

30. Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 103-106.
31. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583-2584.
32. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.

### Summary

*Autoinflammatory disease: unexplained fever explained. Frenkel J and Waterham HR. Ned Tijdschr Klin Chem Lab-geneesk 2004; 29: 155-165.*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 165-174

In the past few years the genetic basis for six inherited periodic fever syndromes has been resolved. Patients affected with one of these syndromes typically present with recurrent episodes of high fever associated with additional symptoms but symptom-free intermittent periods. A characteristic feature of these so-called autoinflammatory diseases is that in the vast majority of events no apparent trigger or pathogen is evident for the development of the fever episodes. In this overview we discuss aspects of symptomatology, epidemiology, pathophysiology, diagnostics, treatment and diagnosis of the familial Mediterranean fever (FMF), the hyperimmunoglobulinaemia D (& periodic fever) syndrome (HIDS), the TNF-receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS) and the cryopyrine-associated periodic fever spectrum (CAPS). In addition we discuss these aspects for another rather frequent nonhereditary periodic fever called PFAPA.

*Keywords: periodic fever; autoinflammatory; FMF; TRAPS; HIDS; MVK deficiency; CAPS; PFAPA*

## Immunoglobulinen, antistoffen en vaccinatie

T.A. OUT<sup>1</sup>, G.A.M. BERBERS<sup>2</sup> en H.C.RÜMKE<sup>3</sup>

De belangrijkste component van de humorale immunrespons bij infecties wordt gevormd door specifieke antistoffen tegen het betreffende micro-organisme. Antistoffen zijn immunoglobulinen met één bepaalde specificiteit. In het eerste gedeelte van dit artikel wordt ingegaan op structuur, synthese en biologische eigenschappen van immunoglobulinen. In het tweede gedeelte wordt de antistofrespons na vaccinatie besproken. Naast onderwerpen als de antistofrespons in het algemeen en bij jonge kinderen worden ook natuurlijke en kunstmatig opgewekte immuniteit en de vaccinatieschema's zoals toegepast in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) besproken. Tot slot wordt aan de hand van de prevalentie van antistoffen tegen difterie, tetanus, bof, mazelen en rubella ingegaan op de immunusstatus van de Nederlandse bevolking.

*Trefwoorden: immunoglobulinen; klasseswitch; Fc-receptor; vaccinatie; DKTP; BMR; immunusstatus*

*Laboratorium voor Medische Immunologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam<sup>1</sup>, Laboratorium voor Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma (LTR), RIVM, Bilthoven<sup>2</sup>, Vaxinostics BV, Vaccin Centrum van de Erasmus Universiteit Rotterdam<sup>3</sup>*

Correspondentie: Dr. T.A. Out, Laboratorium voor Medische Immunologie, Academisch Medisch Centrum G1-139, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam  
E-mail: t.a.out@amc.uva.nl

De bescherming van het individu tegen micro-organismen komt tot stand door een samenspel van cellen en eiwitten die in staat zijn tot een specifieke herkenning van moleculaire structuren van die micro-organismen. Tot de eiwitten die daarbij betrokken zijn behoren onder andere de Toll-like receptoren op cellen, defensines, collectines als het mannosebindend eiwit en enkele surfactanteiwitten, en immunoglobulinen. Onder deze eiwitten nemen de immunoglobulinen een bijzondere plaats in omdat zij in een enorme diversiteit van primaire structuren voorkomen. Daarmee beschikt het individu over een breed scala van afweerstoffen die specifiek kunnen binden aan een micro-organisme. De immunoglobulinen vormen 10 tot 20 % van de serumeiwitten; in het eiwitspectrum worden ze aangetroffen in het gammagebied en in mindere mate in het bètagebied.

De betekenis van serumeiwitten voor de bescherming tegen infectieziekten is meer dan honderd jaar bekend. Eiwitten uit het bloed van mensen die een bepaalde infectie hadden doorgemaakt beschermden andere personen tegen eenzelfde infectie. Deze eiwitten werden antistoffen of immunoglobulinen genoemd en zij werden in de vorige eeuw nader gekarakteriseerd.

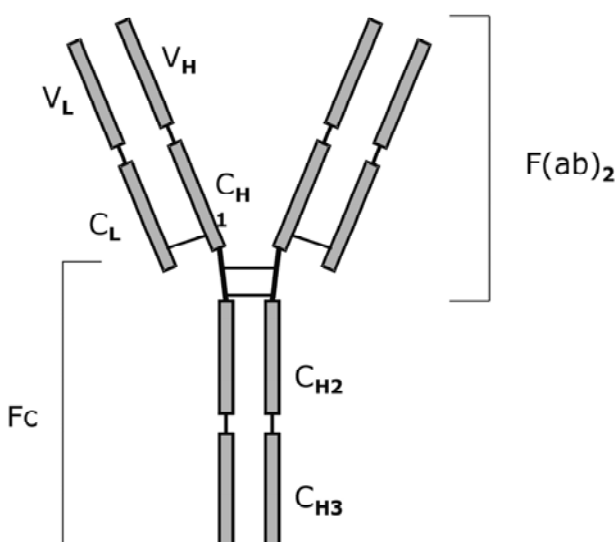
Antistoffen zijn immunoglobulinen, en immunoglobulinen zijn antistoffen. In het spraakgebruik is er niettemin onderscheid. In het algemeen spreekt men van antistoffen wanneer het gaat over immunoglobulinen met één bepaalde specificiteit, bijvoorbeeld antistoffen tegen bloedgroep A of antistoffen tegen Resusfactor D, of tegen hele microben, bijv. mazelen

of tetanus. De terminologie ‘antistoffen’ wordt ook gehanteerd bij het beschrijven van de reacties van immunoglobulinen met antigenen. De terminologie ‘immunoglobulinen’ wordt gehanteerd bij de bespreking van algemene eigenschappen van deze eiwitten en ook bij een verzameling van antistoffen met uiteenlopende specificiteiten. Zo is er bijvoorbeeld een anti-tetanus-immunoglobulinenpreparaat; dit bevat een relatief grote hoeveelheid antistoffen gericht tegen tetanus-toxoid en daarnaast immunoglobulinen met andere specifieke bindingseigenschappen. In deze bijdrage worden enerzijds immunoglobulinen besproken en anderzijds aspecten van antistoffen.

Immunoglobulinen worden geproduceerd door plasmacellen (de meest uitgerijpte soort van B-lymfocyten) en bevinden zich ook als receptoren op het membraan van deze cellen. Mede onder invloed van contact met lichaamsvreemde stoffen kunnen B-lymfocyten differentiëren tot plasmacellen die grote hoeveelheden immunoglobulinen uitscheiden. De vorming van specifieke antistoffen wordt geïnduceerd door contact met lichaamsvreemde stoffen. De micro-organismen en/of structuren die zo de antistoffen generen en waar antistoffen vervolgens aan binden worden antigenen genoemd.

