

Vaccinatie tegen rubella in Nederland

DOOR DR. J. HUISMAN*

Postnatale infectie met rubellavirus leidt — in de overgrote meerderheid der gevallen — tot een licht verlopend ziektebeeld; complicaties zoals encefalitis en postinfectieuze trombocytopenie zijn zeldzaam. De infectiositeit van rubella is minder groot dan van mazelen. Dit is de oorzaak van het feit dat kinderen gemiddeld eerder mazelen dan rode hond acquireren: in tegenstelling tot mazelen vormt de school in het laatste geval een belangrijke verspreidingsfactor.

Rubella is in Nederland een endemische ziekte die onregelmatige epidemische verheffingen vertoont: zo waren de jaren 1955, '64, '68 en thans '71 gekenmerkt door een groot aantal aangiften van deze ziekte. Door het hierboven geschetste gedrag is het te verklaren dat in Nederland omstreeks 90 procent van degenen die ressorteren in de leeftijdsgroep van 18 tot 21 jaar ten opzichte van deze ziekte immuun blijkt te zijn, te oordelen naar de uitkomst van serologische reacties. Dit percentage ligt boven de leeftijd van 25 jaren nog hoger (*Gispén en Brand-Saathof*).

Prenatale infectie met rubella is daarentegen een ernstige ziekte, die kan ontstaan wanneer een niet-immune, aanstaande moeder een infectie met het rubellavirus acquireert. Hoewel de meeste schade ontstaat na infectie in de eerste zestien weken van de graviditeit, menen sommige auteurs dat ook infecties in een latere periode van de zwangerschap (gehoor-)beschadigingen kunnen geven, die pas later worden opgemerkt (*Hardy en medewerkers*). Over het algemeen kan men stellen dat hoe vroeger rubella in de zwangerschap optreedt, hoe ernstiger de gevolgen voor het kind zullen zijn. Behalve de klassieke verschijnselen van het rubellasyndroom — zoals cataract, open ductus, gehoorstoornissen en geestelijke retardatie — kunnen ook verschijnselen van het „uitgebreide” rubellasyndroom worden waargenomen — zoals hepatosplenomegalie, purpura, afwijkingen in de metafyse van de lange pijpbeenderen, een te laag geboortegewicht en bovendien groeistoornissen, spontane abortus, vroeggeboorte en perinatale sterfte.

De frequentie waarin deze afwijkingen zijn aangetroffen, wordt zeer wisselend opgegeven. *Dudgeon* neemt aan dat — wanneer kleine, veelal later ontdekte afwijkingen en foetale sterfte worden meegerekend — men de frequentie gemiddeld op 30 tot 40 procent kan stellen, waarbij deze echter

* Hoofd afdeling besmettelijke ziekten, hygiëne en quarantaine, Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst Rotterdam (Directeur: Prof. Dr. L. Burema).

Samenvatting. Vaccinatie van geslachtsrijpe vrouwen lijkt alsnog de meest aangewezen weg om de gevolgen van een besmetting van de gravida met rubella voor de foetus te voorkómen. Belangrijke complicaties van de enting zijn niet bekend. Massavaccinatie van kleuter- en schoolkinderen lijkt voorlopig niet aangewezen. Zwangerschap vormt een absolute contra-indicatie. Gammaglobuline-toediening zal bij niet-geënte, niet-immune vrouwen haar plaats moeten blijven behouden.

in de eerste vier zwangerschapsweken ongeveer 80 procent, in de tweede maand 30 tot 40 procent, in de derde maand 20 procent en in de vierde maand ongeveer 10 procent bedraagt. Het is goed ons te realiseren dat deze afwijkingen uitsluitend zullen voorkomen bij kinderen van de ongeveer 5 tot 10 procent geslachtsrijpe, niet-immune vrouwen die rubella krijgen in de kwetsbare fase van de zwangerschap. Het aantal gevallen van congenitale rubella afwijkingen is voor Nederland niet bekend. Naar analogie van schattingen voor Engeland en België kan men aannemen dat dit aantal voor Nederland — afhankelijk van de epidemische situatie — enkele tientallen tot maximaal honderd gevallen per jaar zal bedragen. Ons inzicht in de frequentie van deze groep congenitale misvormingen wordt de laatste jaren in zoverre vertroebeld dat vaker dan voorheen — bij vastgestelde diagnose bij de gravida — tot „therapeutische” abortus wordt overgegaan.

