



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Kinkhoestsurveillance in 2013 en 2014

RIVM Briefrapport 2014-0165
N. van der Maas et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Kinkhoestsurveillance in 2013 en 2014

RIVM Briefrapport 2014-0165
N. van der Maas et al.

Colofon

© RIVM 2014

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Nicoline van der Maas (Auteur), RIVM
Hester de Melker (Auteur), RIVM
Kees Heuvelman (Auteur), RIVM
Marjolein van Gent (Auteur), RIVM
Frits R. Mooi (Auteur), RIVM

Contact:

Nicoline van der Maas
Epidemiologie en Surveillance, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM
Nicoline.van.der.Maas@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van het project "Moleculaire Epidemiologie en Surveillance van Kinkhoest".

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Door aanpassingen in het Rijksvaccinatieprogramma is kinkhoest onder gevaccineerde kinderen in de afgelopen 15 jaar gedaald. Onder baby's die nog niet zijn gevaccineerd blijft het aantal zieken hoog, vooral als er veel extra adolescenten en volwassenen ziek zijn. Bij tieners en volwassenen neemt het aantal kinkhoestinfecties al jaren toe. Aangezien ouders een belangrijke besmettingsbron zijn voor hun baby's, vormt dit een (toenemende) bedreiging voor baby's. De stijging van het aantal kinkhoestgevallen komt doordat de weerstand die wordt opgewekt door de vaccinatie wegebt. Daarnaast is de bacterie resistenter geworden tegen vaccinatie. Dit blijkt uit de RIVM-monitoring van kinkhoest in Nederland tussen 1989 en 2014.

Sinds 1952 worden kinderen tegen kinkhoest gevaccineerd. De gemiddelde deelname aan de vaccinatie (vaccinatiegraad) was de afgelopen decennia hoog (ruim 96-97 procent). Desondanks neemt kinkhoest onder de algemene bevolking sinds 1996 toe. Daarbij wordt om de 2 tot 4 jaren een extra stijging (epidemie) van het aantal gevallen in Nederland waargenomen, vooral bij adolescenten en volwassenen. Kinkhoest kan vooral bij niet- of onvolledig gevaccineerde baby's zeer ernstig verlopen, en is in sommige gevallen zelfs dodelijk. Om hen beter te beschermen zijn drie veranderingen doorgevoerd in de kinkhoestvaccinatie.

Eerder vaccineren, een extra inenting en een ander vaccin

Sinds 1999 worden baby's een maand eerder gevaccineerd; de eerste inenting is vervroegd naar twee maanden. Kinderen van 4 jaar krijgen een extra vaccinatie. Het cellulaire kinkhoestvaccin (dat hele, gedode, bacteriën bevat) is vervangen door een a-celulair vaccin (dat gezuiverde stukjes van de bacterie bevat). Het nieuwe is effectiever en heeft een kleinere kans op bijwerkingen.

Vaccinatie van zwangeren

De toename van het aantal kinkhoestinfecties bij tieners en volwassenen komt onder andere doordat de kinkhoestbacterie meer circuleert. Aangezien ouders een belangrijke bron zijn in de overdracht van kinkhoest naar baby's, kan een hoger aantal infecties bij hen meer ernstige infecties bij on(volledig) gevaccineerde baby's veroorzaken. In Engeland is aangetoond dat de vaccinatie van moeders in het laatste trimester van de zwangerschap, zuigelingen goed beschermt. De opgebouwde immuniteit van de moeder wordt namelijk overgedragen op het ongeboren kind. Ook kan de gevaccineerde moeder de ziekte dan niet overdragen naar haar kind.

Betere kinkhoestvaccins

Uit RIVM-onderzoek blijkt dat de kinkhoestbacterie is veranderd in de loop der jaren en resistenter geworden tegen vaccinatie. Deskundigen zijn het er dan ook over eens dat kinkhoestvaccins verbeterd moeten worden.

Het RIVM monitort de gegevens over kinkhoest om zo de effectiviteit van de vaccinatie in de gaten te houden en de overheid te adviseren over verbeteringen. Uiteindelijke doel van de monitoring is ernstige ziekte onder baby's te voorkomen en het aantal zieken onder de gehele bevolking te verminderen. In Nederland buigt de Gezondheidsraad zich op dit moment over de kinkhoestvaccinatie.

Abstract

Changes in the Dutch National Immunisation Programme regarding pertussis have led to a decrease in pertussis among fully vaccinated infants and children during the last 15 years. Among infants, too young to be (fully) vaccinated, disease occurs frequently, especially in years of high pertussis circulation. In adolescents and adults, pertussis is increasing. Because parents are an important source of transmission for their infants, this is a growing threat to babies. The increase of pertussis is caused by waning immunity after vaccination and changes in the bacterium, i.e. the bacterium has become more resistant to vaccination. This emerged from RIVM-surveillance data on pertussis in the Netherlands from 1989-2014.

Pertussis vaccination is introduced in the Netherlands in 1952. Vaccination coverage is long-established high (96-97%). Despite this high coverage pertussis increased in the general population since 1996. Every 2-4 years, an extra epidemic is observed with high number of cases in adolescents and adults. Pertussis can run a severe course, sometimes with death as result, especially in infants too young, to be (fully) vaccinated. To better protect these young, vulnerable infants, three changes in the immunisation programme were implemented.

Earlier start of vaccination, extra booster and a change of vaccine.

Since 1999 infants receive their first vaccination at two instead of three months of age. Four-year-old children receive an extra booster dose. Furthermore, a vaccine with acellular pertussis components replaces the whole cell infant pertussis vaccine. Acellular vaccines have higher vaccine effectiveness and a better safety profile.

Vaccinating pregnant women.

The increase of pertussis in adolescents and adults is caused by increased circulation of the pertussis bacterium. Because parents are an important source of transmission to their infants, a high pertussis burden in adults can cause more pertussis in infants who are too young to be (fully) vaccinated. English data have shown that pertussis vaccination during the last trimester of pregnancy protects newborns. Maternal immunity is transferred to the infant. Furthermore, the mother cannot transmit disease to her child because she is protected herself.

Improved pertussis vaccines.

Dutch pertussis surveillance data shows the pertussis bacterium has changed over time and has become more resistant to vaccination. Experts stress that there is need for improved pertussis vaccines.

RIVM monitors pertussis data to assess vaccine effectiveness and to give input to debate on possible improvements of the vaccination programme. The main goal is to better protect very young, vulnerable infants and decrease pertussis burden in the general population. In the Netherlands, the Health Council currently discusses pertussis.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave – 7

Conclusies – 9

Achtergrond – 10

1 Methoden – 11

2 Incidentie – 13

3 Leeftijdsspecifieke incidentie van wettelijke meldingen en ziekenhuisopnamen – 15

4 Vaccineffectiviteit – 17

5 Kiemsurveillance – 19

6 Discussie – 21

7 Dankwoord – 23

8 Figuren en tabellen – 25

9 Referenties – 31

Conclusies

Recente aanpassingen in het vaccinatieprogramma ten aanzien van kinkhoest – zoals de invoering van de voorschoolse boostervaccinatie in november 2001 en de overgang op een acellulair vaccin voor zuigelingen in januari 2005 – hebben ertoe geleid dat de incidentie van kinkhoest bij kinderen is afgenomen.

