tijdens het kinken of de verstoorde mucociliaire klaring bij patiënten met pertussis. Apneu en bradycardie kunnen ontstaan door prikkeling van de nervus vagus vóór een hoestaanval of ten gevolge van obstructie door mucus secret of laryngospasme. Convulsies en encefalopathie komen bij respectievelijk 3 en 1,2% van de zuigelingen voor en zijn waarschijnlijk het gevolg van cerebrale hypoxie.

Bij gevaccineerde kinderen en volwassenen kunnen atypische gevallen van kinkhoest voorkomen met klachten als hoesten, heesheid, keelpijn en malaise, die vaak niet door artsen als kinkhoest worden herkend. Asymptomatische gevallen en patiënten met klachten van een minder ernstige luchtweginfectie komen veel voor in de directe omgeving van patiënten.<sup>3</sup> Vooral bij volwassenen kan een hardnekkige hoest de enige klacht zijn. Tot 32% van de volwassenen met een hoest die langer dan zes dagen aanhoudt, heeft kinkhoest. Van de volwassenen met kinkhoest, hoest meer dan 80% langer dan drie weken, en ongeveer 30% hoest nog steeds na 90 dagen.<sup>13</sup>

### Diagnose

De klinische diagnose kinkhoest wordt gesteld op basis van het min of meer karakteristieke klinische beeld, waarnaast vaak een leukocytose en een absolute lymfocytose optreden. De klinische diagnose kinkhoest kan worden bevestigd door isolatie van de verwekker op een voedingsbodem volgens Bordet en Gengou. Tegenwoordig wordt ook wel een selectieve charcoal-agar gebruikt, het zogenoemde Regan-Lowemedium, dat langer houdbaar is. Voor de kweek kan men een neusspoelsel afnemen of met een flexibele dacron neustampon een nasofaryngeale uitstrijk afnemen. Andere monsters (neus, keel, sputum) zijn minder bruikbaar. De nasale uitstrijk kan direct uitgestreken worden op een plaat of vervoerd worden in een transportmedium. Het transportmedium van eerste keus is het zogenoemde gemodificeerde Regan-Lowemedium. Een Stuartmedium of Amies agarmedium met charcoal kan ook worden gebruikt, maar lijkt een minder hoge opbrengst te hebben. Hoewel de specificiteit 100% is, is de gevoeligheid van deze methode afhankelijk van het tijdstip van monsterafname. De grootste kans van slagen op het isoleren heeft men in de catarrale fase en in het begin van de paroxysmale fase. De gevoeligheid varieert van 15 tot

73% in studies en is onder andere ook afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de verschillen in transport naar het laboratorium en de gebruikte kweekmethode.<sup>13</sup> Ongeveer vier weken na het begin van de ziekte is de kweek vrijwel altijd negatief, behalve bij kinderen jonger dan één jaar bij wie de bacterie zich langer kan handhaven, omdat de mucosale immuniteit nog niet ontwikkeld is. Een kweek van nasofaryngeaal materiaal wordt helaas weinig meer toegepast, maar is wel van belang in het kader van surveillance van circulerende stammen.

Nucleïnezuuramplificatie met behulp van de PCR wordt in steeds meer laboratoria gebruikt voor het stellen van de diagnose kinkhoest. Verschillende PCR-protocollen zijn ontwikkeld met verschillende aangrijpingspunten op het bacteriële genoom zoals insertiesequenties IS481 en IS1001, de PTX-promoterregio, het porinegen en het adenylaacyclasegen.<sup>14,15</sup> Het grote voordeel van de PCR is de veel grotere gevoeligheid ten opzichte van de kweek, omdat zowel levende als dode bacteriën kunnen worden aangetoond.<sup>15</sup> In een grote prospectieve studie werden vier maal meer patiënten gediagnosticeerd met een PCR dan met kweek.<sup>16</sup> Ook voor de PCR geldt, dat de gevoeligheid groter is naarmate het materiaal in een vroeger stadium van de ziekte wordt afgenomen.

