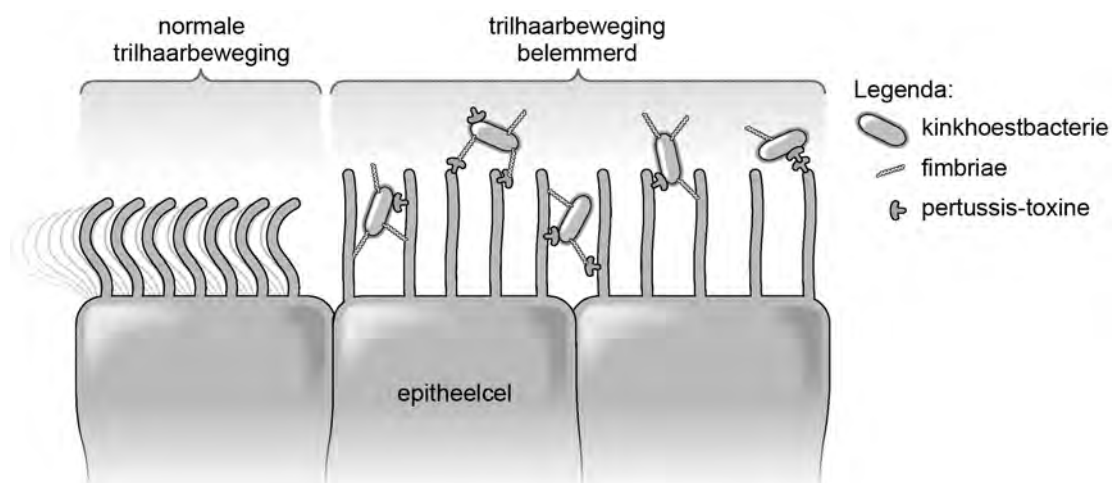


Kinkhoest

Kinderziektes zijn in Nederland gelukkig zeldzaam geworden. Dat komt doordat bijna elke baby tegen die ziektes wordt gevaccineerd. Een vroeger beruchte kinderziekte is kinkhoest, waar vooral pasgeborenen aan kunnen overlijden. Helaas blijkt het vaccin tegen kinkhoest niet meer zo goed te werken.

Kinkhoest wordt veroorzaakt door infectie met de bacterie *Bordetella pertussis*. Besmetting gaat via ingeademde druppeltjes die door een patiënt zijn uitgehooft. De bacterie nestelt zich in de slijmvliezen van de luchtwegen en longen. Daar hecht hij zich met *fimbriae*, kleine haartjes, aan de trilharen van epiteelcellen (zie afbeelding 1).

afbeelding 1



Na kolonisatie scheidt de bacterie pertussis-toxine uit. Dat is een giftig product, dat de epitheelcellen in de luchtwegen beschadigt. De bacterie verspreidt zich niet verder in het lichaam. Symptomen van kinkhoest zijn heftige, aanhoudende hoestbuien van vijf tot vijftien hoestkrampen, gevolgd door een diepe, piepende inademing.

Spiers die een rol spelen bij de ademhaling zijn:

- buikspieren
- middenrifspieren
- tussenribspieren

2p 28 Welke spiers trekken samen tijdens een hoestkramp?

- A alleen buikspieren
- B alleen middenrifspieren
- C alleen bepaalde tussenribspieren
- D buikspieren en middenrifspieren
- E buikspieren en bepaalde tussenribspieren
- F middenrifspieren en bepaalde tussenribspieren

- Door de hechting van de bacterie aan trilharen van epitheelcellen in de luchtwegen, kunnen die minder goed bewegen.
- 2p 29 Leg uit dat door het minder goed bewegen van de trilharen
- de symptomen van de ziekte verergeren
 - en de infectie langer duurt.

- Pasgeborenen met een ernstige kinkhoestinfectie kunnen hersenschade oplopen door zuurstofgebrek.
- 2p 30 Leg uit hoe dit zuurstofgebrek ontstaat.