Het gebruik van reconvalescenten — respectievelijk „normaal” gammaglobuline. Onder de stimulerende leiding van *Van Gilse* is in Nederland reeds in 1946 een begin gemaakt met de verstrekking van reconvalescentenserum en later van gammaglobuline aan zwangeren die in de eerste vier maanden van de graviditeit aan rubella worden geëxponerd. Thans wordt voor dit doel of reconvalescenten — of normaal gammaglobuline in hogere dosering gebruikt (respectievelijk 2 ml en 15 ml). Er vindt een follow-up plaats van de op deze wijze ingespoten gravididae door de „Rode Hond Werkgroep”. De gegevens die worden verkregen, zijn op het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid geanalyseerd. In de literatuur zijn tegenstrijdige berichten te vinden over de werkzaamheid van deze preparaten. De ervaringen in Nederland tonen echter

aan dat de klassieke rubella-afwijkingen bij kinderen van de groep ingespoten gravidæ niet of nauwelijks voorkomen. Een gunstig effect van het gammaglobuline (onder Nederlandse omstandigheden) lijkt dus aanwezig. Een en ander neemt niet weg dat bij het systeem van profylaxe zoals dit thans in Nederland functioneert, een aantal gevallen niet voor tijdige inspuiting van gammaglobuline kan worden voorgedragen. Deze methode voldoet dus niet steeds: bijvoorbeeld wanneer geen expositie bekend is, hetgeen — gezien het vaak atypische karakter van rubella onder kinderen — herhaaldelijk voorkomt.

Vaccinatie tegen rubella. Wanneer men had te kiezen tussen een „levend” of een (even effectief) geïnactiveerd rubellavaccin dan zou de keus niet moeilijk zijn: het geïnactiveerde vaccin zou de voorkeur verdienen omdat een levend rubellavaccin mogelijk risico ten aanzien van vruchtbeschadiging bij zwangeren met zich zou kunnen brengen. Helaas is er geen aanwijzing dat geïnactiveerde vaccins binnen afzienbare tijd zullen worden ontwikkeld (*Meyer en Parkman*).

Toen men erin slaagde het rubellavirus in de weefselkweek te isoleren, was daarmee ook de mogelijkheid gegeven om vaccins te vervaardigen. Zo hebben *Parkman en medewerkers* het rubellavirus 77-maal gepasseerd in weefselcultures van nieren van de Afrikaanse groene meerkat („HPV 77”). Deze stam was voor een aantal vaccins de basis waarvan men uitging om — door passage in andere celsystemen — eventueel aanwezige verontreinigende virussen van de apenieren te elimineren. Hiertoe gebruikt men onder andere hondenier- of eende-embryocultures. Een andere weg is gevolgd door de Belgische onderzoekers *Peetermans en Huygelen*. Zij namen primaire konijneniercellen voor de attenuering en passeerden daarin het rubellavirus 51-maal. Het konijn heeft boven de aap het grote voordeel dat men weinig „verontreinigende” virussen van eerstgenoemde diersoort kent.

Aan de vaccins moet een aantal eisen worden gesteld. Zo moet bij de gevaccineerde — liefst met weinig ongemak en zeker zonder complicaties — een voldoende immuniteit ontstaan. Het vaccinvirus mag geen infecties bij niet-immune contacten veroorzaken. Verder moet het vaccin tegen de klinische verschijnselen van rubella beschermen en bovendien — en daar is het uiteindelijk bij deze vaccinatie om te doen — tegen de congenitale gevolgen van rubella, terwijl het daartoe zelf geen aanleiding mag geven. Tenslotte moeten de vaccins zijn vervaardigd in celsystemen waarvan voor de mens geen gevaar is te duchten (oncogene virussen!).

Wanneer enkele van deze eisen de revue passeren, dan blijkt voor alles dat met de meeste vaccins bij een zeer hoog percentage — voordien seronegatieve proefpersonen — sero-conversie wordt bereikt (90 tot 100 procent). Aangezien van de stelling mag worden uitgegaan dat vrouwen die antistoffen bezitten zijn beschermd tegen de gevolgen