De ziektelast blijft echter hoog bij zuigelingen te jong voor vaccinatie, vooral in jaren met een hoge infectiedruk. De fluctuatie in ziekenhuisopnames binnen deze groep ondersteunt de kwetsbaarheid van jonge zuigelingen.

De interpretatie van de ziekenhuisgegevens wordt echter bemoeilijkt door een verminderde dekkingsgraad van deelnemende ziekenhuizen.

Bij tieners en volwassenen is het aantal infecties de laatste jaren toegenomen. Uit het combineren van klinische-, pathogeen- en immuunsurveillance gegevens, blijkt dat de toename van kinkhoest in Nederland niet enkel kan worden toegeschreven aan toegenomen aandacht en/of verbeterde diagnostiek, maar dat de circulatie van de verwekker is toegenomen. Aangezien ouders een belangrijke rol spelen in de transmissie van kinkhoest naar zuigelingen, kan de toename van het aantal infecties bij volwassenen leiden tot meer ernstige infecties bij on(volledig)gevaccineerde zuigelingen. Dit was ook duidelijk zichtbaar tijdens de verheffingen in 2011-2012 en 2014. Vaccinatie van moeders in het laatste trimester van de zwangerschap vermindert de kans op transmissie van de infectie naar zuigelingen, zoals duidelijk is aangetoond in Engeland, waar deze maatregel tijdelijk is geïmplementeerd, nadat ook daar in 2012 een grote uitbraak van kinkhoest zichtbaar werd met veel ziekte- en sterfgevallen onder de jonge, ongevacineerde zuigelingen. Engelse gegevens laten een vaccineffectiviteit zien van 91%-93%.

Een opvallende ontwikkeling sinds 2010 is de opkomst van stammen die één van de vaccincomponenten, pertactine (Prn), niet meer produceren. Het is zeer waarschijnlijk dat deze mutatie de vaccineffectiviteit vermindert, een aanname die door recent onderzoek wordt bevestigd. In Nederland is de prevalentie van Prn-deficiënte stammen toegenomen van 4% in 2010 tot 9% in 2014.

Op basis van trends in landen waar acellulaire vaccins langer worden gebruikt dan in Nederland, verwachten we een verdere toename van Prn-deficiënte stammen en daarmee een afname van de vaccineffectiviteit. De waarneming dat Prn-deficiënte stammen onder sommige omstandigheden in de muis de productie van filamenteus hemagglutinine (FHA) kunnen verminderen baart ook zorgen. Als dit verschijnsel zich ook in de mens voordoet, dan berust de bescherming tegen Prn-deficiënte stammen voornamelijk op één acellulaire component, Ptx.

Achtergrond

In onderstaand briefrapport worden de gegevens uit de surveillance van kinkhoest gerapporteerd over de periode 1989-2014. Gegevens over ziekenhuisopnamen en sterfte zijn beschikbaar tot en met respectievelijk 2013 en 2012. De rapportage is geschreven in het kader van project V/230441: Moleculaire Epidemiologie en Surveillance van Kinkhoest (projectleider Prof. dr. F. R. Mooi). In brede zin is het doel van dit project het bewaken van de effectiviteit van vaccinatie tegen kinkhoest en adviseren over mogelijke verbeteringen. In dit kader vinden klinische en kiemsurveillance plaats. Uiteindelijk doel van het project is, om optimale vaccinatiestrategieën te ontwikkelen ter vermindering van de ziektelast in de gehele populatie en in het bijzonder om ernstige ziekte onder zuigelingen te voorkomen.

Sinds 1952 is vaccinatie tegen kinkhoest opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. De vaccinatiegraad voor de primaire serie (waarna bescherming optreedt) was de afgelopen decennia ruim 96%-97% [1]. Ondanks deze hoge vaccinatiegraad werd er in 1996 een epidemie van kinkhoest - met name onder gevaccineerden - waargenomen [2]. In de daarop volgende jaren is de incidentie van kinkhoest hoger gebleven dan in de jaren vóór 1996. Als gevolg van de hoge incidentie zijn er op het gebied van kinkhoestvaccinatie de afgelopen jaren drie veranderingen doorgevoerd.

1. Om de immuniteit in de meest kwetsbare groep van nul-jarigen eerder op te bouwen, is vanaf januari 1999 het vaccinatieschema vervroegd van 3, 4, 5 en 11 maanden naar 2, 3, 4 en 11 maanden.
2. Sinds november 2001 wordt aan kinderen op vierjarige leeftijd een boostervaccinatie met acellulair kinkhoestvaccin aangeboden. Kinderen geboren in 1998 vormden het eerste cohort dat voor deze vaccinatie in aanmerking kwam. Het percentage van de kleuters dat volledig is geïmmuniseerd (met 5 doses) bedraagt jaarlijks ca. 92% [1].
3. Vanwege de verwachte hogere effectiviteit en lagere kans op bijwerkingen van acellulaire kinkhoestvaccins met drie of meer pertussis antigenen, is in januari 2005, voor de primaire serie, het DwKTP-Hib-combinatievaccin met een cellulaire kinkhoestcomponent vervangen door een DaKTP-Hib-combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent.

Voor specificatie van de gebruikte vaccins, inclusief de antigene samenstelling wordt verwezen naar het rapport over de ontwikkelingen van het RVP, dat jaarlijks verschijnt [3].

Met de klinische en kiemsurveillance wordt door het CIB het effect van bovengenoemde wijzigingen in het RVP op het vóórkomen van kinkhoest en op de samenstelling van de pathogeenpopulatie geëvalueerd. Daarnaast wordt onderzocht of er een causale relatie is tussen veranderingen in de epidemiologie van kinkhoest en verschuivingen in de bacteriepopulatie. Dit briefrapport geeft de belangrijkste resultaten weer van de klinische en kiemsurveillance.

1 Methoden

Data verkregen uit de klinische surveillance (wettelijke meldingen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), sterftcijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) en gegevens over ziekenhuisopnamen wegens kinkhoest verkregen van Prismant en Dutch Hospital Data) zijn geanalyseerd en worden gepresenteerd. De ziekenhuisopnamen en sterftegegevens worden gepresenteerd voor respectievelijk de periode 1989-2013 en 1989-2012. De wettelijke meldingen worden gepresenteerd tot 1 oktober 2014. De dekkinggraad van opnamedata was ongeveer 99% tot medio 2005. Daarna daalde de dekkinggraad tot rond de 90% als gevolg van veranderingen in de financiering.