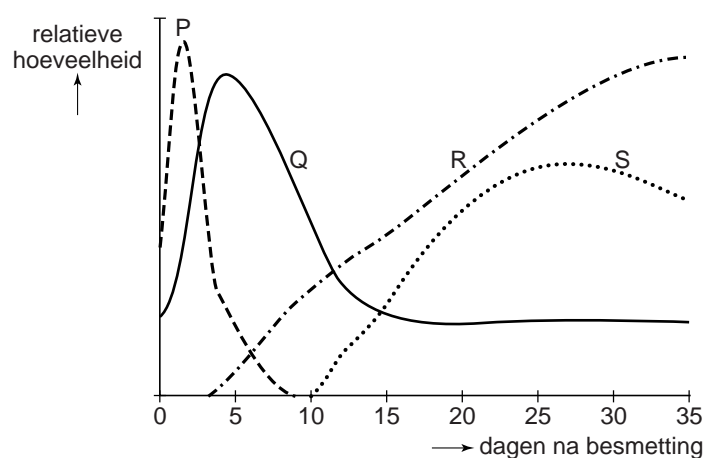
In de dagen na een eerste kinkhoestbesmetting treden er veel veranderingen op in het trilhaarepitheel van de luchtwegen.

Bij de afweerreactie zijn onder andere betrokken:

- antistoffen (IgA)
- fagocyten
- ontstekingsmediatoren (signaalstoffen)
- T-helpercellen

In afbeelding 2 zijn met de lijnen P, Q, R en S de relatieve hoeveelheden van deze stoffen en cellen gedurende de eerste 35 dagen na de kinkhoestbesmetting weergegeven.

afbeelding 2



- In de eerste dagen na besmetting is een sterke toename van de hoeveelheid ontstekingsmediatoren (lijn P) te zien.
- 2p 31 Vanaf ongeveer welke dag na besmetting neemt de relatieve hoeveelheid fagocyten meetbaar toe? En die van de T-helpercellen?

fagocyten	T-helpercellen
-----------	----------------

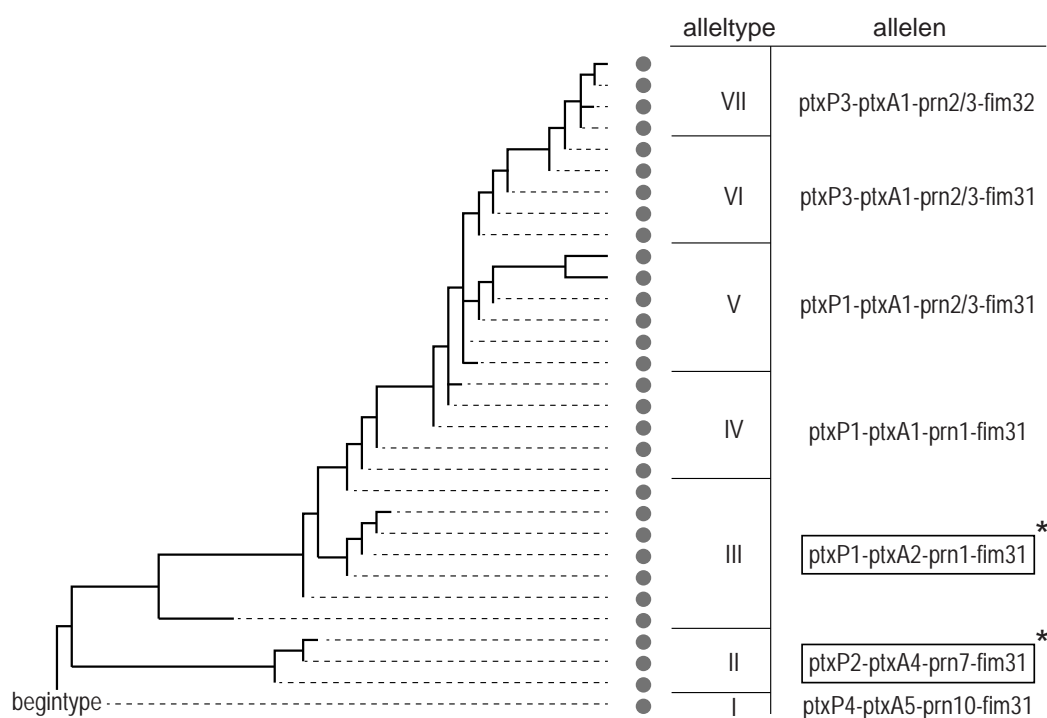
- | | | |
|---|--------|--------|
| A | dag 1 | dag 4 |
| B | dag 1 | dag 11 |
| C | dag 4 | dag 1 |
| D | dag 4 | dag 11 |
| E | dag 11 | dag 1 |
| F | dag 11 | dag 4 |

Bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu doen Frits Mooi en zijn medewerkers onderzoek naar de effectiviteit van de vaccinatie tegen kinkhoest. Het verbaasde hen dat de immuniteit betrekkelijk snel verdwijnt: soms krijgen mensen vier jaar na inenting toch kinkhoest. Bij de start van de vaccinatiecampagnes in 1953 gebruikte men cellulaire vaccins met gedode bacteriën. Sinds 2005 wordt in Nederland uitsluitend a-cellulair vaccin gebruikt. Daarin zitten bacteriële eiwitten die een rol spelen bij de aanhechting van de bacterie aan het trilhaarepitheel, zoals fimbriae-eiwitten (Fim) en pertactine (Prn) en daarnaast geïnactiveerd pertussistoxine (Ptx). Mooi ontdekte dat deze antigenen van de kinkhoestbacterie in de loop van de jaren zijn veranderd.

Om de oorzaak te vinden voor de verminderde werking van a-cellulaire vaccinaties, onderzocht Mooi *B. pertussis*-populaties die in de loop der jaren zijn verzameld bij patiënten. Hij analyseerde het DNA van de genen *fim*, *prn* en *ptxA*, en keek bovendien naar mutaties in de promotor (*ptxP*) van *ptxA*. De promotor is de plaats op het gen waar het RNA-polymerase bindt voor de transcriptie.

Vanaf 1953 blijken er telkens nieuwe combinaties van allelen van de genen *ptxP*, *ptxA*, *prn* en *fim* te zijn verschenen in het DNA van de populaties *B. pertussis*. In afbeelding 3 is dat in een cladogram weergegeven. Elk rondje vertegenwoordigt een onderzochte bacteriestam. Een groep bacteriestammen met dezelfde allelen voor de vier onderzochte genen, is een alleltype. De omkaderde alleltypen II en III zijn de basis voor de in Nederland gebruikte cellulaire vaccins.

afbeelding 3



Legenda:

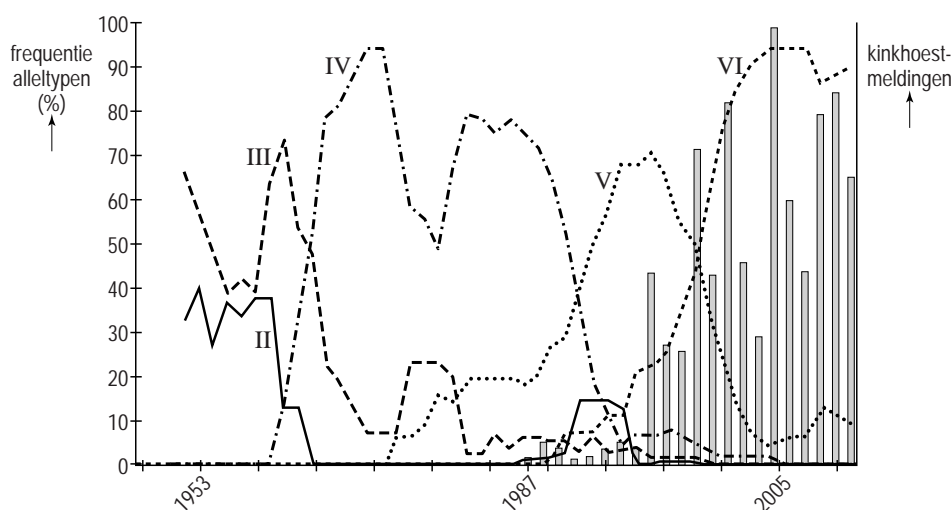
● bacteriestam

* in cellulaire vaccins

- De bacteriestammen zijn in afbeelding 3 op de 'verticale as' gegroepeerd op basis van een bepaalde variabele.
- 2p **32** Welke variabele is dat?
- A de mutatiesnelheid vanaf het begintype
 - B het aantal mutaties vanaf het begintype
 - C de verandering van de aminozuurvolgorde ten opzichte van het begintype
- 2p **33** Hoeveel mutaties zijn er op basis van de gegevens in afbeelding 3 minimaal opgetreden waardoor alleltype I veranderd is in alleltype VII?
- A 4
 - B 6
 - C 7
 - D 10
 - E 11
 - F 30

Vanaf 1953 blijken er telkens nieuwe combinaties van allelen van de genen *fim*, *prn*, *ptx* en de promotor *ptxP* te zijn verschenen in het DNA van de populaties *B. pertussis*.
 Mooi bracht de frequentie in kaart van de verschillende combinaties van allelen (alleltypen) en combineerde die gegevens met het aantal geregistreerde kinkhoestmeldingen vanaf 1987.
 In het diagram van afbeelding 4 is het resultaat weergegeven voor de alleltypen II tot en met VI.
 Alleltype II is bijvoorbeeld *ptxP2-ptxA4-prn7-fim31*.

afbeelding 4



Gegevens over de alleltypen van de bacterie zijn er vanaf 1949. In 1953 begonnen de eerste vaccinaties met cellulaire vaccins; in 2005 werden die vervangen door a-cellulaire vaccins. Het aantal gemelde kinkhoestdiagnoses vanaf 1987 is als staafdiagram weergegeven.

- 2p **34** Geef een verklaring voor de opeenvolging van verschillende alleltypen van de kinkhoestbacteriën in de loop van de jaren.

In afbeelding 4 is te zien dat het aantal kinkhoestmeldingen fors steeg vanaf eind jaren negentig. De virulentie (het ziekmakend vermogen) van *B. pertussis* is in die periode ook toegenomen.

Een mutatie van *ptxP*, die de overgang markeert tussen alleltype V en VI, is volgens Mooi de oorzaak van die toegenomen virulentie.

- 2p **35** Leg uit hoe een mutatie in *ptxP* een toename van de virulentie kan veroorzaken.

Doordat de vaccinaties betrekkelijk kort werkzaam zijn, circuleert *B. pertussis* op grote schaal in de bevolking. Zo blijft voor pasgeborenen het risico op kinkhoest hoog. Het RIVM stelt daarom andere vaccinatiescenario's voor.

Een van de onderzochte mogelijkheden is het vaccineren van de moeder tijdens de zwangerschap, waardoor de baby via de placenta (en via de moedermelk) antistoffen tegen *B. pertussis* binnenkrijgt.

Verworven immuniteit wordt onderverdeeld in vier categorieën:

- 1 kunstmatig actief
- 2 kunstmatig passief
- 3 natuurlijk actief
- 4 natuurlijk passief

- 2p 36 – Noteer de categorie die past bij de immuniteit van de moeder, na vaccinatie tijdens de zwangerschap.
- Noteer welke categorie past bij de immuniteit van haar dan nog geboren kind.