van een rubellabesmetting in geval van graviditeit, is hiermede de *raison* gegeven voor vaccinatie van geslachtsrijpe niet-zwangere vrouwen. Wel moet worden opgemerkt dat de hoogte van de antistoftiter lager is dan die na de natuurlijke infectie en dat wij — uiteraard — (nog) niet zijn ingelicht over de periode gedurende welke deze immuniteit aanwezig blijft. Uit de tot dusverre verkregen resultaten blijkt de antistoftiter — na een lichte daling — zich op een aanvaardbaar niveau te stabiliseren. Het vaccinvirus kan gedurende enige tijd in de keel van de gevaccineerden worden aangetoond, maar in een veel lagere titer dan die van het virus bij natuurlijke rubella. Verspreiding naar anderen wordt niet of nauwelijks waargenomen. Gezien echter het relatief lage niveau van de antistoffen is het niet verwonderlijk dat reïnfectie met het natuurlijke rubellavirus in ruim 40 procent der gevallen kan plaatsvinden. Een teratogeen effect van het vaccinvirus op de foetus kan niet worden uitgesloten, daar bij vrouwen die om andere redenen na een daaraan voorafgaande rubellavaccinatie een abortus moesten ondergaan, de foetus wel bleek te zijn geïnfecteerd. Men kan hieruit dus concluderen dat graviditeit een absolute contra-indicatie voor het toedienen van het vaccin vormt.

De verschijnselen na rubella-vaccinatie. Rubella-vaccins worden subcutaan toegediend: daarop ziet men eigenlijk nimmer lokale verschijnselen optreden. Wel kunnen algemene verschijnselen — met name bij volwassenen — worden waargenomen in de vorm van een passagère huiduitslag, lymfadenopathie en — waarop de gevaccineerde moet worden gewezen — gewrichtsklachten. Dit laatste ongemak treedt tussen de 10e en de 28e dag post vaccinationem op, vaker bij volwassenen dan bij kinderen en vaker bij vrouwen dan bij mannen. Dit verschijnsel kan bij de gevaccineerden onrust veroorzaken, maar een dergelijke artralgie verdwijnt spontaan.

Over de zeldzaam optredende complicaties is men slechts spaarzaam ingelicht. Zo beschreven *Kilroy en medewerkers* dat tijdens een plaatselijke inentingscampagne twee ziektebeelden werden gezien: het eerste bestond uit pijn en parasthesieën in de gewrichten van polsen en handen; bij het tweede ziektebeeld ontstond behalve pijn in de aangetaste gewrichten ook een abnormale gang, waarbij een passagère polyneuropathie waarschijnlijk was. De afwijkingen verdwenen zonder restverschijnselen.

Contra-indicaties. Zoals reeds opgemerkt vormt graviditeit een absolute contra-indicatie voor de vaccinatie. De arts moet zich ervan op de hoogte stellen dat bij geslachtsrijpe, te vaccineren vrouwen geen zwangerschap bestaat en hij moet ervan overtuigd zijn dat een aanvaardbare vorm van anticonceptie wordt gebruikt gedurende de twee maanden volgend op de vaccinatie. Verder mag men geen personen inenten die niet in een optimale gezondheidstoestand verkeren: met name geen personen met af-

wijkingen van het immunologische apparaat, zoals patiënten met dysgammaglobulinemie, patiënten die worden behandeld met cytostatica of met corticosteroiden en patiënten die worden bestraald. Rubella-vaccinatie dient verder niet plaats te vinden binnen vier weken na een andere immunisatie of binnen zes weken na toediening van gammaglobuline. Men moet zich realiseren dat het vaccin sporen antibiotica bevat en dat het op orgaansystemen is gewonnen waartegen bepaalde personen allergisch kunnen zijn (zie voor beide gevallen de bijsluiters bij het rubella-vaccin).

Bestrijding van rubella door inenting. In de Verenigde Staten van Noord-Amerika tracht men — geschrokken door de duizenden congenitale misvormingen na de rubella-epidemie van 1964 — door middel van een uitgebreide vaccinatiecampagne vóór het optreden van een nieuwe epidemie, de circulatie van het virus sterk te reduceren. Zodoende meende men de zwangere indirect te kunnen beschermen. Er zijn inmiddels enkele tientallen miljoenen personen — voornamelijk kinderen — tegen deze ziekte geënt in de hoop op die manier de circulatie te onderdrukken.