### De structuur van immunoglobulinen

Immunoglobulinen zijn glycoproteïnen die bestaan uit een basisstructuur van vier polypeptidenketens, twee onderling identieke zware ketens met elk ca. 400 tot 500 aminozuren en twee onderling identieke lichte ketens met elk ca. 200 aminozuren. De polypeptidenketens zijn onderling verbonden door disulfidebruggen en aanvullend door niet-covalente eiwit-eiwit-interacties. Op basis van de primaire structuur van de zware ketens zijn immunoglobulinen inge-



**Figuur 1.** Schematische weergave van de structuur van een IgG-molecuul. Het immunoglobuline heeft twee identieke zware ketens elk opgebouwd uit 3 constante domeinen,  $C_H$ , en een variabel domein,  $V_H$ . Twee identieke lichte ketens zijn met disulfidebindingen aan de zware keten gebonden. Fragmenten van het molecuul die kunnen worden verkregen na behandeling met proteolytische enzymen worden aangeduid met  $F(ab)_2$ , het antigeen-bindend fragment, en Fc, het fragment dat in kristallijne ('crystallisable') vorm verkregen kan worden.

deeld in vijf klassen, immunoglobuline A (IgA), IgD, IgE, IgG en IgM. IgG is verder onderverdeeld in vier subklassen IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4, terwijl IgA in twee subklassen is onderverdeeld, IgA1 en IgA2. Van de lichte ketens bestaan twee typen, kappaketen en lambdaketen. Een volledig immunoglobuline kan dus worden omschreven met bijvoorbeeld IgG1-kappa, IgA-lambda, IgD-lambda, enzovoort. In figuur 1 is als voorbeeld weergegeven de opbouw van een IgG-molecuul. De zware keten bestaat uit vier zogenaamde domeinen. Drie daarvan zijn constant wat de aminozuursamenstelling betreft, het vierde domein heeft een variabele aminozuursamenstelling. Ze worden respectievelijk constante ( $C_H$ ) en variabele ( $V_H$ ) domeinen genoemd. De lichte ketens bestaan uit één constant en één variabel domein.

De specifieke herkenning van micro-organismen en binding daaraan gebeurt door de combinatie van de variabele domeinen van een zware en een lichte keten. Een IgG-molecuul heeft twee identieke bindingsplaatsen voor antigeen en is dus bivalent (IgG4 kan voorkomen met twee verschillende variabele domeinen in één molecuul, en is dus als uitzondering ook monovalent) (1). De eigenschappen van de constante domeinen bepalen wat er vervolgens gebeurt met het complex van antistof en micro-organisme. Deze effectorfuncties bestaan uit binding aan complement-eiwitten en/of binding aan specifieke celreceptoren, de Fc-receptoren (zie figuur 1 voor de verklaring van Fc). Het variabele deel van een immunoglobuline bepaalt dus met welke antigenen het kan binden. Het constante deel bepaalt het lot van het gevormde antistof-antigeencomplex.

In de getoonde basisstructuur voor IgG heeft de zware keten drie constante domeinen en één variabel domein. De zware ketens van IgM en IgE hebben vier constante domeinen en één variabel domein. Het getoonde IgG is een monomere vorm. Immunoglobulinen kunnen ook in multimere structuren voorkomen. IgM is opgebouwd uit 5 monomeren. Dit heeft tot gevolg dat IgM decavalent is. IgA in serum is vooral monomeer maar deels ook dimeer. In secretievloeistoffen komt secretair IgA voor. Dit is een dimeer-IgA waaraan nog twee andere eiwitten zijn gebonden, de J-chain en de secretoire component. Dit laatste eiwit heeft een belangrijke functie bij het transport van IgA naar de externe secreten. Tevens draagt de secretoire component bij aan de bescherming van secretair-IgA tegen afbraak door proteolytische enzymen.

### De vorming van immunoglobulinen

#### Het variabele domein

De combinatie van de variabele domeinen van de zware en lichte keten vormt de bindingsplaats voor antigenen. Immunoglobulinen zijn in staat een zeer groot aantal verschillende antigenen te herkennen dankzij de grote variatie in aminozuursamenstelling van de variabele domeinen. Deze variatie komt tot stand door een ingenieuze regulering van de vorming van het mRNA dat codeert voor de synthese van immunoglobulinen. De genen die coderen voor het  $V_H$ -domein bevinden zich in clusters die elk voor een

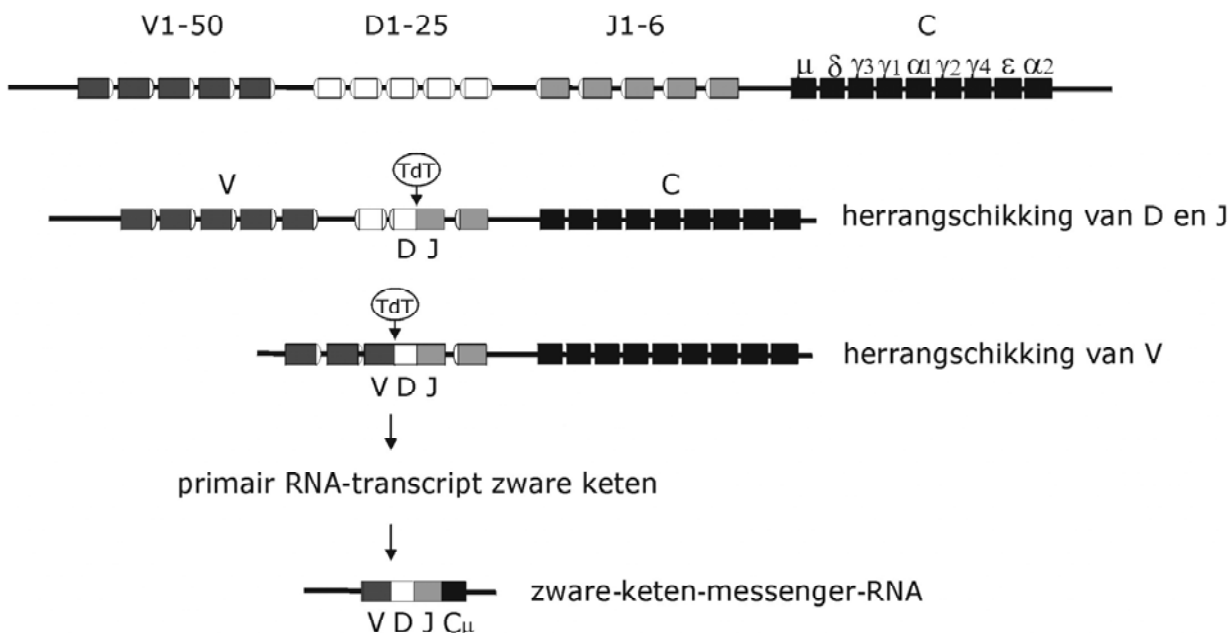
deel van het variabel domein coderen. Op het niveau van het DNA dat codeert voor het immunoglobuline worden drie gensegmenten bij elkaar gevoegd. Eén zogenaamd variabel segment, één zogenaamd 'diversity'-segment en één 'joining'-segment. Voor het variabel segment bestaan meer dan zestig verschillende coderende gensegmenten. Voor het 'diversity'-deel ca. dertig en voor het 'joining'-deel ca. zes. Deze drie segmenten kunnen in willekeurige combinaties bijeengebracht worden zodat op dit niveau al ruim 10.000 verschillende combinaties mogelijk zijn (zie ook figuur 2). Daarnaast kunnen bij het samenvoegen van deze segmenten extra nucleotiden aan het DNA worden toegevoegd (door de werking van het enzym terminal-deoxynucleotidyltransferase, TdT) of weggelaten waardoor nog meer variatie ontstaat. Vervolgens wordt het DNA dat codeert voor het variabel deel samen met het DNA dat codeert voor het constante deel overgeschreven naar mRNA voor de complete zware keten. Ook die samenvoeging kan gepaard gaan met invoegen of weglaten van enkele nucleotiden. De vorming van de lichte keten berust op een overeenkomstig proces met variabele en 'joining'-segmenten. De uiteindelijke combinatie van de zware en lichte keten op eiwitniveau resulteert in een diversiteit die naar schatting groter is dan  $10^{12}$ . De herschikking van coderende segmenten voor het variabel deel gebeurt in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een B-lymfocyt. De dochtercellen van zo'n B-lymfocyt vormen een kloon van B-cellen die immunoglobulinen met alleen deze combinatie maken. Dit betekent dat deze kloon antistoffen met één specificiteit voor een antigeen maakt, zij het dat nog kleine maar belangrijke variaties in de specificiteit kunnen ontstaan door somatische mutaties en bij de verandering van de klasse van de zware keten.