Na een infectie met *B. pertussis* worden antistoffen gevormd tegen de verschillende antigenen van de bacterie. De antistofrespons wordt beïnvloed door de leeftijd, vaccinatiestatus, een reeds eerder doorgemaakte infectie en het tijdsverloop sinds de eerste ziektedag. In de meeste gevallen vindt geen gepaard, maar een eenmalig serologisch onderzoek plaats waarbij het bepalen van IgG-antistoffen gericht tegen PTX de beste voorspellende waarde heeft.<sup>17</sup> Diverse commerciële tests (onder andere van Clindia, Virotech en Eurodiagnostics) en in-huis-testen (RIVM) zijn thans beschikbaar. Indien na het bepalen van een eerste serummonster kinkhoest niet uit te sluiten is, wordt aangeraden een tweede serummonster af te nemen. Omdat het tijdstip van op gang komen van de antistofproductie afhankelijk is van de leeftijd, geven de meeste laboratoria op de uitslag van de eerste titerbepaling aan op welke datum een eventueel tweede monster dient te worden afgenomen (kinderen jonger dan 1 jaar: 4-6 weken, 1-4 jaar: 2-4 weken en ouder dan 4 jaar: 1-2 weken na de eerste ziektedag). Ook bij personen die recentelijk (korter dan één jaar geleden) gevaccineerd zijn met een acellulair kinkhoestvaccin is tweepuntserologie noodzakelijk om met een titerstijging een recente infectie aan te tonen. Het hecelvaccin geeft nauwelijks een IgG-respons tegen PTX,

in tegenstelling tot acellulaire vaccins.

De keuze voor PCR, kweek of serologie is mede afhankelijk van de ziekteduur. Bij een ziekteduur van minder dan drie weken is *B. pertussis* vaak nog aanwezig in de nasofarynx en heeft de PCR in combinatie met kweek de voorkeur. Indien de PCR en kweek negatief blijken te zijn, kan daarna alsnog serologie worden ingezet. Als het hoesten langer dan drie weken aanhoudt, heeft serologie de voorkeur, behalve bij kinderen die jonger zijn dan één jaar; bij hen is PCR en kweek zinvol ongeacht de ziekteduur.

### Therapie en profylaxe

Kinkhoest is een typisch voorbeeld van een oppervlakkige infectie waarbij met name de bacteriële toxines de ziekte bepalen. Het is daarom ook niet verwonderlijk dat de reactie op een antibiotische behandeling slecht is, tenzij men binnen ongeveer drie weken na het verschijnen van de symptomen start met de behandeling. Na deze periode wordt verondersteld dat de bacterie niet meer in de nasofarynx aanwezig is en dat de symptomen door de nog aanwezige toxines (die een lange halfwaardetijd hebben) worden veroorzaakt. Klassiek wordt voor het macrolide erytromycine gekozen, maar de nieuwere macroliden claritromycine en azitromycine lijken goede alternatieven te zijn. In het verleden werd erytromycine voor een periode van 14 dagen gegeven in een dosis van 50 mg/kg (maximaal 4 dd 500 mg). Uit onderzoek blijkt echter dat een behandeling met erytromycine gedurende een week even effectief is.<sup>18</sup> Een claritromycinebehandeling gedurende een week en azitromycinebehandeling gedurende vijf dagen geven ook goede resultaten.<sup>4</sup> Hoewel het effect van erytromycine op de symptomen niet groot is, versnelt de behandeling wel de klaring van de bacterie uit de luchtwegen en vermindert de verspreiding van de ziekte. Therapie wordt gegeven aan risicopatiënten (neonaten, patiënten met cardiopulmonale klachten en zwangere vrouwen >34 weken) en aan patiënten die in contact komen met deze risicogroepen.

Profylaxe wordt gegeven aan deze risicogroepen wanneer zij contact hebben (gehad) met een kinkhoestpatiënt.<sup>19</sup> Indien een kinkhoestpatiënt deel uitmaakt van een gezin met onvolledig of niet-gevaccineerde kinderen die jonger zijn dan één jaar of kinderen die op het punt staan om geboren te worden (zwangerschap >34 weken) is chemoprofylaxe voor alle gezinsleden geïndiceerd.<sup>19</sup> Zwangere vrouwen en neonaten krijgen

vooral nog altijd erythromycine. Een profylactische behandeling duurt even lang als de therapeutische behandeling. Er wordt overigens geadviseerd om neonaten vanaf één maand na de geboorte te vaccineren indien er een kinkhoestgeval in het gezin is en de vaccinatiestatus van andere gezinsleden op peil te brengen; dit om herintroductie van kinkhoest in het gezin te voorkomen.