Op basis van de wettelijke meldingen is voor één- tot driejarigen de jaarlijkse vaccineffectiviteit geschat met de screenings-methode, volgens de formule: $VE = 1 - \frac{PCV}{(1-PCV) * (1-PPV)} / PPV$. PCV staat voor het aantal gevaccineerde patiënten (proportion of cases vaccinated) en PPV voor de vaccinatiëgraad in de bevolking (proportion of population vaccinated) [4]. Onvolledig gevaccineerde patiënten werden buiten beschouwing gelaten. Als vaccinatiëgraad na de vierde vaccinatië (op 11 maanden) werd 96% aangenomen [1]. De vaccineffectiviteit van de booster DaKTP op 4-jarige leeftijd is geschat op dezelfde manier, als hierboven beschreven. Als vaccinatiëgraad bij deze leeftijdsgroep is uitgegaan van 92% [1].

De hierboven genoemde surveillance data worden vergeleken met veranderingen in de Bordetella pertussis populatie. De kiemsurveillance richt zich met name op variatie in de genen voor de vijf B. pertussis eiwitten die gebruikt worden in het acellulaire vaccin, pertussis toxine (Ptx) pertactine (Prn), filamenteus hemagglutinine (FHA), serotype twee fimbriae (Fim2) en serotype drie fimbriae (Fim3). Daarnaast worden variatie in de promotor voor Ptx (ptxP) onderzocht, de productie van Ptx, Prn en FHA semi kwantitatief gemeten en het fimbria serotype bepaald.

2 Incidentie

Bij kinkhoest treden om de twee à drie jaar epidemische verheffingen op. De afgelopen jaren vonden deze plaats in 1996, 1999, 2001, 2004, 2007-2009, 2011-2012 en 2014 (tabel 1 en 2, figuur 4). In het najaar van 2011 was er sprake van een lichte stijging ten opzichte van 2010. Deze stijging zette zich door in 2012, met het hoogste aantal meldingen in juni-juli 2012. Hierdoor is de verheffing in 2011-2012 de grootste en meest langdurige sinds de toename van kinkhoest in 1996. Vervolgens was de incidentie in 2013 erg laag. Dit was te verwachten na de grote en langdurige verheffing in 2011-2012. In 2014 werd opnieuw een bovengemiddelde toename in de incidentie zichtbaar. Dit is onverwacht snel na de uitbraak van 2011-2012.

Ook in het aantal ziekenhuisopnamen zijn verheffingen waar te nemen in epidemische jaren. Vanaf 2000 is er een dalende trend zichtbaar voor het aantal ziekenhuisopnamen in zowel de epidemische als de tussenliggende jaren (tabel 1). De opname data over 2012 laten echter een duidelijke stijging zien, die overeenkomt met de toename in de wettelijke meldingen. Het historisch laag aantal opnames in 2013 is in overeenstemming met de zeer lage incidentie, die in dat jaar is gemeten. Bij de interpretatie van de opnamedata moet wel rekening worden gehouden met de lagere dekkingsgraad van deelnemende ziekenhuizen sinds 2005. Dit kan mogelijk (een deel van) de daling verklaren.

Het aantal sterfgevallen in 2011 bedroeg 2, waarvan één ook in de doodsoorzaken statistieken van het CBS is terug te vinden. Het eerste sterfgeval was een jonge, ongevaccineerde zuigeling, het tweede sterfgeval een 85-jarige man. In 2012 betrof het aantal sterfgevallen drie, waarvan twee gemeld via CBS: twee jonge, ongevaccineerde zuigelingen en één 87-jarige vrouw. CBS-sterftcijfers over 2013 zijn nog niet beschikbaar, via de wettelijke meldingen is er in 2013 één, 2 weken oude, overleden zuigeling gemeld.

3 Leeftijdsspecifieke incidentie van wettelijke meldingen en ziekenhuisopnamen

Figuur 1 geeft de leeftijdsspecifieke incidentie van de wettelijke meldingen wegens kinkhoest weer, voor 2001 – het jaar waarin geen effect van de boostervaccinatie wordt verwacht – en de jaren 2004 (voor invoering van het acellulaire kinkhoest vaccin op zuigelingen leeftijd in 2005) en de vier meest recente jaren 2011-2014. Voor 2014 worden de incidenties over de eerste 3 kwartalen gepresenteerd. In 2001 is de incidentie het hoogst voor de vier- tot vijfjarigen, maar in 2004 – het eerste epidemische jaar na invoering van de boostervaccinatie voor vierjarigen – is de incidentie in deze groep sterk gedaald en is de incidentie het hoogst bij de achtjarigen. Dit wordt ook zichtbaar in de incidenties van 2011-2014: vanaf de leeftijd van zeven tot tien jaar is er een toename in de incidentie, het meest opvallend tijdens de verheffing van 2011-2012, maar ook duidelijk zichtbaar in 2014.

De jaren 2011-2014 laten zien dat de invoering van het acellulair kinkhoestvaccin voor zuigelingen in 2005 een positief effect heeft gehad op de kinkhoestincidentie van kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar oud, ook tijdens de verheffingen in 2012 en 2014 (figuur 1). Wel is het opvallend dat de incidentie van kinderen tussen 6 maanden en 6 jaar in 2014 iets hoger is dan in 2012, terwijl de totale infectiedruk in 2014 lager is dan in 2012. De hoge incidentie van zuigelingen ≤ 2 maanden tijdens deze twee verheffingen laat ook zien dat deze groep kwetsbaar blijft voor het oplopen van kinkhoest. Het is zeer waarschijnlijk dat zij besmet worden door adolescenten en volwassenen, bij wie een stijgende trend in de incidentie zichtbaar is (figuur 2 en tabel 2). 2013, het jaar na de langdurige, grote verheffing, laat een zeer lage incidentie zien onder alle leeftijdsgroepen, wel met dezelfde leeftijdsspecifieke trends als de andere jaren na invoering van het acellulaire vaccin voor zuigelingen.

Tabel 2 geeft de jaarlijkse incidentie van wettelijke meldingen per leeftijdsgroep sinds het begin van de epidemie van kinkhoest in 1996 weer. De nul-jarigen zijn opgesplitst naar leeftijd in maanden (0-5 en 6-11 maanden). Tot en met 1998 werd jaarlijks de hoogste leeftijdsspecifieke incidentie waargenomen bij kinderen < 5 maanden. Van 1999-2004 werd de hoogste incidentie jaarlijks gerapporteerd voor 5-9 jarigen. In 2005 waren de incidenties in beide leeftijdsgroepen ongeveer gelijk, maar vanaf 2006 is de incidentie van de 0-5 maanden oude zuigelingen weer hoger dan de incidentie bij 5-9 jarigen. Sinds de invoering van de boostervaccinatie in 2001 vertoont de incidentie in de leeftijdsgroep 5-9 jarigen een dalende trend. Bij kinderen van 6-11 maanden en in de groep 1-4 jarigen is de incidentie sinds de overgang op het acellulaire vaccin in 2005 relatief laag vergeleken met voorgaande jaren. Dit duidt op betere bescherming door het acellulaire vaccin t.o.v. het hele cel vaccin. Opvallend is dat de incidentie bij adolescenten, (jong)volwassenen en 60-plussers een stijgende trend vertoont, ook al zijn er schommelingen zichtbaar, die waarschijnlijk afhankelijk zijn van de jaarlijkse variatie in infectiedruk van kinkhoest (figuur 2 en tabel 2). De laagste incidenties (1,9 per 100.000) onder 60-plussers traden op in 1997 en 1998, terwijl de hoogste incidenties optraden in 2012 (49,2 per 100.000) en 2014 (32,6 per 100.000).