*De klasseswitch en de toename van de bindingsaffiniteit*  
 In eerste instantie maakt een B-lymfocyt een  $V_H$ -domein gekoppeld aan het constante deel van de zware keten voor IgM ( $\mu$  keten). Wanneer een dergelijke cel verder wordt gestimuleerd door contact met antigeen, met T-lymfocyten en groeifactoren, kunnen herschikkingen plaatsvinden in het DNA van de cel zodat het DNA dat codeert voor het variabel deel gekoppeld wordt aan het DNA dat codeert voor een andere zware keten dan de  $\mu$ -keten. De B-lymfocyt gaat vervolgens een ander immunoglobuline produceren dat dezelfde specificiteit voor antigeen behoudt. Dit proces wordt klasseswitch genoemd. Het stelt het immuunsysteem in staat een micro-organisme met verscheidene effectorfuncties aan te pakken. Tegelijkertijd maar ook onafhankelijk van de klasseswitch kunnen mutaties in variabele domein ontstaan. Deze mutaties resulteren in B-cellen met kleine variaties in de affiniteit van de antistofreceptor die op het celmembraan zit. Dit heeft tot gevolg dat bij lage antigeenconcentraties alléén cellen met een hoge affiniteit voor dat antigeen geactiveerd zullen worden. Op deze wijze vindt selectie plaats van antistoffen met hoge affiniteit voor een antigeen. Pas recent is een enzym geïdentificeerd, het "activatie-geïnduceerde deaminase", dat zowel de klasseswitch als de somatische mutaties reguleert (2).

### Biologische eigenschappen van immunoglobulinen

#### *Effectorfuncties van het constante deel van de zware keten*

Het constante deel van de zware keten van het immunoglobuline is bepalend voor biologische functies die karakteristiek zijn voor de betreffende (sub)klasse. Tot de bekende functies behoren de binding aan com-



**Figuur 2.** Herrangschikking van immunoglobuline gensegmenten. Vroeg tijdens B-lymfocytontwikkeling vindt onder invloed van de recombinatie-activerende genen RAG1 en RAG2 herrangschikking plaats van 1 van de D-gensegmenten naar 1 van de J-segmenten. Dit wordt gevolgd door herrangschikking van 1 van de V-gensegmenten naar het DJ-gensegment. Het primaire RNA-transcript wordt ge'processed' waarbij het VDJ-segment wordt ge'spliced' naar een constante-regio gensegment ( C ).

plementeiwitten (in eerste instantie aan C1q) waardoor het complementsysteem geactiveerd wordt, en de binding aan celreceptoren, de zogenaamde Fc-receptoren. Veel van deze interacties hebben een zwakke bindingsaffiniteit, zodat een monomeer immunoglobuline geen complementactivatie veroorzaakt en ook niet bindt aan Fc-receptoren. Pas wanneer verscheidene zware ketens zich bij elkaar bevinden, bijvoorbeeld dankzij de binding van antistoffen aan een antigeen, ontstaat een multivalent complex met voldoende hoge affiniteit voor complementeiwit C1q, of voor een cluster van Fc receptoren. Duidelijke uitzonderingen hierop zijn de binding van monomeer IgG aan een receptor die transport van IgG door de placenta mogelijk maakt (de Fcn), de binding van monomeer IgG aan de Fc-gammareceptor type I (FcγRI) en de binding van monomeer IgE aan de FcεRI.

De binding van antigeen-antistofcomplexen aan complementeiwit C1q heeft activatie van de complementcascade tot gevolg. Dit resulteert in het vrijkomen van fragmenten van complementeiwitten die ontstekingscellen kunnen activeren. Uiteindelijk wordt ook een aantal complementeiwitten op het antigeen gedeponeerd. Enerzijds kan dit resulteren in binding van het antigeen-antistofcomplex aan receptoren voor complementeiwitten welke zich bevinden op fagocyterende cellen. Anderzijds, in de situatie dat het antigeen een micro-organisme is, kan een complex van complementeiwitten het membraan van het micro-organisme zodanig beschadigen dat lysis van het micro-organisme optreedt. IgM, IgG1 en IgG3 zijn goed in staat complement te activeren. IgG2 meestal niet en IgG4 niet. Met betrekking tot IgA is er nog geen eenstemmigheid waar het de eigenschap tot C-activatie betreft. Waarschijnlijk kunnen IgA-bevattende complexen wel het complementsysteem activeren via de zogenaamde alternatieve route. IgD en IgE activeren het complementsysteem niet.

#### De interactie met Fc-receptoren

De belangrijkste celreceptoren voor de zware ketens van IgG staan in tabel 1. Voor IgG zijn vier receptoren bekend: Fcn, FcεRI, FcεRII, en FcεRIII, met nog subtypen voor FcεRII en FcεRIII. De binding van IgG-bevattende antigeen-antistofcomplexen veroorzaakt activatie van de cellen die de receptor dragen. De Fcn verzorgt het transport van moederlijk IgG over de placenta naar de foetus. Verder heeft de Fcn een belangrijke rol bij het metabolisme van IgG. De receptoren FcεRII en FcεRIII op granulocyten en macrofagen zijn van groot belang voor de fagocytose van antigeen-antistofcomplexen. Interessant is dat de subklassen van IgG verschillende affiniteiten hebben voor deze receptoren. IgG1 en IgG3 binden in het algemeen goed aan deze Fc-receptoren. IgG2 bindt alleen goed aan de FcεRII. In dit verband is het van belang op te merken dat er genetische varianten van FcεRII voorkomen. Een variant van de FcεRII waar IgG2 niet aan kan binden komt homozygoot voor bij ca. 25 % van de Kaukasische populatie. De lage bindingsactiviteit van IgG2 met deze receptor heeft tot gevolg dat bij deze individuen IgG2-bevattende anti-

geen-antistofcomplexen niet goed worden gefagocyteerd. In een aantal studies is een duidelijke relatie gevonden tussen het voorkomen van deze variant van de receptor en het optreden van recidiverende infecties of ernstiger manifestaties van ziekten (3).

Voor IgE zijn twee receptoren bekend, FcεRI en FcεRII. FcεRI komt voor op mestcellen en basofiele leukocyten. Monomeer IgE kan aan deze receptoren binden, en de binding van allergenen aan het IgE zorgt voor 'cross-linking' van de receptoren en celactivatie. Dit heeft tot gevolg dat grote hoeveelheden ontstekingsmediatoren vrijkomen uit de cellen met typische verschijnselen van IgE-allergie als resultaat zoals bijvoorbeeld bij hooikoorts, allergische rinitis, of allergisch astma.

Voor IgA bestaan eveneens twee Fc-receptoren, FcαRI en FcαRII. Zij kunnen bijdragen aan de fagocytose van IgA-bevattende antigeen-antistofcomplexen (4).

#### Functies van immunoglobulinen

Bij de volwassen mens bedraagt de hoeveelheid IgG in het bloed onder normale omstandigheden ca. 10 tot 14 g/l; IgG vormt daarmee de grootste bijdrage aan de afweerstoffen. Daarna volgen IgA en IgM met elk enkele grammen per liter, waarbij gezien de grootte van IgM het aantal IgM-moleculen bijna tien keer lager is dan dat van IgA. Tenslotte IgD met ca. 50 mg/l en IgE met ca. 0,1 mg/l. In externe secretievloeistoffen als darmvloeistof, melk, speeksel en urine, is secretair IgA in relatief hoge hoeveelheden aanwezig, variërend van 50 mg/l in darmvloeistof tot 1,5 g/l in melk. De hoeveelheid IgG in externe secretievloeistoffen kan variëren van 5 mg/l in darmvloeistof tot 0,1 g/l in melk (5). Is in genoemde voorbeelden de hoeveelheid IgA steeds hoger dan die van IgG, in sommige andere secreties, zoals bijvoorbeeld de vloeistof die het luchtwegepitheel bekleedt, zijn de hoeveelheden IgA en IgG ongeveer gelijk (6).