### Vaccinatie

Begin jaren '50 van de vorige eeuw zijn de eerste kinkhoestvaccins ontwikkeld. Het Nederlandse helecelvaccin bestond uit twee verschillende *B. pertussis*-stammen. Dit vaccin was erg effectief. De immuniteit na vaccinatie, maar ook na een doorgemaakte infectie, is echter niet levenslang. Na de infectie neemt de immuniteit na vier tot twintig jaar af en na vaccinatie na vier tot twaalf jaar.

Helecelvaccins hebben echter ook bijwerkingen.<sup>20</sup> Geringe bijwerkingen als koorts, roodheid en zwelling op de injectieplaats ontstaan bij 20-50% van de gevaccineerde personen. Bij circa 10% van de kinderen treedt algemeen ziek zijn op. Ernstigere bijwerkingen zoals stuipen, collaps en langdurig huilen treden op bij 1/1.000-2.000 kinderen. Het is nu duidelijk dat er geen bewijs is dat helecelvaccins neurologische bijwerkingen hebben, zoals een verband met epilepsie. (Re-)vaccinatie met cellulaire vaccins na de leeftijd van vier tot zes jaar wordt afgeraden vanwege de bijwerkingen.

De negatieve publiciteit over de bijwerkingen van helecelvaccins heeft de ontwikkeling van acellulaire vaccins in gang gezet. Deze vaccins zijn samengesteld uit gezuiverde en gedetoxificeerde *B. pertussis*-antigenen. De antigenen die voor acellulaire vaccins gebruikt worden, zijn PTX, filamenteus hemagglutinine, pertactine en fimbriae in verschillende combinaties in verschillende vaccins. De bijwerkingen van deze vaccins zijn duidelijk minder; geringe lokale reacties komen voor bij 5% van de gevaccineerde personen. De effectiviteit van deze vaccins varieert van 58-97%, afhankelijk van het vaccin dat gebruikt is en de casuscriteria die aangehouden worden.<sup>21</sup> Vaccins die uit drie of meer componenten bestaan, hebben een betere vaccineffectiviteit (meer dan 80%) dan vaccins met minder componenten.

Het is bekend dat de antistofrespons op het helecelvaccin gering is voor de antigenen die gebruikt worden in de acellulaire vaccins. Dit zijn dezelfde antigenen waarin antigene variatie is aangetoond. De immunrespons tegen acellulaire vaccins induceert hoge an-

tistoftiters tegen de componenten die in het vaccin aanwezig zijn. Door de hoge antistoftiters zijn deze vaccins naar verwachting in staat om ook antigenen met antigene variatie te neutraliseren. De gedeeltelijke bescherming die bij cellulaire vaccins ontstaat tegen *B. parapertussis* is afwezig bij acellulaire vaccins, omdat acellulaire vaccins alleen tegen een beperkt aantal antigenen een immuunrespons opwekken. Acellulaire vaccins wekken een T-celrespons op die anders van aard is dan die bij helecelvaccins. De effecten hiervan zijn echter nog onvoldoende bekend.

In Nederland is tot en met 2004 het helecelvaccin gebruikt, waarmee vanaf 1952 gevaccineerd werd. Om de morbiditeit bij zuigelingen te reduceren is het vaccinatieschema in 1999 aangepast van 3, 4, 5 en 12 maanden naar 2, 3, 4 en 11 maanden. Verder is in 2001 een boostervaccinatie met een acellulair kinkhoestvaccin bestaande uit drie componenten geïntroduceerd bij vierjarigen om de incidentie van kinkhoest te reduceren bij oudere kinderen.