De leeftijdsspecifieke incidentie van ziekenhuisopnamen is nog altijd het hoogste bij niet of onvolledig gevaccineerde zuigelingen kinderen van 0-2 en 3-5 maanden (figuur 3). Vanaf de invoering van de acellulaire booster op vierjarige leeftijd jaar in 2002, is er een dalende trend zichtbaar. Mogelijk is, door de daling in het aantal ziektegevallen in de cohorten die voor de voorschoolse boostervaccinatie in aanmerking zijn gekomen (zie boven), de transmissie van kinkhoest van broertjes/zusjes naar zuigelingen verminderd. Ook invoering van het acellulaire kinkhoestvaccin voor zuigelingen in 2005 kan invloed hebben gehad. De vervroeging van het schema heeft geen invloed gehad op de dalende trend [5]. De stijging in 2011 en 2012 laat ook de kwetsbaarheid van de jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen zien bij een toename van de infectiedruk.

Een volledig overzicht van de ontwikkelingen van de leeftijdsspecifieke incidenties van wettelijke meldingen en ziekenhuisopnames van 1996-2012 is beschreven in een artikel van van der Maas et al. [5].

4 Vaccineffectiviteit

In tabel 3 is de vaccineffectiviteit weergegeven voor één- tot driejarigen, welke op basis van de wettelijke meldingen is geschat met behulp van de 'screeningsmethode'. Hoewel de percentages een ruwe schatting zijn van de werkelijke vaccineffectiviteit, geven ze een goed beeld van de trends in vaccineffectiviteit van de afgelopen decennia. Wel moet opgemerkt worden dat de vaccineffectiviteit mede wordt beïnvloed door verschillen in de sterkte van de jaarlijkse infectiedruk van kinkhoest, een effect waarvan de grootte moeilijk is in te schatten. Voor sommige jaren zijn de schattingen niet mogelijk, omdat door de kleine aantallen patiënten de schatting van het percentage gevaccineerde gevallen minder nauwkeurig is en dus ook de schatting van de vaccineffectiviteit. In de jaren ná de epidemie van 1996 is de vaccineffectiviteit duidelijk lager dan in de jaren vóór de epidemie. Vanaf 2005 neemt de vaccineffectiviteit echter weer toe, wat duidt op een betere bescherming van kinderen door het acellulaire vaccin waarmee kinderen geboren vanaf 1 januari 2005 worden gevaccineerd.

Ook de vaccineffectiviteit van de boostervaccinatie is geschat met de screeningsmethode. De resultaten in tabel 4 laten zien dat de bescherming van de boostervaccinatie na 4-5 jaar (dus op de leeftijd van 8-9 jaar) duidelijk afneemt. Hierbij is de invloed van verschillen in de sterkte van de jaarlijkse infectiedruk van kinkhoest moeilijk in te schatten.

5 Kiemsurveillance

De kiemsurveillance richt zich op het genotypen van de genen die coderen voor de drie tot vijf componenten die in acellulaire kinkhoest vaccins opgenomen zijn; FHA, Ptx, Prn, Fim2 en Fim3. Tevens wordt de promotor voor Ptx, die de hoeveelheid geproduceerd antigeen bepaald, getypeerd. Er wordt niet alleen naar veranderingen op DNA niveau gekeken, maar ook naar de mate van productie van FHA, Ptx en Prn.

Er is tot dusver weinig variatie gevonden in het FHA gen, en alle onderzochte stammen die de laatste 10 jaar circuleren, produceren de FHA variant (FhaB1) die in het vaccin zit. In tegenstelling tot FHA, produceren circulerende stammen de laatste 10 jaar varianten van Ptx en Prn (PtxA1 en Prn2) die afwijken van de homologe componenten in het vaccin (PtxA2 en Prn1). Stammen met PtxA2 en Prn1, de vaccintypen, domineerden in de periode voor de invoering van vaccinatie en zijn geleidelijk vervangen door stammen met PtxA1 en Prn2 [6]. Er wordt ook variatie gevonden in Fim3, een antigeen dat overigens niet in het acellulaire vaccin zit, dat momenteel gebruikt wordt in het RVP. Er circuleren voornamelijk twee varianten van Fim3 in de populatie (Fim3.1 en Fim3.2) waarvan de prevalentie een cyclisch patroon vertoont.

Zoals te zien is in figuur 4, is de toename van de kinkhoestaangiften geassocieerd met de opkomst van ptxP3 stammen die een mutatie bevatten in de promotor voor pertussis toxine (ptxP). Stammen met het ptxP3 gen hebben zich in de laatste 30 jaar verspreid over de hele wereld en domineren in gevaccineerde populaties [7, 8]. Recent onderzoek heeft aangetoond dat ptxP3 stammen, in vitro, een verhoogde productie vertonen van een aantal virulentiefactoren, waaronder Ptx en eiwitten betrokken bij complement resistentie [7, 9]. Deze, en mogelijk andere nog niet ontdekte eigenschappen van ptxP3 stammen, stellen de pathogeen in staat de gastheer immuniteit beter te onderdrukken en te omzeilen [6]. Het percentage ptxP3 stammen in Nederland schommelt sinds 2000 tussen de 60% en de 100% (figuur 4).

Een opvallende, en zorgwekkende, ontwikkeling sinds 2010 is de opkomst van stammen die geen Prn produceren. Prn is één van de drie componenten van het kinkhoestvaccin dat in momenteel in Nederland wordt gebruikt, en werkzaamheid van dit vaccins tegen Prn-deficiënte stammen berust dus op nog maar twee componenten. In samenwerking met het Radboudumc hebben we aangetoond, dat het niet-produceren van Prn de effectiviteit van acellulaire vaccins in een muismodel vermindert [10]. Twee andere studies duiden ook op een verminderde werking van acellulaire kinkhoest vaccins tegen Prn-deficiënte stammen [11, 12]. Prn-deficiënte stammen werden voor het eerst in Nederland gevonden in 2010 (prevalentie 4%). De prevalenties in de jaren 2011, 2012, 2013 en 2014 waren, respectievelijk, 5%, 1%, 8% en 9%. Onze hypothese is, dat de invoering van acellulaire kinkhoest vaccins de opkomst van Prn-deficiënte stammen mogelijk heeft gemaakt [13]. We zien dan ook een zekere relatie tussen de periode waarin het acellulaire kinkhoestvaccin is gebruikt en de prevalentie van Prn-deficiënte stammen [13]. In sommige landen is de prevalentie van Prn-deficiënte stammen hoger dan 50% [14].