Bij het contact met antigenen zijn karakteristieke functies van de verschillende immunoglobulinen opvallend. Bij een eerste contact met antigenen worden vooral IgM-antistoffen gevormd, bij een tweede en volgend contact vooral IgG-antistoffen (zie ook het tweede deel van dit artikel). Voor de IgG-subklassen zijn verschillende functies weggelegd. IgG1 en IgG3

**Tabel 1.** De interactie van IgG-subklassen met Fc-receptoren voor IgG

|                | IgG <sub>1</sub> | IgG <sub>2</sub> | IgG <sub>3</sub> | IgG <sub>4</sub> |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fcn            | H+               | H+/-             | H+               | H+/-             |
| FcαRI          | H+               | -                | H++              | H                |
| FcαRII         | L++              | L+++             | L+++             | -                |
| FcαRII Variant | L++              | -                | L+++             | L                |
| FcαRIII        | L++              | -                | L++              | L                |

H, monomeer IgG kan aan de receptor binden; L, alleen multimeer IgG heeft voldoende affiniteit voor binding aan de receptor. +/- tot +++ geeft mate van binding aan; - geen binding.

spelen vooral een rol als antistoffen tegen eiwitantigenen, IgG2 vooral als antistoffen tegen polysacchariden, het sterkst tot uiting komend bij de vorming van antistoffen tegen polysacchariden van *Streptococcus pneumoniae*. De achtergrond van deze differentiatie is niet bekend. IgG4-antistoffen worden pas gevormd na langdurig en herhaaldelijk contact met antigenen. Voor IgA en IgD zijn wat reacties met antigenen betreft nog geen specifieke aspecten naar voren gekomen. In de IgE-klasse kunnen antistoffen tegen uiteenlopende antigenen voorkomen. Zo worden bijvoorbeeld bij vaccinatie met tetanus-toxoïd naast IgM- en IgG-antistoffen soms ook IgE-antistoffen geïnduceerd (7). IgE is echter vooral van belang bij de afweer tegen parasitaire infecties, en bij de vorming van antistoffen tegen allergenen.

Verlaagde gehalten van immunoglobulinen kunnen het gevolg zijn van deleties van de genen die coderen voor de zware keten. In de meeste gevallen zijn verlaagde gehalten echter het gevolg van stoornissen in de regulering van de productie van immunoglobulinen (8). De achtergronden van deze stoornissen kunnen liggen op het niveau van cel-celinteracties en van de productie van cytokinen, maar de mechanismen zijn nog niet in detail bekend.

IgG is van essentieel belang voor een goede immunologische afweer. Patiënten met een sterk verlaagd IgG-gehalte, ook wel aangeduid als agammaglobulinemie, lijden aan frequente en ernstige bacteriële infecties. Vrijwel altijd dienen dergelijke patiënten met antibiotica te worden behandeld. Ook is toediening van immunoglobulinen bij deze patiënten een effectief middel om infecties te voorkomen. Wanneer individuen alleen een verlaagd IgA hebben is er wel sprake van een verhoogd risico voor het optreden van infecties, maar een aanzienlijk percentage mensen met een selectieve IgA-deficiëntie is klachtenvrij (9). Kennelijk zijn andere immunoglobulinen vaak in staat de functies van IgA in de weefsels en in de secretievloeistoffen in voldoende mate over te nemen. Selectieve verlagingen van IgM komen heel weinig voor maar zijn wel geassocieerd met infectieziekten. IgD in de circulatie lijkt bij de mens niet essentieel te zijn, evenmin als IgE. Zoals gezegd zijn er vier subklassen van IgG. Selectieve verlagingen van IgG1, IgG2, of IgG3 zijn geassocieerd met infecties; echter ook hier geldt dat andere (sub)klassen vaak de functies van een bepaalde subklasse kunnen overnemen. Voor zover bekend komt selectieve volledige afwezigheid van IgG3 bij mensen niet voor (8), hetgeen suggereert dat IgG3 een onmisbare rol heeft in het afweersysteem. Selectieve IgG4-verlagingen zijn meestal asymptomatisch.

### **Antistofrespons na vaccinatie**

#### *Humorale versus cellulaire respons*

Voor een goede bescherming tegen pathogene micro-organismen zijn specifieke antistoffen en/of specifieke cytotoxische T-lymfocyten gericht tegen het micro-organisme noodzakelijk. Bij extracellulaire pathogenen is de vorming van specifieke antistoffen meestal voldoende voor bescherming. Bij intracellulaire pathogenen, in het bijzonder virussen, kunnen

antistoffen wel bijdragen aan het voorkomen van de verspreiding van virussen in het lichaam, maar zodra een virus zich intracellulair heeft genesteld is meestal de aanwezigheid van specifieke cytotoxische T-lymfocyten noodzakelijk om het virus op te ruimen. De vorming van deze antistoffen en de vorming van cytotoxische T-lymfocyten is afhankelijk van antigeen-presenterende cellen (dendritische cellen), groeifactoren en helper-T-lymfocyten.

Vaccinaties zijn bedoeld om een beschermende hoeveelheid antistoffen en/of cytotoxische T-lymfocyten te induceren, respectievelijk een humorale en/of cellulaire afweer. Welk type afweer wordt geïnduceerd hangt af van het soort antigeen waarmee de vaccinatie wordt uitgevoerd en van het al dan niet toevoegen van bepaalde hulpstoffen (adjuvantia) aan een vaccin. Bij blootstelling aan eiwitten en bacteriële componenten worden wel antistoffen maar meestal geen cytotoxische cellen geïnduceerd. Met (verzwakte) virussen worden in het algemeen naast antistoffen ook cytotoxische T-lymfocyten geïnduceerd. Bij de ontwikkeling van een nieuw vaccin wordt gezocht naar een samenstelling van zo'n vaccin dat de gewenste afweer induceert. Herhaalde vaccinaties met een vaccin zijn nodig om een goede geheugenfunctie van de immunrespons (zgn. 'memory') op te bouwen. In de praktijk worden antistoftiters soms ook gebruikt als surrogaatparameters voor een goede cellulaire afweer.

#### *De antistofrespons in het algemeen*

Het humorale immuunsysteem reageert na een eerste contact overwegend met het aanmaken van antistoffen van de IgM-klasse. Dit IgM is al na verloop van enkele dagen in het serum aantoonbaar. Deze respons wordt de primaire respons genoemd. Bij een volgend contact met hetzelfde antigeen reageert het immuunsysteem opnieuw met het aanmaken van antistoffen. Deze respons wordt de secundaire respons genoemd. Een belangrijk verschil met de primaire respons is de veel kortere reactietijd van het immuunsysteem. Bovendien blijkt nu vooral IgG te worden gevormd dat geruime tijd (tot enkele maanden) in het serum aantoonbaar blijft. Het immuunsysteem blijkt dus in staat zich het eerste contact te 'herinneren' en daardoor beter en sneller te kunnen reageren bij volgende contacten met hetzelfde antigeen. Het gevolg daarvan is dat de verwekker geëlimineerd of geneutraliseerd wordt en geen ziekte optreedt. Dit geldt voor de meeste kinderziekten. Deze memory-eigenschap is geheel afhankelijk van antigeenspecifieke T-lymfocyten. Bij herhaald contact met het antigeen blijkt bovendien dat het IgG zich steeds sterker kan binden (affiniteitsrijping) en dat de respons specifiekier wordt (zie ook "De vorming van immunoglobulinen"). Behalve de aard van het antigeen beïnvloeden de plaats van binnendringen en de hoeveelheid antigeen de immunrespons. Ook de leeftijd is een belangrijke factor. Bij vaccins wordt de immunrespons behalve door toedieningswijze en dosering ook bepaald door de samenstelling, met name of het om een 'dood' of een 'levend' vaccin gaat, de aanwezigheid van een adjuvans, of andere vormen van antigene presentatie, zoals conjugatie.

