



LCI-richtlijn Kinkhoest

Diagnostiek (met medewerking van de NVMM)

Microbiologische diagnostiek

Directe diagnostiek

Voor detectie van infectie met *B.pertussis* is PCR van nasofaryngeaal materiaal aanzienlijk gevoeliger dan kweek maar de gevoeligheid van beide hangt sterk af van de ziekteduur op moment van bemonstering, en voorts van leeftijd en vaccinatiestatus. De sensitiviteit is het hoogst (80-100%) in de catarrale fase (als meestal nog niet aan kinkhoest wordt gedacht) maar daalt snel in het paroxysmale stadium met toename van de ziekteduur (zie figuur).

Na meer dan 3 weken ziekte is de gevoeligheid van PCR heel erg laag is er kans dat de antistof-respons al op gang is gekomen. Men kan dan eventueel PCR achterwege laten en primair serologie inzetten. Echter bij kinderen < 1 jaar en ongevaccineerde kinderen < 4 jaar is PCR altijd zinvol, ongeacht de ziekteduur, omdat bij hen de bacterie zich langer kan handhaven terwijl de antistof respons bij hen juist pas relatief laat op gang komt.

Een negatieve PCR sluit de diagnose kinkhoest niet uit (figuur). Vervolg van diagnostiek met serologie is dan aan de orde (zie paragraaf 3.1.2.). Als PCR en geen kweek wordt gedaan kan het nasopharyngeaal aspiraat of de nasofarynx-wat (met tip van dacron of flocked nylon) 'droog' of eventueel gestoken in een transportmedium zonder charcoal (charcoal remt PCR) naar het laboratorium worden vervoerd.

Kweek van nasofaryngeaal materiaal wordt in de praktijk bij individuele diagnostiek weinig meer toegepast. Kweek is wel van essentieel belang voor surveillance van circulerende stammen (zie paragraaf 3.2). De hoogste gevoeligheid wordt bereikt

als nasopharyngeaal materiaal meteen na afname uitgestreken wordt op selectieve vaste media en die meteen in een vochtig aërobe stoof worden geïncubeerd. Als na afname eerst transport van een nasofarynx-wat nodig is (met tip van dacron of flocced nylon) mag dat nooit 'droog' geschieden, hoe kort het transport ook duurt: de wat dient dan in een geschikt transportmedium gestoken te worden, bv Regan-Lowe of Stainer-Scholte bouillon of het bij E-swab (met flocced nylon tip) gebruikelijke Amies transport medium.

Indirecte diagnostiek

Na infectie met *B. pertussis* komt de antistofrespons tegen antigenen van de bacterie meestal pas tussen de 2^e en 4^e ziekte-week *op gang* en bereikt haar piek na 3 tot 8 weken; piekwaarden blijven dan enkele maanden aanwezig waarna een gestage daling inzet tot weer zeer lage waarden na enkele jaren. Na vaccinatie is er een gelijksoortig patroon van respons tegen de antigenen in het vaccin, zij het met een sneller begin en gemiddeld wat lagere piekwaarden. De snelheid van opkomst van de respons na infectie hangt af van de leeftijd en de immunestatus. De meest late opkomst van de antistofrespons is bij de jongste immuun-naïeve kinderen.

Er is internationaal consensus dat voor serologie van kinkhoest alleen ELISA's geschikt zijn die IgG antistoffen aantonen tegen pertussis toxine (PT, een eiwit dat alleen door *B. pertussis* wordt geproduceerd) én gekalibreerd zijn aan het internationale WHO IgG anti-PT referentieserum (verkrijgbaar bij NIBSC, London, UK). Resultaten kunnen dan uitgedrukt worden in Elisa units per ml (EU/ml) die equivalent zijn aan internationale WHO anti-PT IgG units per ml (IU/ml) zodat directe vergelijking met internationaal aanbevolen diagnostische afkapwaarden mogelijk is.

Als in een enkelvoudig (eerste) serum een waarde voor IgG anti-PT wordt gevonden die kenmerkend is voor de piekrespons na infectie (i.e. ≥ 100 IU/ml of ≥ 125 IU/ml) kan bij een symptomatische patiënt de diagnose recente/actuele infectie met *B. pertussis* met grote waarschijnlijkheid gesteld worden. De specificiteit van die afkapwaarden is respectievelijk 98% en 98.8%. Als de patiënt minder dan een jaar tevoren een 3^e, 4^e of 5^e vaccinatie met PT bevattend acellulair kinkhoestvaccin

heeft ontvangen is een diagnose op basis van hoge IgG anti-PT waarde in een enkelvoudig serum niet goed mogelijk omdat hoge waarden dan door vaccinatie geïnduceerd kunnen zijn. Als in een enkelvoudige (eerste) serum een IgG anti-PT waarden lager dan de diagnostische afkapwaarde wordt gevonden is recente/actuele infectie met *B.pertussis* niet uitgesloten (tenzij zeer lage waarde bij een reeds zeer lange ziekte duur) en is onderzoek van een twee serum afgenomen minstens 14 dagen na het eerste noodzakelijk. In gepaarde sera is een ≥ 3 -voudige stijging van anti-PT IgG tot een waarde >20 IU/ml in het 2^e serum diagnostisch voor actuele infectie met *B.pertussis* en geassocieerd met een specificiteit van vrijwel 100%.