Een tweede zorgwekkende observatie betreft de verlaagde FHA productie in sommige stammen. In samenwerking met het Radboudumc, hebben we

aangetoond dat de FHA productie in de long van muizen wordt verlaagd [10]. Interessant is dat deze "down regulatie" voornamelijk optreedt in Prn-deficiënte stammen en in muizen gevaccineerd met acellulair vaccin. Als deze verlaagde FHA productie ook optreedt in de mens, dan zou dat de vaccineffectiviteit verder kunnen verminderen. Bescherming in de long berust dan voornamelijk op één vaccincomponent, Ptx.

6 Discussie

Door de invoering van de boostervaccinatie op vierjarige leeftijd in 2001, is het aantal wettelijke meldingen van kinkhoest gedaald bij de leeftijdscohorten die voor de boostervaccinatie in aanmerking zijn gekomen. Daarnaast heeft de vervanging van het hele cel vaccin door een effectiever acellulair vaccin in 2005 geleid tot een lagere incidentie bij kinderen vanaf 6 maanden dan in voorgaande jaren [5]. Ook de incidentie van ziekenhuisopnamen bij kinderen jonger dan 6 maanden, die nog onvolledig zijn gevaccineerd, laat van 2002-2010 een dalende trend zien. In hoeverre de daling in de dekking van ziekenhuisregistratie mede een rol speelt bij de dalende trend is vanwege de kleine aantallen moeilijk in te schatten. De toename in incidenties onder jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen in 2011- 2012 (van meldingen en ziekenhuisopnames) en 2014 (van meldingen) maakt echter duidelijk dat de bescherming van deze groep onvoldoende is in jaren met een hoge infectiedruk. In tegenstelling tot de afname bij recent gevaccineerden, is er onder adolescenten en volwassenen juist een stijgende trend in het aantal meldingen [5]. Deze toename wordt ondersteund door seroprevalentie gegevens. Vergeleken met 1995-96, is het aantal volwassenen met een concentratie antistoffen tegen Ptx indicatief voor een recente infectie, in 2006-07 meer dan verdubbeld [15]. De toename van het aantal infecties bij deze leeftijdsgroep staat mogelijk in verband met wegebbende immuniteit en de veranderingen in de circulerende stammen.

De kiemsurveillance laat, door de jaren heen, een stapsgewijze veranderingen zien in de B. pertussis populatie. De eerste veranderingen, die optraden in de 70-iger en 80-iger jaren van de vorige eeuw, betroffen de opkomst van stammen die Ptx en Prn varianten produceren (PtxA1 en Prn2) die niet in het vaccin zitten. In de 90-iger jaren van de vorige eeuw kwamen stammen op met een nieuwe Ptx promotor (ptxP3). Sinds 2001 produceren vrijwel alle geanalyseerde stammen PtxA1 en Prn2 terwijl vrijwel alle stammen het ptxP3 gen bevatten. Vooral de opkomst van ptxP3 stammen is geassocieerd met de toename in kinkhoest aangiften. Stammen die het ptxP3 gen bevatten vertonen in vitro een verhoogde productie van een aantal virulentiefactoren, waaronder Ptx en eiwitten betrokken bij complement resistentie [7, 9]. Deze, en mogelijk andere nog niet ontdekte eigenschappen van ptxP3 stammen, stellen de pathogeen waarschijnlijk in staat de gastheer immuniteit beter te onderdrukken en te omzeilen [6]. Opvallend is de recente opkomst van stammen die geen Prn produceren (frequentie 1-9% in 2010-2014). Een aantal onderzoeken hebben aannemelijk gemaakt dat Prn bevattende acellulaire vaccins minder effectief zijn tegen Prn-deficiënte stammen. Op grond van ontwikkelingen in het buitenland mag verwacht worden dat de prevalentie van Prn-deficiënte stammen in Nederland verder zal toenemen. Ook de constatering dat, althans in een muis model, Prn-deficiënte stammen de FHA productie verminderen, baart zorgen [10]. De bescherming van het in Nederland gebruikte drie component vaccin lijkt steeds meer te gaan berusten op één component, Ptx. Op grond van de kiemsurveillance lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat de circulatie van de pathogeen, en daarmee de ziektelast, de komende jaren zal toenemen.

De kiemsurveillance, de in hoogte en frequentie toenemende verheffingen en de aanzienlijke ziektelast van kinkhoest ondanks een hoge vaccinatiegraad, laten duidelijk zien dat aanvullende maatregelen nodig zijn om jonge, nog niet

(volledig) gevaccineerde zuigelingen beter te beschermen. Maternale immunisatie lijkt hiervoor een goede mogelijkheid. In Engeland is deze maatregel tijdelijk geïmplementeerd, nadat ook daar in 2012 een grote uitbraak van kinkhoest zichtbaar werd met veel ziekte- en sterfgevallen onder de jonge, ongevaccineerde zuigelingen [16]. Deze maatregel is ook nu nog van kracht. De vaccinatiegraad onder zwangeren in Engeland is ongeveer 64%. De vaccineffectiviteit bedraagt 91%-93% [17, 18]. Informatie over veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie uit Engeland en USA laat tot nu toe een goed veiligheidsprofiel zien met geen verhoogde risico's op negatieve zwangerschapsuitkomsten en andere kind-gerelateerde problemen [19, 20].

Nader onderzoek naar de acceptatie van maternale vaccinatie en de mogelijkheden om gelijktijdig het vaccinatieschema voor het kind aan te passen, bijvoorbeeld met een 1ste vaccinatie op 3 i.p.v. op 2 maanden, is urgent. In het kader van maternale vaccinatie is aandacht voor prematuren ook belangrijk. Zij zullen veel minder kunnen profiteren van de overdracht van maternale antistoffen, zeker als het kind voor 34 weken zwangerschap ter wereld komt [21-23]. Bovendien is de immuunrespons bij prematuren minder goed dan bij op tijd geboren baby's [24, 25]. Momenteel is er geen inzicht in het aandeel van prematuren in de meldingen. Ook informatie over veiligheid en immunogeniciteit van kinkhoestvaccinaties bij prematuren is schaars/suboptimaal.

Beter inzicht in de ziektelast van kinkhoest bij volwassenen in samenhang met gegevens over de bacterie en de immuunrespons kan meer inzicht geven in de omvang en de morbiditeit (en dus van de ziektelast) van kinkhoest bij volwassenen. Onderzoek naar de circulerende stammen en de humorale en cellulaire immuunrespons op infectie bij deze uitsluitend met whole cell vaccin geprimeerde mensen, kan inzicht geven in factoren, die een rol spelen bij (her)infectie en transmissie, o.a. door vergelijking van gegevens van volwassenen met die van kinderen (eerder verzameld in diverse studies).