### De antistofrespons bij het jonge kind

In de foetale ontwikkeling begint de productie van antistoffen (IgM en iets later ook IgG) al in het eerste trimester van de zwangerschap. De IgG-antistoffen passeren de placenta wel, IgM-antistoffen zijn groter en passeren niet. Bij de pasgeborene is de aanwezigheid van specifiek IgM dan ook een aanwijzing voor een intra-uteriene infectie. De placentaire passage van IgG van de moeder naar de foetus vindt vooral vanaf de dertigste zwangerschapsweek plaats en bereikt door actief transport een hoogtepunt in de laatste weken van de zwangerschap (zie ook "Biologische eigenschappen van immunoglobulinen"). De grote hoeveelheden IgG die bij pasgeborenen worden gevonden zijn overwegend van moederlijke oorsprong. Gezonde, op tijd geboren zuigelingen zijn in staat om zowel met de cellulaire als humorale immuunrespons op een antigene prikkel te reageren, zoals blijkt uit de effectieve respons op BCG en hepatitis-B-vaccin. Bij pasgeborenen is de respons tegen eiwit-antigenen al zeer ver ontwikkeld maar nog niet op volwassen niveau. Tegen sommige polysaccharide-antigenen blijkt het jonge kind pas ver in het tweede levensjaar IgM te kunnen vormen. Hierbij treedt geen activatie van T-cellen op. Ook passieve, maternale immuniteit beschermt maar kortdurend. Dit verklaart waarom zuigelingen zo gevoelig zijn voor infecties met *Haemophilus influenzae* type b en meningococci. Wanneer in vaccins deze polysacchariden door conjugatie gebonden aan dragereiwitten worden aangeboden, is dit onvermogen overwonnen, en blijkt het immuunsysteem wel in staat om hiertegen op zeer jonge leeftijd een effectieve gecombineerde B- en T-celrespons te genereren.

Na de geboorte daalt de concentratie van transplacentair verkregen moederlijke antistoffen. Zij kunnen de pasgeborene, afhankelijk van de titerhoogte, gedurende enkele maanden beschermen (passieve immunisatie). Na de geboorte komt het kind met zeer vele nieuwe antigenen in contact en begint het zelf met het opbouwen van een eigen immuniteit. De eigen productie van IgG houdt echter geen gelijke tred met de afbraak van moederlijke antistoffen, waardoor in de tweede en derde levensmaand de totale IgG-spiegel relatief laag is. Mede hierdoor zijn (sterk) premature kinderen en à terme geboren kinderen vanaf de leeftijd van twee tot drie maanden relatief gevoelig voor infecties. De consequentie hiervan voor het vaccinatieprogramma is dat de vaccinaties bij voorkeur op de leeftijd van twee maanden moeten beginnen. Bij prematuur geboren kinderen mag dus niet voor een te korte zwangerschapsduur worden gecorrigeerd en start men met de eerste vaccinaties gewoon op de leeftijd van twee maanden. Welke antistoffen het kind overigens van de moeder krijgt, hangt af van de moederlijke immunestatus, opgebouwd door de vaccinaties of ziekten die zij kreeg.

### Natuurlijk en kunstmatig opgewekte immuniteit

Actieve en passieve immuniteit kunnen ook kunstmatig worden opgewekt, door respectievelijk vaccinatie en toedienen van serum of immunoglobuline. Tegenover het voordeel van vrijwel onmiddellijk intre-

dende bescherming staat bij passieve immunisatie het nadeel van een korte beschermingsduur. Passieve immunisatie wordt daarom zo mogelijk gecombineerd met actieve immunisatie met een vaccin. Theoretisch zouden in deze combinatie de passief toegediende antistoffen structuren van het antigeen kunnen afschermen en de combinatie daardoor minder werkzaam maken. Daar staat tegenover dat de antistoffen met antigenen complexen kunnen vormen waardoor effectiever fagocytose en antigeenpresentatie kan plaatsvinden.

De term 'kunstmatige immuniteit' is misleidend. Bij actieve immunisatie door vaccinatie worden immers dezelfde natuurlijke mechanismen opgewekt als bij elke andere wijze van het lichaam binnendringen van het antigeen. Slechts de wijze en het moment waarop een kind met een antigeen in contact komt is bewust door de mens gekozen en dus anders dan natuurlijk contact.

### Vaccinatieschema's

#### Algemeen vaccinatieschema (RVP)

In Nederland worden een aantal vaccins volgens een vaststaand schema op vrijwillige basis toegediend. Dit Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wordt aangeboden door de rijksoverheid en is in 1957 van start gegaan met het DKT-vaccin tegen difterie, tetanus en kinkhoest en een afzonderlijk poliovaccin (P). Inmiddels is het RVP aanzienlijk uitgebreid en omvat de vaccins zoals weergegeven in tabel 2. Vrij recent zijn er in het RVP de volgende uitbreidingen en wijzigingen doorgevoerd: een vaccinatie op 4-jarige leeftijd met een acellulair kinkhoestvaccin in 2001, op 14 maanden *Meningococci* C-vaccinatie in 2002 en het gemengd toedienen van DKTP en *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en het toevoegen van hepatitis B voor speciale doelgroepen aan het programma in 2003.

De in verschillende landen toegepaste vaccinatieschema's zijn sterk vergelijkbaar in opbouw. Hoewel ze divers lijken (vroeger of later begin, kortere of

**Tabel 2.** Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) vanaf 01-01-2003

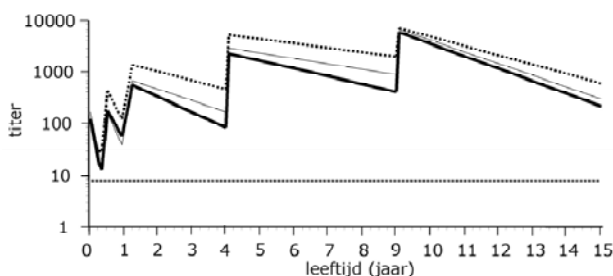
| Leeftijd   | Injectie 1 | Injectie 2 |
|------------|------------|------------|
| 2 maanden  | DKTP/Hib-1 | HepB-1*    |
| 3 maanden  | DKTP/Hib-2 |            |
| 4 maanden  | DKTP/Hib-3 | HepB-2*    |
| 11 maanden | DKTP/Hib-4 | HepB-3*    |
| 14 maanden | BMR-1      | MenC       |
| 4 jaar     | DTP-5      | aK         |
| 9 jaar     | DTP-6      | BMR-2      |

Afkortingen: D = difterie; K = kinkhoest ('whole cell'); T = tetanus; P = polio (type 1, 2 en 3); Hib = *Haemophilus influenzae* type b; HepB = hepatitis B; BMR = bof, mazelen, rubella (rode Hond); MenC = meningokokken C; aK = acellulair kinkhoest. \* vaccinatie alleen voor specifieke doelgroepen.

langere intervallen, etc.), zijn het variaties op dezelfde opbouw. De diversiteit wordt mede bepaald door de historie, de infectiedruk bij bepaalde leeftijd, de zorgsystemen waardoor de vaccinaties op bepaalde tijden gecombineerd kunnen worden met andere zorgcontacten, en de onderbouwende informatie van de producenten van vaccins. Wanneer eenmaal een traditie is ontstaan, is veranderen zeer moeilijk, wat niet als nadeel hoeft te worden uitgelegd: een zekere mate van continuïteit bevordert het wortelen van een programma bij de bevolking en is dus voor de acceptatie van een landelijk vaccinatieprogramma een groot voordeel. Veranderingen zijn alleen zinvol wanneer grote verbeteringen worden verwacht (10, 11). Ieder vaccin of vaccintype heeft een optimaal toedieningsschema. Door de verschillen in eigenschappen hebben vaccins die uit gedode of geïnactiveerde ziektekiemen of componenten hiervan bestaan ('dode vaccins') wezenlijk andere toedieningsschema's dan vaccins die levende, verzwakte micro-organismen bevatten ('levende vaccins').