De gezondheidsraad heeft in 1997, 2000 en 2004 adviezen uitgebracht over het vaccinatiebeleid in Nederland.<sup>22-24</sup> Als uitgangspunt wordt genomen dat de oorzaak van de toename van kinkhoest is gelegen in enerzijds de suboptimale werking van het Nederlandse vaccin en anderzijds het ontstaan van escape-mutanten. In de adviezen van de gezondheidsraad wordt gepleit voor de invoering van een acellulair kinkhoestvaccin voor zuigelingen, omdat de voordelen van deze vaccins opwegen tegen de nadelen.

Vanaf januari 2005 is in Nederland, als één na laatste land in Europa, het helecelvaccin vervangen door een acellulair vaccin bestaande uit drie componenten bij kinderen jonger dan één jaar. De verwachting is dat het vaccin zes tot acht jaar effectief is, waardoor op termijn de leeftijd waarop de boostervaccinatie gegeven wordt, kan verschuiven van vier jaar naar latere leeftijd. Hierdoor kan de circulatie van kinkhoest in gezinnen beperkt worden.

Verder zijn ook volwassenen een bron van kinkhoest voor zuigelingen. Boostervaccinatie van deze groep is ook mogelijk geworden met de ontwikkeling van acellulaire vaccins. De effectiviteit van een driecomponentenvaccin bij volwassenen was 92% in een studie die uitgevoerd is in het Verenigd Koninkrijk.<sup>25</sup> Tot slot is er wellicht een mogelijkheid om aanstaande moeders te vaccineren met de huidige acellulaire vaccins, zodat door transplacentaire antistofoverdracht pasgeborenen beschermd worden tegen kinkhoest in de eerste maanden. Verder onderzoek moet uitwijzen of boostervaccinatie van aanstaande moeders zinvol is en hoe dit toegepast kan worden.



## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk ook aan kinkhoest bij adolescenten en volwassenen; kinkhoest is geen kinderziekte. Met name bij volwassenen kan een hardnekkige hoest de enige klacht zijn.
2. Binnen een jaar na vaccinatie met een acellulair vaccin is een infectie serologisch alleen aan te tonen door een titerstijging en niet door eenpunts-serologie.

## Conclusie

In de afgelopen jaren heeft kinkhoest in de belangstelling gestaan vanwege een toename van het aantal aan-  
giften sinds 1996, met epidemieën in 1996, 1999, 2001  
en 2004. Deze toename kan gedeeltelijk verklaard  
worden door een afnemend immunogeen vermogen  
van het Nederlandse vaccin en door het ontstaan van  
vaccinescapemutanten. Dit heeft onder andere geleid  
tot het invoeren van een acellulair kinkhoestvaccin  
in Nederland. Het effect van een switch van het hele-  
celvaccin naar het acellulaire vaccin bij zuigelingen op  
de prevalentie van kinkhoest op jonge leeftijd (tussen  
0-3 jaar) is nog onvoldoende bekend, maar het aantal  
bijwerkingen is in ieder geval verminderd. Vaccinatie  
van vierjarigen met het acellulaire vaccin lijkt jonge  
kinderen tegen kinkhoest te beschermen. Oudere kin-  
deren en (jong)volwassenen zijn (en worden) door vac-  
cinatie waarschijnlijk het belangrijkste reservoir van *B.*  
*pertussis*. Kinkhoest zal door vaccinatie van kinderen  
op de leeftijd van vier jaar met effectievere vaccins niet  
verdwijnen. Door de komst van de acellulaire vaccins  
wordt de serologische diagnostiek wel bemoeilijkt.  
Binnen een jaar na vaccinatie is een infectie serologisch  
alleen aan te tonen door een titerstijging en niet door  
eenpunts-serologie. Men dient ook bij adolescenten  
en volwassenen aan kinkhoest te denken; kinkhoest  
is geen kinderziekte. Vooral bij volwassenen kan een  
hardnekkige hoest de enige klacht zijn. Vaccinatie van  
patiënten met cardiopulmonale problemen, bejaarden,  
zwangere vrouwen en medewerkers van afdelingen  
Neonatologie dient te worden overwogen.