Verschillende studies hebben aangetoond dat vaccinatie en challenge studies in muizen een goed inzicht geven in de effectiviteit van kinkhoest vaccins in menselijke populaties. Het muismodel is destijds wegbezuinigd en wij pleiten voor herintroductie van het muismodel, of "out sourcing" van dit model naar het Radboudumc.

7 Dankwoord

We bedanken Ir. Anne Zeddeman en Ing. Han van der Heide voor de genotypering en inhoudelijke discussies. Wij zijn de volgende laboratoria uiterst erkentelijk voor hun bijdrage aan de kinkhoestkiemsurveillance:

1. Laboratorium Moleculaire Microbiologie, St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg. H. Verbakel.
2. Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo. A. van der Zande
3. Afd Medische Microbiologie en Immunologie, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. M. Brok, B. de Jongh.
4. CERTE, Medische microbiologie, Groningen. D. Dijk, D. Luijt, A. Ott, J. Schellekens.
5. GGD, Amsterdam. I. Linde, S. Bruisten.
6. Moleculaire Diagnostiek Unit, Maasstad ziekenhuis, Rotterdam. A. van der Zee.
7. Afdeling Medische Microbiologie, UMC (WKZ), Utrecht. H. Kusters, T van der Bruggen, N.J.G. Jansen
8. Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch. M. Hermans, R. Huysmans, J. v/d Hulst, A. Leenders
9. RLM Dordrecht/Gorinchem. I. Frénay, J. van Hees, B. de Leeuw
10. Tergooiziekenhuizen, Hilversum. Blaricum. S. Svraka.
11. Groene Hart Ziekenhuis, Gouda. P. Goswami, E. Oord, F. Versteegh
12. Isala Klinieken, Zwolle. P. Bloembergen, G.J.H.M. Ruijs, M.J.H.M. Wolfhagen

8 Figuren en tabellen.

Tabel 1. *Wettelijke meldingen, ziekenhuisopnamen en mortaliteit in 1989-2013.*

	Wettelijke meldingen^a	Ziekenhuisopnamen^b	Sterfgevallen^c
1989	523	221	0
1990	397	157	0
1991	145	82	0
1992	160	101	0
1993	346	288	2
1994	519	276	0
1995	341	162	0
1996	4231	513	2
1997	2671	436	2
1998	2508	282	1
1999	6980	472	3
2000	4229	227	0
2001	8030	364	0
2002	4504	261	0
2003	2856	138	0
2004	9723	300	1
2005	5869	191	0
2006	4351	115	1
2007	7746	168	0
2008	8246	154	1
2009	6546	146	0
2010	3649	94	0
2011	7156	124	1
2012	13852	226	2
2013	3415	64	nb
2014^d	6454	nb	nb

^a: bron: Osiris

^b: bron: Landelijke Medische registratie, uitgevoerd door Dutch Hospital Data

^c: bron: Centraal Bureau voor de Statistiek

^d: Wettelijke meldingen tot 1 oktober. Nb = niet bekend.

Tabel 2. Incidentie wettelijke meldingen per leeftijdsgroep, 1996-2014. Voor 2014 zijn de incidenties over de eerste 3 kwartalen berekend.

	0-5 mnd	6-11 mnd	1-4 jr	5-9 jr	10-19 jr	20-59 jr	≥60 jr	totaal
1996	219,2	101,7	152,4	162,0	33,4	4,9	2,6	27,3
1997	123	95,7	90,1	84,0	20,6	5,5	1,9	17,2
1998	107,1	32,2	91,9	93,4	17,0	4,0	1,9	16,0
1999	213,3	94,1	186,4	254,0	61,7	14,2	8,4	44,3
2000	134,8	74,3	124,8	145,8	29,9	9,0	6,6	26,7
2001	205,7	125,5	211,1	302,4	61,2	16,1	10,9	50,2
2002	118,6	75,5	82,2	155,7	44,2	10,9	7,4	28,0
2003	83,0	41,5	45,4	110,2	28,4	6,4	4,0	17,6
2004	201,2	160,4	122,7	278,3	120,6	28,0	21,2	59,8
2005	127,0	61,9	95,9	130,2	78,8	17,5	14,1	36,0
2006	103,6	47,0	58,6	78,6	68,0	13,5	11,4	26,6
2007	144,2	60,7	57,5	83,7	145,2	28,7	23,3	47,4
2008	160,4	54,2	45,1	76,7	157,7	32,4	25,5	50,3
2009	139,9	36,9	36,5	65,2	121,8	26,8	17,1	39,7
2010	97,5	24,9	22,3	34,4	63,3	16,1	10,0	23,0
2011	136,9	35,9	37,7	101,9	124,7	27,1	21,9	39,8
2012	214,9	46,8	51,7	157,0	209,7	62,3	49,2	82,8
2013	63,8	23,9	18,3	33,3	44,3	15,4	15,6	20,3
2014 ^a	218,7	66,8	62,3	82,4	119,6	35,9	32,6	50,0

^a: voor 2014 zijn de incidenties over de eerste 3 kwartalen weergegeven.

Tabel 3. Schatting van vaccineffectiviteit op basis van de screeningsmethode voor 1993-2014. Voor 2014 zijn de getallen gebaseerd op meldingen van de eerste 3 kwartalen. Leeftijdscategorieën die met een acellulair vaccin zijn gevaccineerd zijn aangegeven in rood

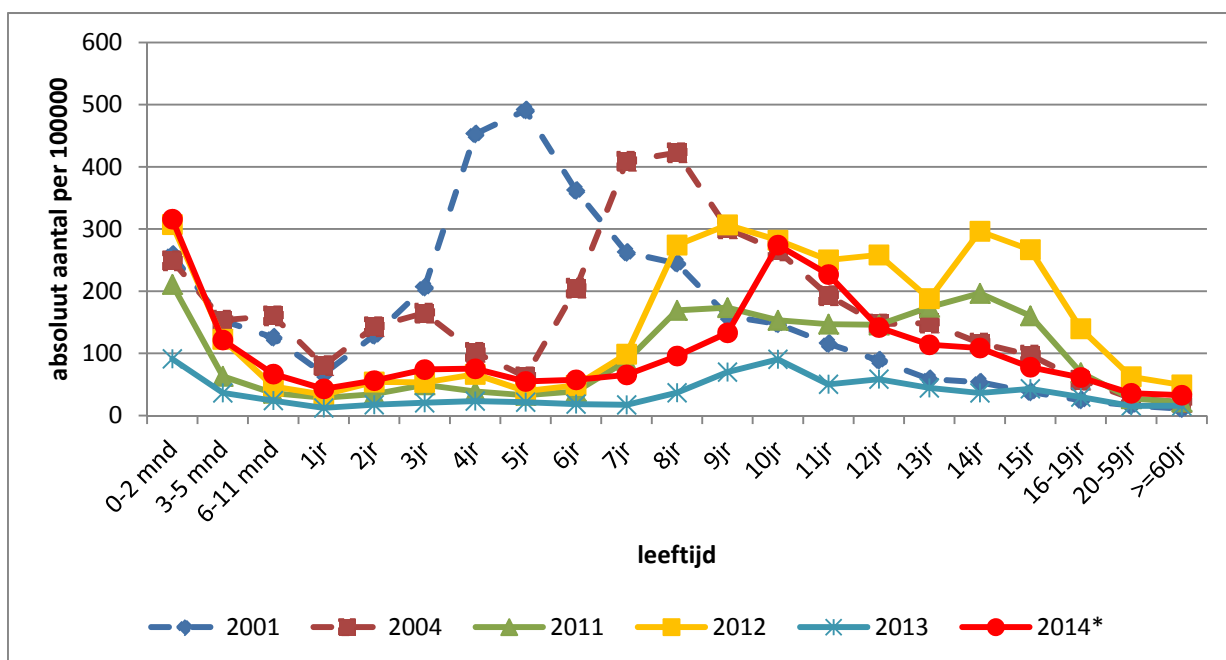
leeftijd→ meldjaar↓	1 jaar	2 jaar	3 jaar
1993	94	92	85
1994	77	58	79
1995	91	42	60
1996	31	63	38
1997	29	-	-
1998	38	32	10
1999	63	22	-
2000	78	52	-
2001	73	46	-
2002	63	41	54
2003	29	-	10
2004	54	-	37
2005	72	67	59
2006	87	58	43
2007	92	92	84
2008	90	91	82
2009	90	89	83
2010	97	93	89
2011	97	91	88
2012	97	93	87
2013	97	94	88
2014 ^a	96	92	91