#### Dode vaccins

Dode of geïnactiveerde vaccins (bijvoorbeeld D, T, K, P, Hib, Hep B, MenC) bestaan uit gedode micro-organismen, of antigenen hieruit. Immuniteit wordt opgebouwd door twee of drie 'priming'-doses en onderhouden door revaccinaties. Voor de opbouw van duurzame immuniteit zijn voor de meeste geïnactiveerde vaccins tenminste drie doses nodig, gegeven volgens een 2+1- of 3+1-schema (afhankelijk van leeftijd en vaccin). In het RVP wordt de basisimmunisatie voor DKTP/Hib-vaccin bereikt met een primaire serie van drie doses in het eerste levenshalfjaar, gevolgd door een eerste revaccinatie op de leeftijd van elf maanden. Met de priming wordt in relatief korte tijd bescherming aangelegd. Ook wordt het immunologisch geheugen geactiveerd ('memory'), waardoor later bij contact met hetzelfde antigeen, of dat nu door ziekte of revaccinatie is, een booster-reactie wordt opgewekt. Met een booster-reactie bedoelt men de versnelde en sterke afweerreactie. Het onderhoud van de immuniteit is bij een goed aangelegde 'memory' zeer efficiënt. Dit is echter afhankelijk van het antigeen.



**Figuur 3.** Verloop antistoffen gericht tegen polio type 1 (.....), type 2 (—) en type 3 (—) bij kinderen tot 15 jaar na vaccinatie op 3, 4, 5, 11 maanden, 4 jaar en 9 jaar (oude schema). Titers zijn bepaald in een virusneutralisatie-assay. De beschermende ondergrens van 8 is aangegeven met een stippellijn. Bloedafnames vonden plaats tegelijk met de vaccinatie, 1 maand na iedere vaccinatie en op de leeftijd van 15 jaar.

#### Antistofrespons

Een in 1980 gestart en in 2001 afgerond prospectief longitudinaal onderzoek leverde gegevens over antistofpatronen op na het doorlopen van het gehele RVP (12). In figuur 3 wordt het antistofpatroon gericht tegen poliomyelitis type 1, 2 en 3 geïllustreerd. Na een afname van de maternale antistoffen stijgt de GMT ('geometric mean titer') na het uitvoeren van de primaire serie. Vervolgens treedt er een lichte daling van de titer op, die wordt gevolgd door een sterke stijging na de revaccinatie op 11 maanden. Ook de boosters op 4- en 9-jarige leeftijd geven een zelfde patroon te zien ('zaagtand-patroon') en zorgen dat de GMT niet beneden de beschermende ondergrens daalt. De daling van de antistoftiters zal eerder volgens een hyperbole curve verlopen dan de in figuur 3 aangegeven rechte lijn, maar tussen de vaccinaties in zijn geen extra bloedmonsters afgenomen (13). Voor difterie en tetanus werden zeer vergelijkbare patronen verkregen, terwijl het voor kinkhoest ten tijde van de uitvoering van dit onderzoek nog niet duidelijk was hoe beschermende antistoftiters bepaald konden worden. Andere dode vaccins (Hib, MenC, HepB) waren toen nog niet in het RVP opgenomen.

Na het uitvoeren van de basisimmunisatie wordt in vrijwel 100% van de gevallen immuniteit opgebouwd tegen D, T, P en Hib (12, 13, 14, 15). Om de volledige humorale immuniteit te behouden zijn revaccinaties met DTP-vaccin noodzakelijk. Na de leeftijd van 4 jaar komen ernstige Hib-gevallen nauwelijks meer voor, zodat revaccinatie met Hib-vaccin niet zinvol is voor individuele bescherming, hooguit voor het handhaven van de groepsimmuniteit. De effectiviteit van het de kinkhoestvaccinatie na een volledige basisimmunisatie varieert van 80-90%. Kinkhoest komt in Nederland nog steeds endemisch voor, maar na vaccineren in een veel mildere, vaak asymptomatische vorm. Revaccineren met het 'whole cell'-kinkhoestvaccin wordt niet toegepast wegens het gevaar op een toename van ernstige bijwerkingen. Het effect van de in 2001 ingevoerde revaccinatie met acellulair kinkhoestvaccin, dat veel minder bijwerkingen vertoont, kan nu nog niet met zekerheid worden vastgesteld, maar de eerste aanwijzingen lijken gunstig te zijn. Afhankelijk van de leeftijd kan ook één vaccinatie voldoende zijn voor de opbouw van immuniteit zoals MenC-vaccinatie bij kinderen ouder dan één jaar.

#### Vaccinatie-intervallen

Het standaard interval is bij de meeste dode vaccins minimaal vier weken en vrijwel nooit korter. Langere intervallen leiden niet tot verlies van effect van vorige vaccinaties, maar geven zelfs een betere duurzaamheid. De maximale lengte van dit interval is niet bekend, maar is zeker vijf, wellicht zelfs tien jaren. Na een enkele dosis met hepatitis-B-plasma-vaccin bleek na twaalf jaar nog een goede 'memory'-reactie op te treden. Tegenover de betere duurzaamheid door langere intervallen staat de minder snelle opbouw van immuniteit. We gaan er tegenwoordig van uit dat elke vaccinatie telt en dat daarop met de verdere versterking van immuniteit kan worden voortgebouwd.

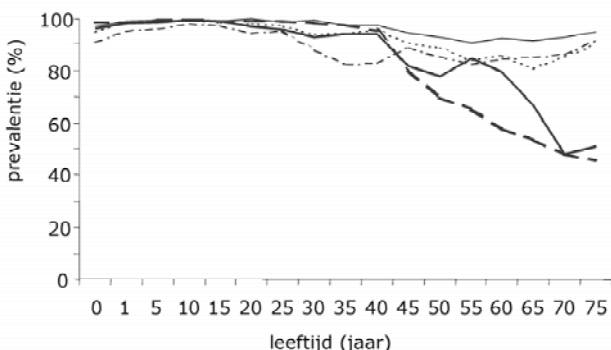
Onderbroken vaccinatieseries hoeven daarom zelden opnieuw te worden gestart.

Kortere vaccinatieintervallen kunnen bij tijdgebrek worden toegepast, zoals bij reizigers. DTP kan in dergelijke situaties met een interval van twee weken worden toegediend. De beschermingsduur is dan mogelijk korter, maar hoogstwaarschijnlijk voldoende ter overbrugging van de voorgenomen reis. Een nog korter interval is niet zinvol. Een sneller beschermende immuunrespons kan vaak ook worden opgewekt door het toedienen van een hoge dosis antigenen, zoals bij geïnactiveerde polio- en hepatitis-A-vaccins.