## Referenties

1. Cohen HH. Development of pertussis vaccine production and control in the National Institute of Public Health in The Netherlands during the years 1950-1962. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1963;29:183-201.
2. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1906;20:731-41.
3. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* species. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-82.
4. Hewlett EL. *Bordetella* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practices of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 2701-8.
5. Van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MA, De Melker HE, Geubbels EL, Suijkerbuijk AW, Talsma E, et al, editors. *The effects of vaccination, the incidence of the target diseases*. Bilthoven: RIVM; 1998. Rapport 213676008.
6. De Melker HE, Schellekens JF, Boshuis HG, Conyn-van Spaendonck MA, editors. *Kinkhoest surveillance 1989-1993: de mogelijke rol van serodiagnostiek*. Bilthoven: RIVM; 1994. Rapport 128507001.
7. De Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA, Rümke HC, Van Wijngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JF. *Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunisation with whole cell vaccine*. *Emerg Infect Dis* 1997;3:175-8.
8. De Greeff SC, Schellekens JF, Mooi FR, De Melker HE. *Effect van vaccinatie tegen kinkhoest op de incidentie van kinkhoest in Nederland, 1996-2003*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;49:937-43.
9. Mertens PL, Stals FS, Schellekens JF, Houben AW, Huisman J. *An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in The Netherlands*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:242-7.
10. Mooi FR, Van Oirschot H, Heuvelman K, Van der Heide HG, Gaastra W, Willems RJ. *Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors p.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution*. *Infect Immun* 1998;66:670-5.
11. Van Loo IH, Heuvelman KJ, King AJ, Mooi FR. *Multilocus sequence typing of *Bordetella pertussis* based on surface protein genes*. *J Clin Microbiol* 2002;40:1994-2001.
12. King AJ, Berbers G, Van Oirschot HF, Hoogerhout P, Knipping K, Mooi FR. *Role of the polymorphic region 1 of the *Bordetella pertussis* protein pertactin in immunity*. *Microbiology* 2001;147:2885-95.
13. Hewlett EL, Edwards KM. *Pertussis-not just for kids*. *N Engl J Med* 2005; 352:1215-22.

14. Templeton KE, Scheltinga SA, Van der Zee A, Diederens BM, Van Krujssens AM, Goossens H, et al. Evaluation of real-time PCR for detection of and discrimination between *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, and *Bordetella holmesii* for clinical diagnosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:4121-6.
15. Van der Zee A, Agterberg C, Peeters M, Mooi F, Schellekens J. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis* 1996;174:89-96.
16. Schlapfer G, Cherry JD, Heininger U, Überall M, Schmitt-Grohé S, Laussucq S, et al. Polymerase chain reaction identification of *Bordetella pertussis* infections in vaccinees and family members in a pertussis vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:209-14.
17. De Melker HE, Versteegh FG, Conyn-van Spaendonck MA, Elvers LH, Berbers GA, Van der Zee A, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 2000;38:800-6.
18. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Miller B,

Eastwood BJ. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. *Pediatrics* 1997;100:65-71.

19. Landelijke coördinatiestructuur infectieziektebestrijding. Protocol A37: kinkhoest, herziene versie 2005. Te raadplegen op: <http://www.infectieziekten.info>.
20. Rümke HC, Visser HK. [Childhood vaccinations anno 2004. II. The real and presumed site effects of vaccination]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:364-71.
21. Schmitt HJ. Acellular pertussis vaccines: the final count-down. *Eur J Pediatr* 1996;155:74-6.
22. Kinkhoest: een beoordeling. Den Haag: gezondheidsraad; 1997. Publicatienummer 1997/16.
23. Kinkhoest: een beoordeling (2). Den Haag: gezondheidsraad; 2000. Publicatienummer 2000/14.
24. Vaccinatie tegen kinkhoest. Den Haag: gezondheidsraad; 2004. Publicatienummer 2004/04.
25. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.

Ontvangen 20 december 2005, geaccepteerd 20 februari 2006.