Meting van anti-PT IgA draagt niet bij aan de diagnostische gevoeligheid van anti-PT IgG en compliceert serologische diagnostiek onnodig omdat goed gevalideerde afkapwaarden ontbreken. Omdat IgA niet of nauwelijks door vaccinatie geïnduceerd wordt is er wellicht wél een plaats voor IgA meting als getwijfeld wordt of een hoge IgG anti-PT waarde geïnduceerd is door recente infectie of door recente vaccinatie. Men zou in een dergelijk geval dan gebruik kunnen maken van de voor dat doel wél goed gevalideerde kinkhoest-serologie van RIVM-IDS: meting van zowel IgG anti-PT als IgA tegen gesonificeerde whole cell *B.pertussis* met genuanceerde interpretatie van combinaties van IgG en IgA waarden.

Typering voor bron- en contactonderzoek

Typering voor bron- en contactonderzoek is in de praktijk niet nuttig of noodzakelijk. Structurele kiemsurveillance is van belang ter bewaking van potentiële antigenen veranderingen van *B.pertussis* onder invloed van vaccinatie. Dat betreft een voortdurende activiteit van RIVM-IDS in samenwerking met een aantal MML's. Met kiemsurveillance en typering zijn aanwijzingen verkregen dat varianten van *Bordetella pertussis* uitgeselecteerd zijn én (zullen) worden die veranderd zijn ten aanzien van productie of structuur van de antigenen die vervat zijn in het kinkhoestvaccin.

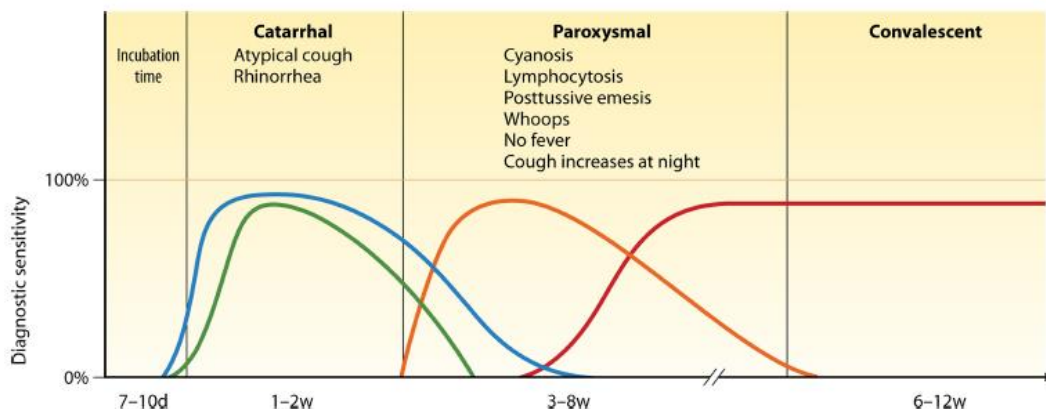
Niet-microbiologische diagnostiek

Bij patiënten met kinkhoest veroorzaakt door *B.pertussis* wordt vaak een lymfocytose gezien, met name bij zuigelingen en ongevaccineerden. Een infectie met *B.parapertussis* veroorzaakt geen lymfocytose omdat deze bacterie geen pertussistoxine produceert.

FIGUUR

Figuur (Van der Zee, 2015, figuur 5, toestemming voor gebruik moet gevraagd worden aan CMR, ASM, USA, de auteurs van de review hebben geen bezwaar).

Relatieve diagnostische gevoeligheden van kweek (groen), PCR (blauw), serologie (rood) en klinische diagnose (oranje) gedurende de verschillende stadia van infectie met *B.pertussis*. Voor duidelijkheid zijn de weergegeven gevoeligheden geïdealiseerd. Omdat met PCR DNA van niet levende bacteriën ontdekt kan worden kunnen positieve PCR resultaten 1 tot 2 weken langer verkregen worden dan positieve kweek resultaten.



Gebruikte referenties:

1. Van der Zee A, Schellekens J, Mooi FR. Laboratory diagnosis of pertussis. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(4): 1005-26.
2. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH; EU Pertstrain group. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Mar; 30(3): 307-12.
3. de Greeff SC, Teunis P, de Melker HE, Mooi FR, Elvers B, Notermans DW, Schellekens JFP. Two-Component Cluster Analysis of a Large Serodiagnostic Database for Specificity of Increases of IgG Antibodies against Pertussis Toxin and of Absolute Values in Single Serum Samples. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(9): 1452-56.
4. Riffelmann M, Thiel K, Schmetz J, Wirsing von König CH. Performance of Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of Antibodies to *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 2010; 48(12): 4459-63.