^a: voor 2014 is de VE over de eerste 3 kwartalen weergegeven.

Tabel 4. Schatting van vaccineffectiviteit (%) van de booster voor vierjarigen per leeftijd per geboortecohort op basis van de screeningsmethode. ^a

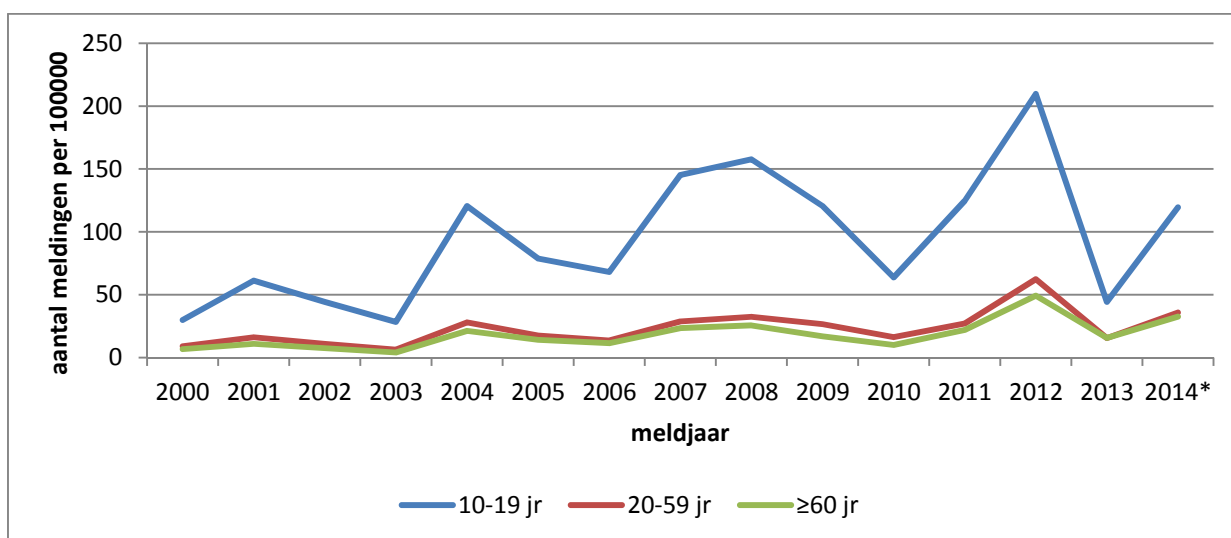
geboortejaar/leeftijd	5jr	6jr	7jr	8jr	9jr	10j r	11j r	12jr	13jr	14jr	15jr
1998		74	68	77	73	60	-	45	-	18	-
1999	77	70	71	75	63	-	11	3	-	-	
2000	71	80	68	56	36	13	-	14	-		
2001	82	79	71	47	49	24	5	-			
2002	86	71	51	35	34	59	-				
2003	80	61	61	72	69	-					
2004	84	89	67	80	82						
2005	83	87	86	93							
2006	93	90	82								
2007	89	86									
2008	85										

^a: De cohorten die volledig zijn gevaccineerd met een acellulair vaccin zijn in rood gemerkt. De overige cohorten zijn voor de primaire serie gevaccineerd met het hele cel vaccin en geboosterd met een acellulair vaccin.

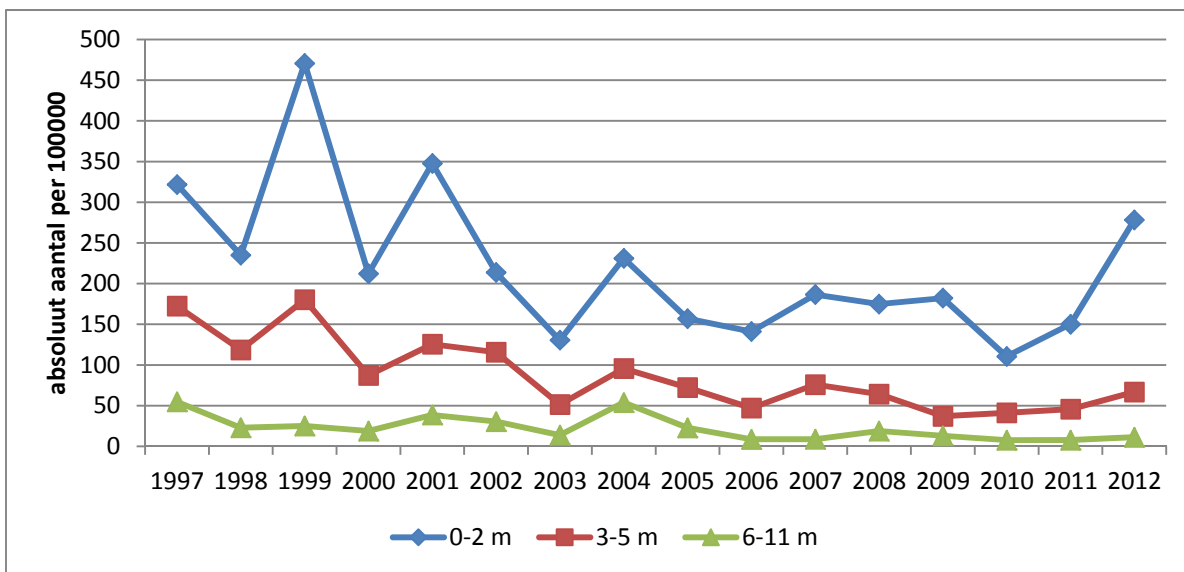


Figuur 1. Leeftijdsspecifieke incidentie wettelijke meldingen (aantal gevallen per 100.000 personen) in 2001, 2004, 2011, 2012, 2013 en 2014.