#### Levende vaccins

Bij de levende vaccins (zoals B(of), M(azelen), R(ubella), apart of gecombineerd, varicella en gele koorts, BCG) berust de immuniteitsopbouw op het doormaken van een infectie met levende, verzwakte micro-organismen ('vaccinitis'). Levende vaccins 'slaan aan' of niet. Na toediening treedt infectie op die leidt tot activatie van het immuunsysteem. Het vroegst mogelijke moment voor de eerste dosis wordt in het algemeen afgestemd op het verdwijnen van moederlijke antistoffen. Dit moment hangt af van de afweging tussen immunologische rijping enerzijds en de kans op infectie anderzijds. Rond de leeftijd van zes maanden heeft ongeveer 50% van de zuigelingen nog BMR-antistoffen van de moeder, rond de leeftijd van twaalf maanden komt dit nog maar sporadisch voor. Een in het tweede levenshalfjaar gegeven BMR wordt daarom niet als geldige vaccinatie gerekend en moet herhaald worden op de aanbevolen leeftijd vanaf 14 maanden. De reden is dat maternale antistoffen de effectiviteit van BMR-vaccinatie nadelig beïnvloeden.

Omdat levende vaccins niet altijd aanslaan (dat wil zeggen dat een adequate immuunrespons wordt opgewekt), wordt in sommige vaccinatieprogramma's (zoals het RVP) een tweede-kans-vaccinatie gegeven. Deze tweede kans dient om immuniteit op te wekken bij degenen bij wie de eerste vaccinatie niet is aangeslagen (ongeveer 2 tot 5% van de gevaccineerden) en om alsnog gelegenheid tot vaccinatie te geven aan



**Figuur 4.** Leeftijdsspecifieke prevalentie van beschermende antistoftiters van difterie (—), tetanus (---), poliomyelitis type 1 (—), type 2 (.....) en type 3 (-.-) in een landelijke steekproef (1995/1996) onder de algemene bevolking. Weergegeven is het verloop van de geometrisch gemiddelde antistoftiters per leeftijdsklasse (0 = 0-1 jaar, 1 = 1-5 jaar, 5 = 5-10 jaar, etc.).

degenen die de eerste kans hebben gemist. Bovendien wordt de wel al aanwezige immuniteit tijdelijk versterkt door de booster-respons (16).

#### Immuunstatus Nederlandse bevolking

Om inzicht te krijgen in de immuniteit van de Nederlandse bevolking is in 1995-1996 een serumbank opgezet van een steekproef van de algemene Nederlandse bevolking. Daarnaast werden sera verzameld uit gemeenten met een lage vaccinatiegraad, waar relatief veel mensen wonen die behoren tot een bevolking gerefomedeerde groepering. De vaccinatiegraad in Nederland voor minimaal drie D(K)TP-vaccinaties in het eerste levensjaar is 97%. Buiten het RVP wordt DTP-vaccinatie vooral in verband met militaire dienst en reizen gegeven en tetanusvaccinatie na een verwonding (17). De vaccinatiegraad voor BMR is ruim 95% bij zowel de zuigelingen (14 maanden) als bij de schoolgaande kinderen (9 jaar) (16).

#### Antistofrespons DTP

De prevalentie van difterie- en tetanusantistoffen met een beschermende titer ( $\geq 0,01$  IU/ml) was 88% en 86% in de algemene bevolking (figuur 4). Bij tenminste 90% (type 3) tot 96% (type 1) konden voldoende beschermende antistoffen (titer  $\geq 1:8$ ) tegen poliovirus worden gemeten. Voor personen jonger dan 50 jaar (ten tijde van het onderzoek (1995/96)) waren de prevalenties hoog ( $>95%$  voor DTP, uitgezonderd polio type 3  $> 91%$ ). Maar voor difterie en tetanus nam de prevalentie af met de leeftijd voor degenen die geboren waren voordat vaccinatie was geïntroduceerd ( $\geq 50$  jaar) tot zelfs respectievelijk 70% en 60% (figuur 5). Voor polio bleef de seroprevalentie in deze bevolkingsgroep boven de 85%. Volwassenen zijn dus goed beschermd tegen poliomyelitis, maar een aanzienlijk deel heeft geen of nauwelijks difterie- en/of tetanus-antistoffen. Dit hoeft nog geen grote problemen op te leveren gezien het feit dat de difterie-epidemie in de 90-jaren in Rusland na een dramatische terugval in de vaccinatiegraad aldaar geen verspreiding naar West-Europa te zien heeft gegeven. Waakzaamheid blijft echter geboden vanwege de wereldwijd verhoogde mobiliteit en een extra revaccinatie van de ouderen blijft een punt van discussie. Onder bevolking gerefomedeerden, een groep met een lage vaccinatiegraad, werden bij respectievelijk 40%, 60%, 65%, 59% en 69% van de onderzochte personen antistoffen tegen difterie, tetanus en poliovirus type 1, 2 en 3 gemeten. Aangezien deze bevolkingsgroep in sociaal en geografisch opzicht geclusterd is, en dus niet kan rekenen op de groepsimmuniteit, is dit percentage zeker niet afdoende voor bescherming, hetgeen zich in het verleden diverse keren heeft bevestigd (polio uitbraken in 1972, 1978 en 1992).

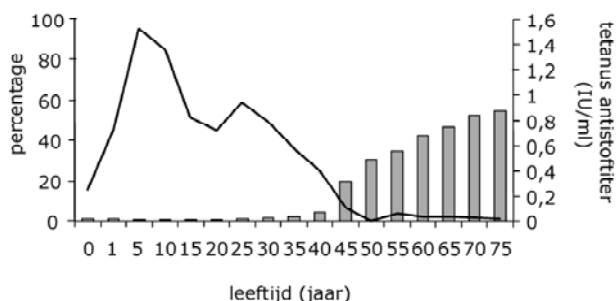
#### Antistofrespons BMR

De prevalentie van antistoffen tegen bof, mazelen en rodehond in de landelijke steekproef was respectievelijk 95%, 96% and 96% (figuur 6). De geometrisch-gemiddelde antistoftiter ('geometric mean titer'; GMT) voor BMR-antistoffen in de gevaccineerde bevolking was lager dan in de ongevaccineerde bevolking die



de natuurlijke infectie heeft doorgemaakt. Dit effect van 'waning immunity' door een sterk verminderde circulatie van het virus onder de gevaccineerde bevolking was het duidelijkst bij mazelen (18, 19, 20). De totale seroprevalentie onder de bevindelijk gereformeerden was 3-5% lager dan in de landelijke steekproef, wat toe te schrijven was aan de lage prevalentie van BMR-antistoffen onder de 1- tot 4-jarigen van deze groep (36%, 38%, 55%), tegen >95% in gevaccineerde 1- tot 4-jarigen. Deze lage prevalentie van antistoffen in die jonge groep lag ten grondslag aan de recente mazelenepidemie (1999-2000) onder bevindelijk gereformeerde kinderen. Ook al was de immuniteit voor mazelen in de gevaccineerde leeftijdsgroepen theoretisch net te laag (<95%), toch bleek er nauwelijks verspreiding van de ziekte naar de algemene bevolking (16). Wel werden er ongeveer 100 kinderen die nog niet voor BMR-vaccinatie in aanmerking kwamen geïnfecteerd en ziek.

Het RVP induceert langdurige bescherming tegen difterie, tetanus, poliomyelitis, mazelen, bof en rubella. De volwassenen zijn goed beschermd tegen poliomyelitis, maar een aanzienlijk deel lijkt geen of zeer lage antistoftiters te bezitten tegen difterie en tetanus. Voor mazelen en in mindere mate voor bof en rubella lijkt de GMT bij adolescenten aan de lage kant, terwijl de andere bevolkingsgroepen goed beschermd zijn. De immuniteit binnen de vaccinatie afwijzende, bevindelijk gereformeerde groeperingen is laag en kan in principe nog steeds leiden tot verspreiding van deze pathogenen. Voor een aantal vaccins was deze studie te kort na introductie of zelfs voor introductie in het RVP (Hib, MenC, HepB). Om de hierboven genoemde trends goed te monitoren en data over immunresponsen en bescherming van recenter vaccins te genereren is een herhaling van deze studie noodzakelijk. Ook voor kinkhoest is een dergelijke studie dringend gewenst, omdat nu wel beter bekend is welke antistoftiters bijdragen aan bescherming tegen kinkhoest. Zodoende kan het effect van de invoering van de acellulaire booster nu wel bestudeerd worden.