## Correspondentieadres

Mw. dr. I.H.M. van Loo, assistent-geneeskundige  
Drs. B.M.W. Diederens, assistent-geneeskundige  
Dr. M.F. Peeters, arts-microbioloog

St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg  
Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid/Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie  
Postbus 747  
5000 AS Tilburg  
Tel.: 013 539 13 13  
E-mailadres: [I.v.Loo@elisabeth.nl](mailto:I.v.Loo@elisabeth.nl)

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

## LOGISCHE START VAN HAART

### MEER OVER KIVEXA® / Verkorte productinformatie

**Samenstelling:** Kivexa® filmomhulde tabletten bevatten 600 mg abacavir (als sulfaat) en 300 mg lamivudine. **Indicatie:** Behandeling van met HIV-geïnfecteerde volwassenen. **Dosering: Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:** éénmaal daags één tablet. Voor doseringen bij speciale patiëntengroepen wordt verwezen naar de volledige productinformatie. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor abacavir of lamivudine of voor één van de hulpstoffen. Ernstige leverinsufficiëntie. **Waarschuwingen:** **Overgevoeligheidsreacties** ten aanzien van abacavir kunnen optreden. Meestal maken koorts en huiduitslag deel uit van het syndroom. Andere tekenen en symptomen kunnen o.a. zijn: respiratoire symptomen zoals dyspnoe, pijnlijke keel of hoesten, gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree of pijn in de buik, lethargie, of malaise en symptomen met betrekking tot de skeletspieren zoals myalgie, zelden myolyse en arthralgie. Patiënten waarbij een overgevoeligheidsreactie wordt vastgesteld **MOETEN de behandeling met Kivexa onmiddellijk staken**. Behandeling met Kivexa, of enig ander abacavir bevattend geneesmiddel, **MAG NOOIT opnieuw worden gestart** bij patiënten die zijn gestopt met de behandeling ten gevolge van een overgevoeligheidsreactie. Tevens zijn in zeldzame gevallen overgevoeligheidsreacties gemeld in patiënten die de therapie hervat hebben en die **geen voorafgaande symptomen** van een overgevoeligheidsreactie hadden. **Melkzuuracidose** meestal in combinatie met ernstige hepatomegalie en hepatische steatosis is gemeld. Hematologische parameters dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Therapie staken in geval van diagnose pancreatitis, symptomatische hyperlactaemie en metabole/lactaatacidose, progressieve hepatomegalie of van snel stijgende aminotransferasewaarden. Oppassen bij patiënten met risicofactoren voor leverziekte (vrouwen met overgewicht, hepatitis, hepatomegalie). Antiretrovirale combinatietherapie bij HIV patiënten wordt geassocieerd met herverdeling van het lichaamsvet (lipodystrofie). De gevolgen op lange termijn van deze herverdeling zijn momenteel onbekend. Patiënten blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een HIV infectie. Bij HIV-patiënten met ernstige immunodeficiëntie kan na starten van antiretrovirale combinatietherapie zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. **Interacties:** Lamivudine niet gebruiken in combinatie met zalcitabine, gelijktijdige toediening van hoge doseringen co-trimoxazol vermijden en niet gelijktijdig intraveneus toedienen met ganciclovir of foscarnet. Krachtige enzyminductoren verlagen licht de plasmaconcentratie abacavir, alcoholgebruik heeft geen klinisch significant effect. **Zwangerschap:** Kivexa wordt niet aanbevolen voor gebruik door zwangere vrouwen. Het veilig gebruik van Kivexa tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Nooit borstvoeding geven. **Bijwerkingen:** Gevallen van lactaatacidose, zijn gemeld bij gebruik van nucleoside-analogen. Vaak gemeld: overgevoeligheid, anorexia, hoofdpijn, slapeloosheid, hoesten, neussymptomen, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn of krampen, huiduitslag, alopecia, arthralgie, spieraandoeningen, koorts, lethargie, vermoeidheid, malaise. Soms: neutropenie en anemie, trombocytopenie en voorbijgaande verhoging van serum leverenzymen (AST, ALT). Zelden en zeer zelden: myalgie, pancreatitis, rhabdomyolysis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, perifere neuropathie (of paresthesie) **Verpakking:** Kivexa filmomhulde tabletten®, verpakking à 30 stuks. **Aflevering en vergoeding:** U.R. Kivexa wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie G-standaard.

Voor medische vragen over dit product belt u met de afdeling Medische informatie tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde IB1-tekst (7 november 2005).

GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Tel. (030) 693 81 00.  
VPI december 2005 Advertentie 041005 / bijsluiters 130106

With you for the long run