Helaas zijn de resultaten van deze campagnes niet bevredigend: het blijkt dat het rubellavirus — ondanks deze massaal geïnduceerde immuniteit — toch blijft circuleren, aanleiding gevend tot klinische gevallen bij niet-immune personen en reïnfectie bij gevaccineerden en natuurlijk immune personen (*Te-Weng Chan*). Hoewel deze onderzoeken voornamelijk bij militaire populaties plaatsvonden, zijn er ook aanwijzingen dat dezelfde situatie eveneens voor de civiele bevolking geldt. Zo vermeldt de Wereldgezondheidsorganisatie in haar epidemiologische berichtgeving (1971) een explosie van 440 gevallen van rubella in een stadje in Noord-Amerika van 49 000 inwoners. Van dit aantal kwam 88 procent voor bij kinderen van 11 tot 17 jaar. Een half jaar daarvoor had de plaatselijke gezondheidsdienst een vaccinatiecampagne gevoerd waarbij 5 900 doses vaccin werden verstrekt en waarbij 83 procent (!) van de kinderen op de lagere school werd geënt. Bovendien werden nog 2 600 doseringen aan kleuters verstrekt. De redactie van het „*Weekly Epidemiological Record*” concludeert dan ook terecht dat — ondanks de vaccinatiecampagne waarbij een belangrijk percentage der kinderen was geënt — toch een rubella-epidemie tot ontwikkeling kwam.

Vooralsnog lijkt het dan ook beter niet te veel te vertrouwen op de zogenaamde „herdimmunity” bij rubella, maar onze aandacht primair te richten op de directe bescherming van geslachtsrijpe vrouwen en meisjes. Gezien het delicate karakter van de enting — zwangerschap mag niet bestaan en zou ook niet mogen optreden binnen twee maanden na

de enting — is het voor de hand liggend dat deze vaccinaties in eerste instantie via de huisarts moeten plaatsvinden. In sommige landen — zoals Zwitserland — is men tevens ertoe overgegaan meisjes van omstreeks 12 jaar te enten, uitgaande van de gedachte dat op die leeftijd de kans op zwangerschap nihil is, terwijl bovendien deze meisjes nog de school bezoeken zodat vaccinatie eenvoudig op school kan plaatsvinden.

Serologische selectie van de te enten personen. Zoals reeds eerder opgemerkt, is in Nederland ruim 90 procent van de geslachtsrijpe vrouwen immuun voor rubella*.

Het zou optimaal zijn om — pas na vaststelling van afwezigheid van immuniteit — tot enting over te gaan. Hoewel in incidentele gevallen een dergelijk onderzoek zeker kan zijn aangewezen, lijkt, gezien het feit dat van het vaccin geen echte complicaties bekend zijn, deze selectie niet op algemene schaal aangewezen. Zonder selectie kan tot inenting worden overgegaan. Immers, behalve de grote belasting voor het laboratoriumpersoneel door wie dit serologische onderzoek moet worden verricht, blijft men toch altijd geconfronteerd met verschillen in interpretatie van de uitkomsten van de reacties, terwijl ook door technische laboratoriumfouten wellicht ten onrechte in sommige gevallen niet tot inenting zou worden overgegaan.

Summary. Vaccination against rubella in The Netherlands. Vaccination of sexually mature women would seem to be the most effective way of preventing rubella contracted during pregnancy from affecting the foetus. No significant complications of vaccination are known. Mass vaccination of pre-school and school children does not seem to be indicated at this time. Pregnancy constitutes an absolute contraindication to vaccination. Gamma-globulin administration retains its value for non-vaccinated, non-immune women.

- Dudgeon, J. A. (1969) *Brit. med. Bull.* 25, 169.
Gispen, R. en B. Brand-Saathof (1969) *Ned. T. Geneesk.* 113, 283.
Hardy, J. B., G. H. McCracken, M. R. Gikkesson en J. L. Sever (1965) *J. Amer. med. Ass.* 207, 2414.
Kilroy, A. W., W. Schaffner, W. F. Fleet, L. B. Lebkowitz, D. T. Karzon en G. M. Fechinell (1970) *J. Amer. med. Ass.* 214, 2287.
Meyer, H. M. en P. D. Parkman, (1971). *J. Amer. med. Ass.* 215, 613.
Parkman, P. D., H. M. Meyer, H. E. Hopps en R. L. Kirschstein, *New Engl. J. Med.* 275, 569.
Peetermans, J. en C. Huygelen, *Arch. ges. Virusforsch.* (1971), 21, 133.
Te-Wen Chang (1971) *J. infect. Dis.* 123, 224.
Weekly Epidem. Rec. (1971) 46, 146.

* Uit een onderzoek van dr. Bänffer (hoofd van het Bacteriologisch-epidemisich laboratorium, G.G. en G.D., Rotterdam) is komen vast te staan dat geslachtsrijpe vrouwen afkomstig uit de overzeese rijkdelen in veel mindere mate immuun blijken te zijn; inenting zou voor hen nog meer zijn aangewezen.