**Figuur 5.** Prevalentie van beschermende tetanus antistoftiters zoals gemeten in een landelijke steekproef onder de algemene bevolking uit 1995/96. Weergegeven is het verloop van de geometrisch gemiddelde antistoftiter (getrokken lijn) per leeftijdsklasse (0 = 0-1 jaar, 1 = 1-5 jaar, 5 = 5-10 jaar, etc.). Het percentage mensen met een titer (<0,01 IU/ml) die te laag is om te beschermen wordt aangegeven door de gearceerde balken.

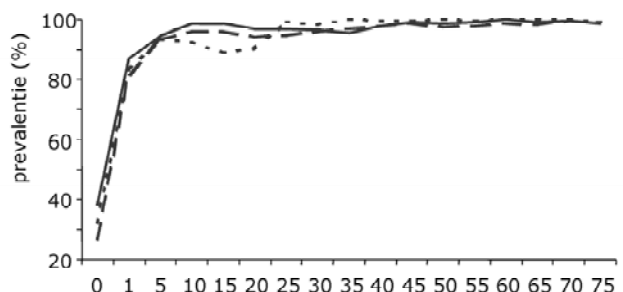
## Immunoglobulinen in het medisch-immunologisch en klinisch-chemisch laboratorium

In het medisch-immunologisch en klinisch-chemisch laboratorium is er regelmatig vraag naar de kwantitatieve bepaling van immunoglobulinen. Enerzijds is deze vraag van belang bij onderzoek van de immunusstatus, anderzijds bij plasmacelwoekeringen. Dit laatste wordt elders in dit themanummer besproken (21). Bij het immunusstatusonderzoek is het vooral van belang lage gehalten van immunoglobulinen goed vast te kunnen stellen. Voor een optimalisering van de standaardisatie van de bepalingen van immunoglobulinen en van andere serumeiwitten loopt in Nederland het project 'calibratie 2000' (22).

Bij het immunusstatusonderzoek komt verder de vraag naar voren of de patiënt in staat is een humorale immunologische respons te maken. Bij dit onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen 'memory'-respons en 'primaire'-respons. Voor het verkrijgen van inzicht in de primaire respons kan de reactie op vaccinatie met rabiësvaccin worden getest, mits de betreffende persoon niet eerder met dit antigeen in contact is geweest. Ook kan vaccinatie met 'Key Hole Limpet Hemocyanine' voor deze vraagstelling worden gebruikt. De secundaire immunusrespons kan worden bestudeerd door de reactie op vaccinatie met difterie en/of tetanus-toxoïd te testen. De kwantitatieve analyse van de antistofrespons in het kader van immunusstatusonderzoek wordt door gespecialiseerde laboratoria uitgevoerd.

## Literatuur

1. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002; 105: 9-19.
2. Kenter AL. Class-switch recombination: after the dawn of AID. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 190-198.
3. Sorge NM van, der Pol WL van, de Winkel JG van. FcγR polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue antigens* 2003; 61: 189-202.



**Figuur 6.** Leeftijdsspecifieke seroprevalentie tegen bof (---), mazelen (.....) en rubella (—) zoals gemeten in een landelijke steekproef onder de algemene bevolking uit 1995/96. Weergegeven is het verloop van de geometrisch gemiddelde antistoftiters per leeftijdsklasse (0 = 0-1 jaar, 1 = 1-5 jaar, 5 = 5-10 jaar, etc.).

4. Monteiro RC, de Winkel JG van. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 177-204.
5. Underdown BJ, Mestecky J. Mucosal Immunoglobulins. In Ogra PL et al. eds, *Handbook of Mucosal Immunology*, 2nd ed. Acad Press New York, 1999; 70-98.
6. Merrill WW, Out TA. Measurement of immunoglobulins in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir Rev* 1999; 66: 70-75.
7. Gruber C, Lau S, Dannemann A, Sommerfeld C, Wahn U, Aalberse RC. Down-regulation of IgE and IgG4 antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid by covaccination with cellular Bordetella pertussis vaccine. *J Immunol*. 2001; 167: 2411-2417.
8. Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol Rev* 2000; 178: 99-110.
9. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2001; 21: 303-309.
10. Booy R, Aitken SJ, Taylor S et al. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3, and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. *Lancet* 1992; 339: 507-510.
11. Schmitt H-J, Booy R, Weil-Olivier C, Damme P, Cohen R van, Peltola H. Child vaccination policies in Europe: a report from the summits of independent European vaccination experts. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 103-108.
12. Lafeber AB, Rümke HC, Burgmeijer RJF, Marzec AHJO, Berbers GAM. Prospectief Vaccinatie Onderzoek: Antistofrespons bij kinderen in het Rijksvaccinatieprogramma. Beschrijvend longitudinaal onderzoek - eindrapportage. RIVM report 000016001, 2002.
13. Melker HE de, Hof S van de, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. A population-based study on tetanus immunity in the Netherlands. *Vaccine* 1999; 18: 100-108.
14. Melker HE de, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Conyn-van Spaendonck MAE. Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 694-700.
15. Hof S van den, Melker HE de, Berbers GAM, Kraak PH van der, Conyn-van Spaendonck MAE. Antibodies to Haemophilus influenzae type b a few years after the introduction of routine vaccination. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 2-8.
16. Hof S van den, Melker HE de, Berbers GAM, Haas R de, Beaumont MTA, Conyn-van Spaendonck MAE. Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma: immuniteit van de Nederlandse bevolking tegen bof, mazelen en rodehond. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 273-277.
17. Melker HE de, Hof S van den, Berbers GAM, Conyn-van Spaendonck MAE. Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma: immuniteit van de Nederlandse bevolking tegen difterie, tetanus en poliomyelitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 268-272.
18. Hof S van den, Berbers GAM, Melker HE de, Conyn-van Spaendonck MAE. Seroprevalence of measles antibodies in the Netherlands, a cross-sectional study in a national sample and in municipalities with low vaccine coverage. *Vaccine* 1999; 18: 931-940.
19. Hof S van den, Beaumont MTA, Berbers GAM, Melker HE de. Antibodies against mumps in the Netherlands as assessed by indirect ELISA and virus neutralisation assay. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 703-709.
20. Haas R de, Hof S van den, Berbers GAM, Melker HE de, Conyn-van Spaendonck MAE. Prevalence of antibodies against rubella virus in the Netherlands nine years after changing from selective to mass vaccination. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 263-270.
21. Klases IS, Jol-van der Zijde EM, Jansen-Hoogendijk A, Bast BJEG, Radi J, Tol MJD van. Kwaliteit van de detectie van M-proteïnen in Nederland. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; xxx: xxx-xxx.
22. Klases IS, Lentjes EGWM, Jol-Van der Zijde CM, Backer ET, Kuypers AWHM, Baadenhuijsen H. The calibration 2000 project for serum proteins. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 159-162.

---

#### Summary

*Immunoglobulins and antibodies. Out TA, Berbers GAM and Rümke HC. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 165-174.*

The most important components of the humoral immune response in infections are specific antibodies against the concerning micro-organism. Antibodies are immunoglobulins with defined specificity. In the first part of this article the structure, synthesis and biological properties of immunoglobulins are discussed. The second part deals with the antibody response after vaccination. Besides topics as the antibody response in general and in young children, natural and "artificial" immunity and the vaccination schemes used in the Netherlands are discussed. Finally, the immune status of the Dutch population is paid attention to in light of the prevalence of antibodies against diphtheria, tetanus, mumps, measles and rubella.

*Keywords: immunoglobulins; class switch; Fc-receptor; vaccination; DKTP; immune status*