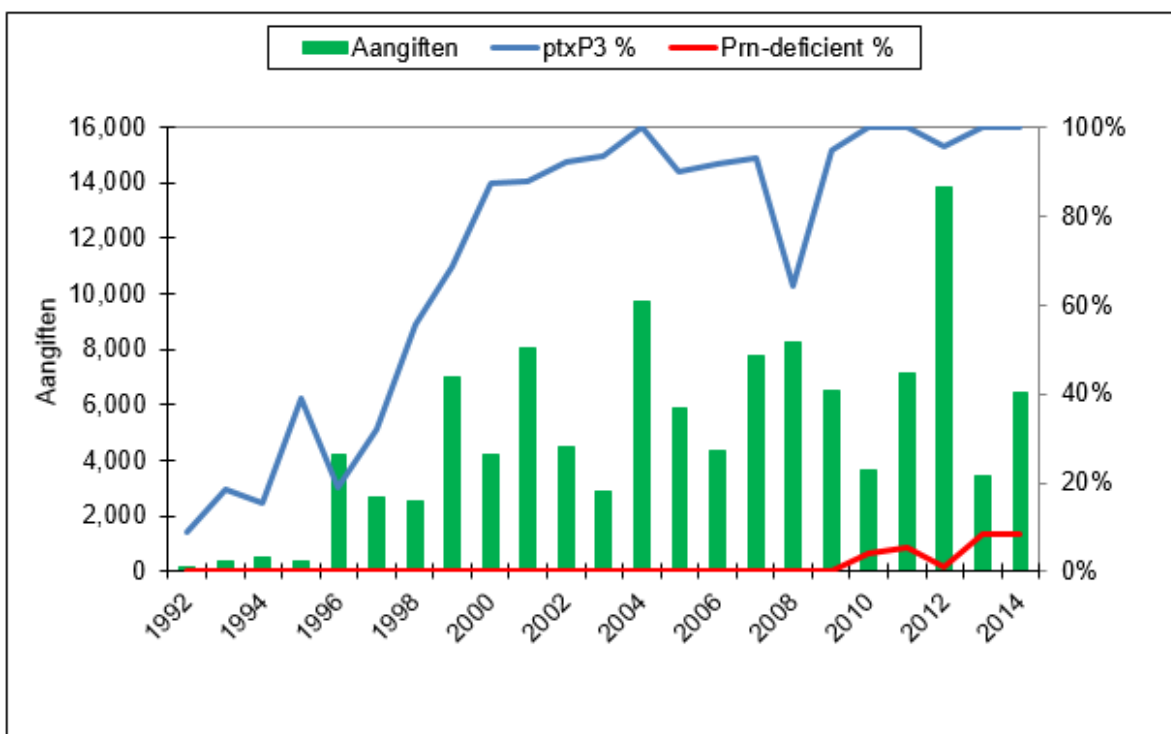
* : Meldingen in 2014 met een 1ste ziektedag tot oktober zijn verwerkt.



Figuur 2. Leeftijdsspecifieke incidentie van wettelijke meldingen (aantal gevallen per 100.000 personen) 2000-2014 onder adolescenten en volwassenen.



Figuur 3. Leeftijdsspecifieke incidentie van ziekenhuisopnamen (aantal gevallen per 100.000 personen) bij kinderen van 0-2, 3-5 en 6-11 maanden, 1997-2013.



Figuur 4. Trends in wettelijke meldingen en prevalenties van ptxP3 en Prn-deficiënte stammen in de periode 1992- oktober 2014.

9 Referenties

1. Van Lier, A., vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland; verslagjaar 2014. 2014, Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu: Bilthoven.
2. de Melker, H.E., et al., Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis*, 1997. 3(2): p. 175-8.
3. Schurink-van 't Klooster, T.M., the National Immunisation Programme in the Netherlands; surveillance and developments in 2013-2014. 2014, National Institute for Public Health and the Environment: Bilthoven.
4. Farrington, C.P., Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*, 1993. 22(4): p. 742-6.
5. van der Maas, N.A., et al., Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine*, 2013. 31(41): p. 4541-7.
6. Mooi, F.R., V.D.M. NA, and H.E. De Melker, Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin. *Epidemiol Infect*, 2013: p. 1-10.
7. Mooi, F.R., et al., Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*, 2009. 15(8): p. 1206-13.
8. Bart, M.J., et al., Global population structure and evolution of Bordetella pertussis and their relationship with vaccination. *MBio*, 2014. 5(2): p. e01074.
9. de Gouw, D., et al., Differentially expressed genes in Bordetella pertussis strains belonging to a lineage which recently spread globally. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e84523.
10. Zeddeman, A., et al., manuscript in preparation, 2014.
11. Martin, S.W., et al., Pertactin-Negative Bordetella pertussis Strains: Evidence for a Possible Selective Advantage. *Clin Infect Dis*, 2014.
12. Hegerle, N., G. Dore, and N. Guiso, Pertactin deficient Bordetella pertussis present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine*, 2014. 32(49): p. 6597- 600.
13. Zeddeman, A., et al., Investigations into the emergence of pertactin-deficient Bordetella pertussis isolates in six European countries, 1996 to 2012. *Euro Surveill*, 2014. 19(33).
14. Pawloski, L.C., et al., Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient Bordetella pertussis in the United States. *Clin Vaccine Immunol*, 2014. 21(2): p. 119-25.
15. de Greeff, S.C., et al., Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for Increased Circulation of Bordetella pertussis. *PLoS One*, 2010. 5(12): p. e14183.
16. Billingsley, M., Pregnant women in UK are offered whooping cough vaccine to protect newborns. *BMJ*, 2012. 345: p. e6594.
17. Amirthalingam, G., et al., Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014.
18. Dabrera, G., et al., A Case-Control Study to Estimate the Effectiveness of Maternal Pertussis Vaccination in Protecting Newborn Infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*, 2014.
19. Donegan, K., B. King, and P. Bryan, Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*, 2014. 349: p. g4219.

20. Kharbanda, E.O., et al., Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*, 2014. 312(18): p. 1897-904.
21. Papadatos, C., et al., Serum immunoglobulin G levels in small-for-dates newborn babies. *Arch Dis Child*, 1970. 45(242): p. 570-2.
22. Conway, S.P., P.R. Dear, and I. Smith, Immunoglobulin profile of the preterm baby. *Arch Dis Child*, 1985. 60(3): p. 208-12.
23. van den Berg, J.P., et al., Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2010. 29(9): p. 801-5.
24. D'Angio, C.T., Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs*, 2007. 9(1): p. 17-32.
25. Bonhoeffer, J., C.A. Siegrist, and P.T. Heath, Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child*, 2006. 91(11): p. 929-35.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag