

## Inhoudstafel

Inhoudstafel.....	1
Woord vooraf.....	3
Samenvatting.....	4
Inleiding.....	5
<b>Deel I: Literatuurstudie.....</b>	<b>6</b>
Methodologie.....	6
<b>A. Rubella en Congenitaal Rubella Syndroom (CRS) .....</b>	<b>7</b>
1. Geschiedenis.....	7
2. De verwekker .....	8
3. Epidemiologie verworven infectie .....	9
3.1. Voorkomen.....	9
Vóór systematische vaccinatie .....	9
Sinds systematische vaccinatie.....	10
Risicogroepen in België .....	12
3.2. Voorkomen van rubella in Vlaanderen.....	12
3.3. Wijze van overdracht.....	13
4. Epidemiologie congenitale infectie .....	14
4.1. Voorkomen van CRS over de wereld.....	14
4.2. Infectie met rubella tijdens de zwangerschap .....	16
5. Pathogenese verworven infectie .....	19
6. Pathogenese congenitale infectie .....	20
7. Kliniek verworven infectie .....	21
7.1. Klinisch beeld.....	21
7.2. Verwikkelingen.....	23
7.3. Zeldzame complicaties.....	23
8. Kliniek congenitale infectie .....	23
8.1. Voorbijgaande symptomen .....	24
8.2. Blijvende letsels .....	25
8.3. Laattijdige letsels.....	26
8.4. Combinatie van letsels bij congenitale rubella.....	27
8.5. Mortaliteit .....	27
9. Diagnose van verworven rubella .....	27
10. Diagnose van congenitale rubella .....	29
11. Differentiële diagnose verworven infectie.....	30
12. Differentiële diagnose congenitale infectie.....	30
13. Behandeling .....	31
<b>B. Het rubella-vaccin.....</b>	<b>32</b>
1. Ontwikkeling van het vaccin .....	32
2. Kan rubella of CRS uitgeroeid worden ? .....	33
3. Vaccinatie tegen rubella: hoe gebeurt dit? .....	34
3.1. Rubella-vaccinatiestrategieën in verschillende landen tot op heden .....	34
3.2. Vaccinatiebeleid in België tot op heden (2002).....	36
3.3. Sero-epidemiologie .....	37
3.4. Huidige vaccinatiestrategie in België (2003).....	39
4. Immunrespons na vaccinatie.....	41
5. Reïnfectie .....	42
6. Duur van de immuniteit en revaccinatie .....	44
7. Neveneffecten van rubella vaccinatie.....	50
7.1. Het voorkomen van gewrichtsklachten .....	50
7.2. Andere neveneffecten.....	51
8. Combinatie met mazelen en bof.....	52
9. Bewaring van het vaccin .....	53

10. Contra-indicaties van het MBR-vaccin .....	53
10.1. Algemene contra-indicaties.....	53
10.2. Bijzondere of specifieke contra-indicaties .....	54
10.3. Relatieve of tijdelijke contra-indicaties .....	56

## **Deel II: Maatregelen naar aanleiding van een geval van rubella in een gemeenschap .....**

1. Vlaamse wetgeving .....	57
2. Aanbevelingen in de internationale literatuur .....	58
2.1. American Academy of Pediatrics, Red Book (2000) .....	58
2.2. American Public Health Association .....	58
2.3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) .....	59
2.4. Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding, Nederland .....	60
2.5. Public Health Laboratory Service (UK) .....	61
2.6. Kind en Gezin .....	61
2.7. Draaiboek CLB's .....	61
3. Studie van bestaande richtlijnen en modelbrieven rubella in de Vlaamse CLB's.....	62
3.1. Enquête naar de gangbare procedures in de Vlaamse CLB.....	62
3.2. Resultaten .....	63
3.3. Bespreking .....	64
4. Voorstel tot een protocol voor de Centra voor Leerlingenbegeleiding .....	65
4.1. Inschakelen van een communicatielink.....	65
4.2. Weren van de besmette leerling .....	66
4.3. Inschakelen van anderen .....	66
4.4. Zorg voor blootgestelde personen en vaccinatie .....	66
4.5. Chemoprofylaxe .....	67
4.6. Algemene hygiënische maatregelen .....	67
4.7. Desinfectie .....	67
4.8. Inventarisatie van het probleem .....	67
4.9. Analyse van het probleem.....	67
4.10. Rapportage .....	67
Eigen opmerkingen .....	67
Besluit.....	70
Literatuurlijst .....	71

## Woord vooraf

Door mijn werk als schoolarts, ervaar ik zelf soms de behoefte aan duidelijke richtlijnen omtrent de profylaxe van besmettelijke aandoeningen binnen de jeugdgezondheidszorg. Mijn interesse ging dan ook uit naar een eindwerk ter voorbereiding van een protocol voor de Centra voor Leerlingenbegeleiding. In samenspraak met Prof. Dr. K. Hoppenbrouwers werd voorgesteld een eindwerk te maken over de profylaxe van rubella in het kader van de jeugdgezondheidszorg.

Graag een woordje van dank

Aan Prof. Dr. K. Hoppenbrouwers, mijn promotor

Voor het verschillende keren grondig doornemen van mijn tekst en voor de begeleiding op wetenschappelijk en taalkundig gebied.

Aan Dr. C. Vandermeulen, mijn co-promotor

Voor de extra wetenschappelijke ondersteuning en het toelichten van sommige aspecten.

De inbreng van u beiden was telkens een extra motivatie om enthousiast verder te gaan met mijn werk.

Aan opa en de beide oma's

Voor de extra opvang van jullie kleindochter

Aan Peter, mijn echtgenoot en aan Louise, onze dochter

Voor je geduld en je hulp bij de lay-out van dit werk, Peter

Voor de vrolijke ontspannende momenten met jou, Louise

## Samenvatting

Rubella is een virus met twee verschijningsvormen: het febril-erythemateuze ziektebeeld zoals dat meestal bij kinderen en adolescenten (de laatste tijd ook meer en meer bij volwassenen) voorkomt, en het congenitale rubella-syndroom (CRS) met kenmerkende afwijkingen bij de ongeboren vrucht en neonaat.

Vóór de komst van een rubella-vaccin in 1969 kwam het congenitaal rubella syndroom, vooral in perioden van epidemieën van rubella, frequent voor. De meest voorkomende afwijkingen die men bij een baby met CRS aantreft zijn: doofheid, aantastingen van het centraal zenuwstelsel en defecten ter hoogte van het hart. Het is vooral infectie met rubella tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, die risico inhoudt voor de foetus.

Terwijl er in vele ontwikkelingslanden nog steeds geen systematische vaccinatie tegen rubella gebeurt, werd er sinds begin de jaren '70 in België, zoals in vele andere Westerse landen, gestart met de vaccinatie tegen rubella van 11-12 jarige meisjes. Later werd er ook een mazelen-bof-rubella (MBR)-vaccin toegediend aan kinderen van 15 maanden. Sedert 1995 werd het rubella-vaccin voor de 11-jarige meisjes vervangen door een MBR-vaccin voor zowel jongens als meisjes.

In studies stelde men vast dat de beschermingsgraad tegen rubella van jonge meisjes vrij goed is. Anderzijds ziet men dat rubella-antistoffiters dalen over verloop van tijd en stelt zich de vraag of de immuniteit tegen rubella voldoende behouden blijft gedurende de vruchtbare leeftijd.

Profylaxe van besmettelijke ziekten, waaronder rubella, behoort tot de verplichte medische begeleiding van het CLB. In geval van een melding van rubella zal de CLB-arts de nodige maatregelen nemen, met speciale aandacht voor zwangere vrouwen. Aangezien leerkrachten onder de bevoegdheid van de arbeidsgeneesheer vallen, zal er steeds overleg moeten zijn tussen de CLB-arts en de arbeidsgeneesheer. Een ander belangrijke opdracht van de medische equipe van het CLB, is het opvolgen van de vaccinatietoestand van elk kind. Een geval van rubella in een school zal dan ook zeker een aanleiding zijn om na te gaan of medeleerlingen gevaccineerd werden tegen rubella, en zoniet een vaccinatie aan te bieden.

## Inleiding

Het voorkomen van rubella in Vlaanderen is sterk verminderd na een succesvolle vaccinatiecampagne. Toch komt de ziekte nog steeds voor, vooral bij bepaalde risicogroepen. De diagnose van deze infectieziekte is bovendien niet éénvoudig omwille van verschillende redenen. Het klinisch beeld kan sterk gelijken op dat van andere infectieziekten. Daarnaast verloopt de infectie vaak zonder duidelijke symptomen. Anderzijds kan deze, voor kinderen en niet-zwangere volwassenen meestal onschuldige kinderziekte, een gevaar betekenen voor een zwangere vrouw. Het is dan ook belangrijk dat een jeugdarts die met een melding van rubella geconfronteerd wordt, de passende maatregelen kan nemen om het risico van verspreiding minimaal te houden. Duidelijke richtlijnen kunnen de arts hierbij helpen.

Het ministerieel besluit betreffende de opdrachten van de Centra voor Leerlingenbegeleiding (17 maart 2000) beschrijft in bijlage de maatregelen die genomen moeten worden na de melding van bepaalde besmettelijke ziekten in een school. Dit alles wordt echter zeer bondig geformuleerd zodat er vaak toch nog onduidelijkheid is.

Daarom wil de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg in overleg met de Administratie Gezondheidszorg (waaronder de Gezondheidsinspectie) een draaiboek infectieziekten voorbereiden. Dit draaiboek kan in overleg met CLB-medewerkers en de Administratie Gezondheidszorg de basis vormen voor het infectieziektenbeleid van de CLB's. Met dit werk hopen we door de voorbereiding van een protocolontwerp een bijdrage te leveren aan dergelijk draaiboek. Onze aandacht gaat hierin specifiek naar rubella.

In een eerste deel zochten we, via een literatuuronderzoek, naar informatie over rubella en congenitaal rubellasyndroom (CRS) en ook over vaccinatie en de evolutie van de vaccinatiestrategie tot op heden.

In een tweede deel kijken we na wat de bestaande richtlijnen zijn met betrekking tot de profylaxe van rubella bij melding van een ziektegeval. De Vlaamse wetgeving, de internationale richtlijnen, bestaande modelbrieven in de CLB's waren de inspiratiebronnen om een eigen voorstel tot protocol te maken.

# Deel I: Literatuurstudie

## Methodologie

Er werd gestart met enkele standaardwerken en met een zoektocht via medline naar artikels over rubella (keyword rubella vanaf 2001).

Daarna werden de belangrijke internationale organisaties op het vlak van infectieziektenbestrijding, zoals de CDC, Public Health Laboratory Service, American Public Health Association, American Academy of Pediatrics, de Nederlandse Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding geraadpleegd via hun website of via een uitgeschreven document. In een tweede fase werd op bepaalde aspecten van rubella iets meer in detail gezocht via referenties (uit reeds relevante artikels of standaardwerken). Daarnaast kregen we enkele relevante artikels van de promotor en de co-promotor. Af en toe ging het over documenten van een congres

In een later stadium zochten we via pubmed met bepaalde keywords (bijv. congenital rubella syndrome, rubella and reinfection, MMR and adverse events, MMR and long term immunity, rubella and long term immunity, rubella and CMI). Aan de hand van de titel of een korte samenvatting werd beslist of het artikel al dan niet relevant leek.

De meeste illustraties werden opgezocht via google-afbeeldingen-rubella.

## **A. Rubella en Congenitaal Rubella Syndroom (CRS)**

### **1. Geschiedenis**

Op het einde van de 18<sup>de</sup> eeuw werd rubella voor het eerst beschreven in de medische literatuur. Het waren twee Duitse artsen, Bergen en Orlow, die spraken over Rötheln.

In 1815 kwam de ziekte voor in de Engelstalige literatuur, maar werd ze nog gezien als een soort kruising tussen mazelen en roodvonk. Maton beschreef het in 1815 als 'a rash liable to be mistaken for Scarletina'. In de Engelstalige literatuur is het ziektebeeld nog steeds bekend als German Measles (1).

In 1841 rapporteerde een Britse arts over een epidemie in een Indische school en gebruikte voor het eerst de naam rubella, wat een Latijns verkleinwoord is dat wil zeggen 'klein rood'.

In 1914 postuleerde Hess na zijn transmissie studies met rhesus apen dat rubella veroorzaakt wordt door een virus.

Hiro en Tosaka bevestigden in 1938 de virale etiologie door de ziekte bij kinderen over te brengen. Ze gebruikten hiervoor neuswissers van acute gevallen.

Een belangrijke complicatie van rubella werd ontdekt door de Australische oftalmoloog Gregg. In 1939 werd Australië betrokken bij de tweede wereldoorlog. Door het samenbrengen van grote aantallen jonge mannen ontstonden epidemieën van rubella. Vaak besmetten zij hun echtgenotes. In 1941 zag Gregg naar aanleiding van een epidemie een ongewoon aantal baby's met congenitale cataract. Bij nader onderzoek ontdekte hij dat de moeders rubella doorgemaakt hadden tijdens het begin van hun zwangerschap.

Aanvankelijk stond men sceptisch tegenover de bevinding van Gregg. Spoedig werd deze echter bevestigd door andere rapporten en ondertussen werd ook het gelijktijdig aanwezig zijn van een hartaandoening en doofheid opgemerkt bij deze baby's. De triade van congenitale cataract, een congenitale hartaandoening en perceptie-dooftheid werd bekend als het congenitaal rubella syndroom (2).

Gedurende de daaropvolgende 20 jaar probeerde men het agens te isoleren en epidemiologische gegevens over het risico op foetale afwijkingen na maternale rubella te verkrijgen. Doordat er geen diagnostische test voorhanden was en de diagnose bij de moeder vaak ten onrechte gesteld werd, liepen cijfers over de incidentie van foetale afwijkingen erg uiteen (3).

In 1962 werd het rubella virus voor het eerst in weefselkweken aangetoond. Dit gebeurde door twee groepen, Parkman et al. en Weller en Neva. Deze rapporteerden gelijktijdig maar

onafhankelijk van elkaar de isolatie van het rubella-virus in een cel cultuur (4). In 1968 werd het virus, dank zij elektronenmicroscopie, voor het eerst, zichtbaar gemaakt.

Ondertussen kende men in Europa in de lente van 1963 een pandemie van rubella. Deze ging ook naar de VS waar ze zich van Oost naar West verspreidde in de loop van 1964.

Duizenden zwangere vrouwen werden geïnfecteerd.

Het was nu heel duidelijk dat een vaccin nodig was.

Tussen 1965 en 1967 werden verschillende afgezwakte stammen ontwikkeld en gebeurden tal van klinische studies met het rubella-vaccin. In 1969 werd het vaccin commercieel beschikbaar gesteld en sinds het einde van de jaren 70 heeft systematische vaccinatie een belangrijke impact gehad op de epidemiologie van rubella en het congenitaal rubella syndroom (3).

Sinds 1990 is de volledige RNA-sequentie van het virus bekend.

## 2. De verwekker

Het rubella-ziektebeeld treedt op na infectie met het rubella-virus. Het is een RNA-virus dat het enige lid is van het genus Rubivirus, dat gerekend wordt tot de familie van de Togaviridae.

Het is immers een virus met een enveloppe (toga). Er treedt geen kruisreactie op met andere leden van de togaviridae.

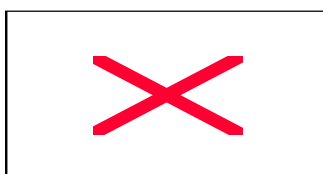
De reden waarom het in een aparte genus geplaatst werd, is dat het enkel bij de mens voorkomt en geen tegenhanger heeft bij dieren.

Er is slechts één serotype van het virus gekend (3).

Er zijn echter wel stam-specifieke verschillen, vooral in het E2 antigeen, die de virulentie kunnen beïnvloeden en het risico op reïnfectie kunnen bepalen (5).

Het virus deelt andere fysicochemische eigenschappen met de groep A arbovirussen.

*Figuur 1 : het rubella-virus*



Het meestal bolvormige virus heeft een diameter van 50 à 70 nm. De kern (30nm) wordt omgeven door een enveloppe.

Het RNA is het infectieus gedeelte van het virus (4).

Het rubella-virus bevat drie proteïnen, waarvan twee in de enveloppe (E1 en E2) en één in de kern (C). Eén van de twee glycoproteïnen in de enveloppe, met name E1 bezit neutraliserende en hemagglutinerende epitopen. Dit is



geassocieerd met de hemagglutinerende activiteit en de infectiviteit van het virus. De functie van E2 is niet bekend (5). Het virus repliceert zich intracellulair (6).

Met behulp van moleculaire technieken zijn verschillende stammen te onderscheiden, waaronder de vaccin- en wilde stammen.

Het virus is gevoelig aan hitte (in serum van 37° is het halfleven 1 uur) en extreme pH-waarden. Het wordt vernietigd door vetoplossers, door trypsine, door formaline maar is relatief resistent tegenover bevroren en ontdooien. Het wordt ook snel geïnactiveerd door UV-straling (4).

### 3. Epidemiologie verworven infectie

#### 3.1. Voorkomen

##### Vóór systematische vaccinatie

In vele geïndustrialiseerde landen kwam de infectie vooral voor bij schoolgaande kinderen. Het aantal seronegatieve vrouwen op vruchtbare leeftijd bedroeg 5 tot 20%.

In landen zonder een beleid van systematische vaccinatie is de epidemiologische situatie ongewijzigd gebleven.

Op eilanden en in afgelegen gebieden van ontwikkelingslanden is er een lage seroprevalentie in periodes zonder epidemieën. Ongeveer 50% van de vrouwen blijft seronegatief. Als rubella deze landen binnenkomt breken grote epidemieën uit.

In dichtbevolkte ontwikkelingsgebieden komt de infectie voor bij kleine kinderen en blijven weinig (<5%) vrouwen seronegatief (7).

*Tabel 1 : Patronen van rubella epidemiologie vóór systematische vaccinatie (7)*

<u>Gebieden</u>	<u>Piekleeftijd voor infectie</u>	<u>Prevalentie van seronegatieve vrouwen</u>
Geïndustrialiseerde landen	Schoolleeftijd	5-20%
Eilanden	Alle leeftijden gedurende de epidemie	20-50%
Ontwikkelingsgebieden	Vóórschoolse leeftijd	<5%

Wereldwijd kwamen epidemieën voor om de 6 à 9 jaar, meestal in de vroege lente (piekincidenties van maart tot mei). Pandemieën kwamen voor om de 10 à 30 jaar (8). De VS kende een grote epidemie in 1935 en 1943, en in Australië in 1940 (9,10). De laatste pandemie kwam voor van 1962 tot 1964. Toen waren er 12.5 miljoen gevallen van verworven rubella en 30.000 aangetaste baby's in de VS (7,8). In sommige gebieden waar de epidemie vele mensen trof, zoals in Philadelphia, was 1 op 100 zwangerschappen aangetast (7).

### Sinds systematische vaccinatie

Tussen 1969, het jaar van de komst van het eerste rubella-vaccin in **de VS**, en 1989 is *het aantal verworven infecties gedaald met 99.6% en het aantal gevallen van CRS met 97.4%* (8,11).

In de VS waren er in 1969 57686 gevallen van rubella (incidentie 58/100.000). In 1983 werden minder dan 1000 gevallen per jaar gerapporteerd (< 0.5/100.000) (12). In 1999 waren er dat nog slechts 271 (12). Een opstoot in 1996 toonde aan dat vooral mannen gevoelig waren.

Ook in **het Verenigd Koninkrijk** is het actueel aantal gevallen van rubella veel kleiner dan vroeger.

*Tabel 2 : Aantal bevestigde gevallen van rubella in de UK (13) :*

jaartal	Aantal bevestigde gevallen van rubella
1996	2759
1997	99
1998	122
1999	161
2000	60
2001	42*

\* onder voorbehoud

Ook de *leeftijd* waarop rubella voorkomt is verschillend van vroeger.

Vóór de massale vaccinatie kwam rubella bij ons voornamelijk voor bij kinderen van 5 tot 14 jaar (gemiddelde leeftijd 9 à 10 jaar). Nu ziet men de infectie vooral bij tieners en jonge volwassenen en bij kinderen onder de 15 maanden. Men vermoedt dat dit het gevolg is van gemiste vaccinatie gecombineerd met verminderde kans op infectie (8). Door de

vaccinatiecampagne vermindert de circulatie van het virus en hierdoor ook de natuurlijke boosting. Bij onvoldoende hoge vaccinatiegraad blijft een relatief belangrijke ongevaccineerde groep dan ook vatbaar voor het virus.

In **de VS** komen sinds 1994 75% van het aantal gerapporteerde rubella gevallen voor bij personen tussen 15 en 44 jaar, terwijl dit in de periode van 1966 tot 1968 slechts 23% bedroeg bij personen ouder dan 15 jaar (11). Dit wijst eens te meer op het belang van een hoge vaccinatiegraad bij zuigelingen en van de vaccinatie van adolescenten en niet-immune volwassenen.

*De meeste gevallen komen voor bij immigranten of bij bevolkingsgroepen waar vaccinatie voor rubella systematisch geweigerd wordt. Daar kunnen occasioneel zelfs nog epidemieën optreden.*

Zo ziet men dat in **de VS** in 14 van de 19 outbreaks, tussen 1997 en 1999, voornamelijk immigranten uit Latijns-Amerika worden getroffen (75% van de gevallen) (14).

Ook geïsoleerde gemeenschappen kunnen een risicogroep vormen.

Van januari tot maart 1991 waren er epidemieën onder de Amish gemeenschap in vijf staten in de VS. Minstens 890 gevallen van rubella werden in deze populatie gerapporteerd (15). De Amish is een gemeenschap die Protestants geïnspireerd is en er een zeer traditionele levenswijze op na houdt. Ze vermijden zoveel mogelijk de moderne technologie en vanuit deze visie vaccineren ze hun kinderen niet routinegewijs.

Deze en andere epidemieën, ondermeer in Californië in 1990, zorgden voor een matige stijging van het aantal gevallen van rubella in de VS in 1990-1991.

Verontrustend is het feit dat in bepaalde groepen van de bevolking veel mensen niet gevaccineerd zijn en 10 tot 20% van de vrouwen op vruchtbare leeftijd niet immuun is voor rubella. Dit is een cijfer dat overeenkomt met wat genoteerd werd vóór de massale vaccinatie (8). Dit toont dat er nog steeds belangrijke leemten bestaan in de bescherming tegen rubella.

*Het veranderende epidemiologisch patroon van rubella onderstreept het belang van het bijhouden en analyseren van informatie over gerapporteerde rubella- en CRS-gevallen, waarbij aandacht uitgaat naar demografische variabelen, vaccinatiestatus, de bron (inheems of geïmporteerd), verband met epidemieën en besmettingswijze. Een dergelijke analyse is belangrijk voor goede vaccinatieprogramma's, het evalueren van de effectiviteit van rubella- en CRS-preventieprogramma's en het verbeteren van preventiestrategieën (11).*

Wij merken hierbij op dat het bijhouden van dergelijke informatie in vele landen, waaronder de VS, wel degelijk gebeurt. In andere landen, waaronder België, is er geen verplichte

melding van de ziekte (proflaxedecreet van 5 april 1995). Sinds kort wordt de ziekte wel geregistreerd via peillaboratoria.

#### Risicogroepen in België

De ongevaccineerden, met name *die groepen die niet door de groepsimmunititeit* (vb. antroposofen waarvan de kinderen vaak samen zitten in Steiner-scholen) van de bevolking *worden beschermd* (zoals de gereformeerden in Nederland).

Andere risicogroepen zijn *immigranten* en *asielzoekers*. In een aantal landen is het percentage volwassenen dat de ziekte heeft doorgemaakt dermate laag dat er een reëel risico is op ziekte bij zwangere vrouwen (en daarmee CRS) indien het virus binnen bijvoorbeeld asielzoekerscentra zou circuleren.

### **3.2. Voorkomen van rubella in Vlaanderen**

Over de prevalentie van rubella in Vlaanderen bestaan *geen exacte cijfers* omdat er *geen wettelijke aangifteplicht* bestaat voor deze aandoening. Congenitale rubella wordt niet apart vermeld onder de aan te geven infectieziekten (proflaxedecreet van 5 april 1995). Vóór de wetgeving in 1995 veranderde stond rubella in de lijst van ziekten die mochten maar niet moesten gemeld worden.

*Het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid verzamelde sinds januari 2001 gegevens over rubella van 120 peillaboratoria (55% van alle labo's).* Rubella werd toen, naast mazelen en parvovirus als nieuwe infectieziekte opgenomen in de lijst van te melden aandoeningen door de peillaboratoria (Mevr. G. Hanquet, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid). In 2001 werden langs deze weg 31 serologisch bevestigde gevallen van rubella gerapporteerd. In 2002 waren dat er 21. Opmerkelijk is dat respectievelijk 19 van 31 en 16 van de 21 meldingen van één labo uit de regio Brussel afkomstig zijn. Een echte verklaring hiervoor is er niet. Het gaat wel om een labo van een universitair ziekenhuis. Dit zou misschien een rol kunnen spelen omdat er eventueel meer systematisch een bloedname gebeurt bij vermoeden van rubella.

Qua leeftijdscategorie is de groep van 20 tot 40 jaar veruit meest vertegenwoordigd. Omdat er weinig meldingen waren van rubella (wordt niet steeds serologisch bevestigd), wordt er *sinds oktober 2002 ook gewerkt met een netwerk van pediaters* (alle pediaters werden aangeschreven, enkele werken mee) *en huisartsen* (uit de Brusselse regio) die elke (klinische) diagnose van rubella bij kinderen jonger dan 5 jaar doorgeven (geen 100% participatie). Er waren 14 artsen die één of meerdere meldingen deden. Men noteerde 2

meldingen in oktober, 7 in november en 0 in december 2002. In januari 2003 waren er 2 meldingen, in februari 3 en in maart 3 ([bijlage 1](#)).

We verkregen ook *gegevens over het aantal ziekenhuisopnames in Vlaanderen ten gevolge van rubella gedurende het jaar 1998*. Deze gegevens zijn gebaseerd op de Minimale Klinische Gegevens-registratie in de ziekenhuizen van de Vlaamse Gemeenschap van het jaar 1998. Deze gegevens werden door het federale Ministerie van Volksgezondheid ter beschikking gesteld aan de administratie Gezondheidszorg van het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap (Dhr. L. Monette, dienst informatica van de Vlaamse gezondheidsinspectie).

Er waren in 1998 vier opnames waarbij de diagnose rubella gesteld was.

Een man van 32 jaar werd gedurende vier dagen opgenomen met een encefalomyelitis ten gevolge van rubella.

De drie anderen waren patiënten met rubella zonder vermelding van complicatie.

Er waren geen opnames voor congenitale rubella of rubella tijdens de zwangerschap ([bijlage 2](#)). De gegevens van de jaren 1999, 2000 en 2001 worden nog verwerkt.

### **3.3. Wijze van overdracht**

De mens is de enige gastheer voor het virus.

De overdracht gebeurt respiratoir als druppelinfectie vanuit nasale afscheiding (waarbij vrij intensief contact met de besmette persoon noodzakelijk is) (8). Ook is direct persoonlijk contact een mogelijkheid tot overdracht. Daarbij zijn de handen waarschijnlijk een belangrijk vehiculum. Contact via voorwerpen en via derden leidt niet tot transmissie van het virus (1). De bron kan zowel een patiënt met klinische rubella zijn, als iemand die een subklinische infectie doormaakt. Mensen die een reïnfectie doormaken, spelen geen rol van betekenis in de transmissie (1).

Reïnfectie bij mensen die de infectie vroeger doormaakten of gevaccineerd werden komt voor, maar is zeldzaam (8).

CRS ontstaat doordat het virus gedurende maternale viremie via de placenta ook de foetus kan infecteren.

Congenitaal geïnfecteerde kinderen kunnen mogelijk een reservoir vormen omdat zij het virus niet kunnen neutraliseren. De helft van deze baby's scheidt het virus uit tot op de leeftijd van 6 maanden en dit via faryngeale secreties en in urine. Ongeveer 10% scheidt het virus zelfs uit tot de leeftijd van 1 jaar (8).

Toch zorgen deze baby's minder voor besmetting dan andere kinderen die de infectie vaak asymptomatisch doormaken.

## 4. Epidemiologie congenitale infectie

### 4.1. Voorkomen van CRS over de wereld

De meeste informatie over de epidemiologie van CRS is afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk en de VS.

Tijdens de epidemie van 1963 en 1964 liepen in **de VS** 30.000 kinderen schade (overlijden, CRS of miskraam) op als gevolg van intra-uteriene rubella, wat overeenstemt met een *incidentie van 100 op 10.000 zwangerschappen (7)*.

*Tabel 3 : Geschatte morbiditeit ten gevolge van de rubella epidemie van 1964 tot 1965 (3)*

<u>Ziektebeeld</u>	<u>Aantal</u>
Rubella	12.500.000
Arthritis-arthralgia	159.375
Encefalitis	2084
Postnataal overlijden	
Neonataal	2100
Andere	60
Totaal	2160
Miskramen t.g.v. rubella-infectie	6250
Congenitaal rubella syndroom (CRS)	
Doof	8055
Doof-blind	3580
Mentaal geretardeerd	1790
Andere afwijkingen	6575
Totaal aantal gevallen van CRS	20000
Therapeutische abortussen	5000

*Na de epidemie kwam CRS nog in 4 tot 8 op 10.000 zwangerschappen voor, tot 1970, wanneer het eerste vaccin z'n licentie kreeg .*

*Sinds de vaccinatiecampagne is de incidentie teruggevallen tot 0.01 per 10.000 zwangerschappen in de VS (9).*

In de VS werden van 1994 tot 1996 12 kinderen geboren waarbij de diagnose van CRS bevestigd werd. Daarvan waren 7 gevallen in het binnenland verworven, 4 waren geïmporteerd en in 1 geval was de manier waarop het verworven was niet bekend (11).

*Vóór de systematische vaccinatie kwam CRS (in niet-epidemische perioden) in ongeveer 4.6 op 10.000 geboorten voor in **het Verenigd Koninkrijk** (3).*

Sinds 1971 wordt het aantal gevallen van congenitale rubella er geregistreerd (actieve surveillance). *Men zag een daling van het aantal gevallen van congenitale rubella.* Zo werd er in 1971 bij 48 geboorten en 742 zwangerschapsonderbrekingen rubella geregistreerd, terwijl er in 1995 nog slechts 4 geboorten en 9 zwangerschapsonderbrekingen ten gevolge van CRS geregistreerd werden. In 1996 was er echter, na een opstoot van rubella, opnieuw een stijging van het aantal gevallen van CRS (12 geboorten en 9 abortussen).

Tijdens deze opstoot kwam CRS vooral voor bij kinderen van Britse moeders, terwijl het de voorgaande jaren overwegend immigranten trof.

Dit wijst op het belang van een hoge vaccinatiegraad. Men had immers vastgesteld dat het vaccin sinds 1995 minder werd toegediend wegens de toegenomen bezorgdheid bij het publiek over de veiligheid van het vaccin (16).

*In **Frankrijk** zag men tussen 1976 en 1992 dat het aantal gevallen van rubella tijdens de zwangerschap serieus dalen (17).*

Periode 1976-1987	rubella tijdens de zwangerschap	gemiddeld 25/100.000
	CRS	gemiddeld 3/100.000
Periode 1988-1992	rubella tijdens de zwangerschap	gemiddeld 5/100.000
	CRS	gemiddeld 0.5/100.000

Er was opnieuw een stijging van het aantal infecties in 1993-1994 en in 1997, met in de lente van 1993 een epidemie in het Franse leger.

1993	rubella tijdens de zwangerschap	10/100.000
	CRS	1/100.000 (18)

In 1994 werden nog 68 gevallen van CRS gemeld (19).

Als gevolg van de opstoot in 1993-1994 werd in Frankrijk in 1996 een tweede dosis aan het vaccinatieschema toegevoegd (zie ook verder in de tekst).

*In de **niet-Westerse landen** komt CRS voor met een incidentie van 0.6 tot 2.2 per 1000 levend geboren, wat niet veel verschilt van de aantallen vóór systematische vaccinatie in de geïndustrialiseerde wereld (3).*

*Tabel 4 : Aantal gevallen van CRS per 1000 levend geboren in 7 niet-Westerse landen vóór de introductie van het rubella-vaccin, tijdens jaren met een epidemie (7).*

<u>Land</u>	<u>Jaartal</u>	<u>CRS/1000 levend geboren</u>
Israël	1972	1.7
Jamaica	1972-1981	0.4
Oman	1988	0.5
	1993	0.7
Panama	1986	2.2
Singapore	1969	1.5
Trinidad en Tobago	1982-1983	0.6
Sri Lanka	1994-1995	0.9

Epidemiologische gegevens van 45 ontwikkelingslanden tonen dat, ondanks een hoge variatie (soms tussen verschillende delen van een land), in vele landen de proportie rubella-gevoelige vrouwen 15 à 20% bedraagt, wat overeenstemt met cijfers in geïndustrialiseerde landen vóór de vaccinatiecampagnes (20).

Het aantal kinderen dat elk jaar over de hele wereld geboren wordt met CRS werd in 1999 op 110.000 geschat (7).

#### **4.2. Infectie met rubella tijdens de zwangerschap**

Het risico op een infectie van de foetus is afhankelijk van de zwangerschapsmaand waarin de besmetting plaatsvindt.

Hierbij dienen we een onderscheid te maken tussen een serologisch bewezen infectie van de foetus enerzijds en CRS of het congenitaal rubella syndroom anderzijds.

In een studie uitgevoerd door Miller et al. (21) (januari 1976-september 1978) werden in het Verenigd Koninkrijk 1016 vrouwen gevolgd die (serologisch bewezen) rubella doorgemaakt hadden tijdens de zwangerschap. Bij 40% van hen werd geen zwangerschapsonderbreking uitgevoerd. Twee derden van de vrouwen waren multipara.



De aanwezigheid van IgM-antilichamen in het bloed van de pasgeborene of het blijven bestaan van IgG-antilichamen na het eerste levensjaar waren het bewijs voor een congenitale infectie.

Het risico op congenitale infectie na maternale rubella met rash was meer dan 80% gedurende de eerste 12 weken zwangerschap, 67% op 13-14 weken en 25% op het einde van het tweede trimester. Het risico op infectie steeg dan opnieuw naar een hoog percentage in het laatste trimester.

*Tabel 5 : Congenitale infectie na symptomatische en asymptomatische rubella bij de moeder op verschillende tijdstippen van de zwangerschap (21)*

<u>Stadium van de zwangerschap in weken</u>	<u>Aantal geteste kinderen</u>	<u>Aantal seropositieven</u>
<b>Symptomatische rubella</b>		
<11w	10	9 (90%)
11-12	6	4 (67%)
13-14	18	12 (67%)
15-16	36	17 (47%)
17-18	33	13 (39%)
19-22	59	20 (34%)
23-26	32	8 (25%)
27-30	31	11 (35%)
31-36	25	15 (60%)
>36	8	8 (100%)
Totaal	258	117 (45%)
<b>Asymptomatische rubella</b>		
<13	5	...
13-18	5	...
31-36	1	...
Totaal	11	...

Rubella defecten kwamen voor bij alle kinderen die geïnficeerd werden vóór de 11<sup>de</sup> week (vooral congenitale hartaandoeningen en doofheid), bij 35% van deze die geïnficeerd werden op 13-16 weken. Er werden geen afwijkingen gevonden bij de kinderen die later geïnficeerd werden.

Tabel 6 : Rubella defecten bij baby's die geïnfecteerd raakten op verschillende tijdstippen van de zwangerschap (21)

<u>Stadium vd zwangerschap</u>	<u>Aantal opgevolgde kinderen</u>	<u>Hart-defect</u> *	<u>Enkel doofheid</u>	<u>Risico op een defect bij de baby na foetale infectie</u>	<u>Risico op een defect bij de baby na maternele infectie</u>
<11w	9	5	4	100%	90%
11-12w	4	0	2	50%	33%
13-14w	12	0	2	17%	11%
15-16w	14	0	7	50%	24%
17-18w	10	0	0	...	...
>18w	53	0	0	...	...
Totaal	102	5	15	20%	...

\* Van de 5 kinderen met een hart-defect had er één cataract en hadden er 4 purpura bij de geboorte.

Een andere studie uitgevoerd door Munro et al. (22) volgde 422 kinderen op bij wie de diagnose van congenitale rubella gesteld was.

In het Verenigd Koninkrijk werden tussen juli 1971 en juli 1986 706 kinderen geregistreerd met bevestigde congenitale rubella. Van deze 706 kinderen werden er 422 verder opgevolgd. Men stelde vast dat bij infectie na de 16<sup>de</sup> zwangerschapsweek het risico op foetale schade zeer klein was. Bij 106 kinderen kon de zwangerschapsweek waarin rubella voorkwam precies bepaald worden omdat de diagnose serologisch bevestigd werd. Van de 106 kinderen hadden er 66 één of meer defecten (62%). 44 (67%) waren blootgesteld aan rubella tussen de 3<sup>de</sup> en de 12<sup>de</sup> zwangerschapsweek en de resterende 22 (33%) tussen de 13<sup>de</sup> en de 17<sup>de</sup> week. Bij kinderen van wie de moeder de infectie kreeg na de 17<sup>de</sup> week werden geen afwijkingen opgemerkt. In vroegere studies werden zeldzame gevallen van rubella-geïnduceerde defecten gerapporteerd indien rubella voorkwam tussen de 17<sup>de</sup> en de 20<sup>ste</sup> week.

Munro et al. stelden vast dat defecten van het hart, oog en centraal zenuwstelsel steeds voorkwamen na een infectie tussen de 3<sup>de</sup> en de 12<sup>de</sup> zwangerschapsweek (met één uitzondering). Multiplex defecten werden niet opgemerkt bij kinderen die werden blootgesteld na de 12<sup>de</sup> week. Doofheid was de meest voorkomende aandoening, met name bij 62 (58%) van de 106 kinderen. Bij 43 (40%) kwam het voor als enige aandoening.

Soms kan er twijfel bestaan of een vrouw rubella doormaakte juist vóór of na de conceptie. In een onderzoek vond men geen foetale infectie indien bij de moeder een rash verscheen in de periode vóór of op de 11<sup>de</sup> dag na de laatste menstruatie. Foetale infectie kwam voor in 4 van de 13 gevallen waar de rash 12 tot 21 dagen na de laatste menstruatie verscheen en bij alle 10 waar de rash bij de moeder verscheen 3 tot 6 weken na de laatste menstruatie verscheen. *Er is dus schijnbaar weinig of geen kans op schade bij de foetus als maternele viremie voorkomt vóór de conceptie (5).*

*Besluit (uit deze studies en uit de algemene literatuur): Het risico op congenitale defecten is het hoogst na maternele rubella gedurende de eerste trimester van de zwangerschap. Doofheid is meest voorkomende gevolg van congenitale rubella en kan ook voorkomen na infectie tot de 16<sup>de</sup> (en volgens oudere studies tot de 20<sup>ste</sup>) week.*

## **5. Pathogenese verworven infectie**

*De bovenste luchtwegen fungeren als ingangspoort (1).* Na de besmetting penetreert het virus de cellen van het respiratoire epitheel. Dit gebeurt waarschijnlijk door middel van een receptor-gebonden mechanisme. Van daaruit is er verspreiding naar de rest van de respiratoire tractus en de lokale lymfeklieren. Hierdoor worden respiratoire symptomen veroorzaakt (loopneus, hoest, conjunctivitis, etc.).

Ongeveer 7 tot 9 dagen na de blootstelling verspreidt het virus zich via het bloed en kan het verschillende organen, inclusief de placenta, aantasten.

De *piek-viremie* vindt plaats van dag 10 tot dag 17 na de blootstelling en wordt gevolgd door de *rash* (gemiddeld op dag 16 tot 18, variërend van 15 tot 20 dagen). Op het moment van het begin van de rash eindigt de viremie (8,23).

Sommige auteurs schrijven de rash toe aan een reactie op immuuncomplexen. Hiertegen pleit echter het feit dat rubella-virus reeds geïsoleerd werd uit zowel aangetaste en niet aangetaste huid en dat circulerende immuuncomplexen die rubella-virus-antigen bevatten slechts bij 16% van de patiënten kunnen gevonden worden (4,8).

De kans om iemand te besmetten is het hoogst onmiddellijk vóór het verschijnen van de rash. De *uitscheiding respiratoir* is mogelijk vanaf 7 dagen vóór tot 14 dagen na het begin van de rash. Urine blijft mogelijk langer infectieus (1,19).

*De besmettelijkheid is hoog.* Eén ziektegeval van rubella in een gevoelige populatie is in staat zeven tot acht secundaire gevallen te veroorzaken (1). Daarmee bevindt het zich wat

betreft besmettelijkheid tussen mazelen (zeer besmettelijk) en polio (iets minder besmettelijk).

De secundaire 'attack rate' varieert van bijna 100% binnen gezinnen tot 64% in schoolsituaties (1).

## 6. Pathogenese congenitale infectie

Het rubella-virus wordt overgebracht op de foetus via de placenta indien de moeder een primaire infectie doormaakt. Het maakt geen verschil of het om een symptomatische of asymptomatische infectie gaat (5).

Er werden reeds enkele gevallen van reïfectie bij de moeder, leidend tot foetale infectie beschreven. Dit risico zou echter heel klein zijn (zie verder in de tekst).

Maternele infectie tijdens de zwangerschap kan verschillende uitkomsten geven: geen infectie van de foetus, resorptie van de embryo indien de infectie vroeg in de zwangerschap plaats heeft, spontane abortus, doodgeboorte, infectie van de placenta, infectie van de placenta en de foetus (8).

Infectie van de placenta komt voor tijdens de maternele viremie. Infectie van de foetus zou het resultaat zijn van embolisatie van necrotisch vasculair endotheel van de placenta (5).

Er zijn twee manieren waarop het virus tot celbeschadiging kan leiden bij de foetus.

De eerste omvat aantasting van foetale cellen door direct viraal effect. Naast chromosoombreuken speelt inhibitie van de mitose speelt hier een belangrijke rol in. Een verhoogde productie van proteïne-inhibitor veroorzaakt dit. De duidelijk vertraagde mitosetijd tijdens belangrijke momenten in de organogenese verhindert (door onvoldoende celmassa) dat bepaalde delen van de embryo zich normaal gaan vormen. Bovendien is er een minimum aan delingen nodig opdat de cellen zich kunnen differentiëren (24).

Door dit mechanisme kunnen vele van majeure permanente defecten (zoals vele hart- en oogdefecten, aantasting van het beenderstelsel) verklaard worden, evenals het laag geboortegewicht dat karakteristiek is voor CRS (7,24). Ook tijdelijke en permanente effecten op het immuunsysteem kunnen verklaard worden door inhibitie van de celdeling (24).

Bij de tweede manier van beschadigen van de foetus zijn inflammatoire mechanismen de oorzaak. Immune cytolyse komt niet vaak voor, in tegenstelling tot vasculitis die tot thrombose in de kleine bloedvaten kan leiden, met een slechte ontwikkeling van specifieke

organen tot gevolg. Centrale en cochleaire doofheid, encefalitis, mentale retardatie, cataract, retinopathie en stenose van de perifere pulmonaire arterie kunnen het gevolg zijn (7,24). De persisterende virale lading in de aanwezigheid van een immuunrespons kan ook leiden tot zelflimiterende, soms omkeerbare maar mogelijks levensbedreigende inflammatoire manifestaties vlak na de geboorte, zoals thrombocytopenie, hepatitis, pneumonie of encefalitis. Het kan ook leiden tot auto-immuun-aandoeningen die later ontstaan zoals endocrinopathie, progressieve subacute encephalitis en T-cel defecten (5). Ook genetische factoren spelen een rol bij deze later ontstane aandoeningen, zeker in het geval van de endocrinopathieën (24).

Vorbijaande en permanente letsels bij de foetus kunnen veroorzaakt worden door het eerste mechanisme of een combinatie van beide.

Letsels die later verschijnen worden veroorzaakt door het tweede mechanisme (8).

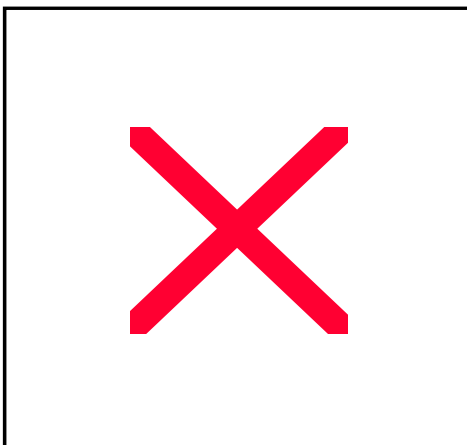
## 7. Kliniek verworven infectie

### 7.1. Klinisch beeld

Rubella kent meestal een mild verloop, hoewel de symptomen iets sterker uitgesproken zijn bij volwassenen. 20 à 50% van de infecties verloopt subklinisch. Hoe jonger het kind, des te groter de kans op een asymptomatische infectie.

Gedurende de eerste week na de besmetting zijn er geen symptomen.

De daaropvolgende week is er soms lymfadenopathie, vooral suboccipitaal, retroauriculair en cervicaal. De zwelling en gevoeligheid zijn meest uitgesproken op de eerste dag van de

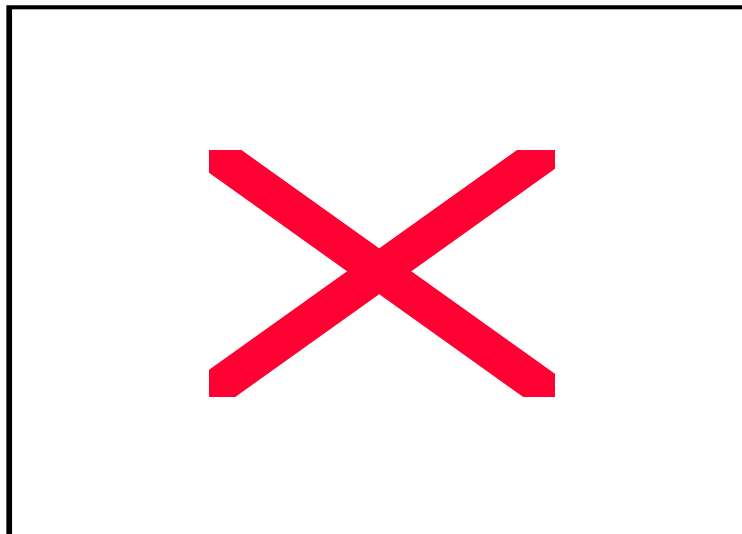


rash. Daarna verdwijnt de gevoeligheid binnen 1 à 2 dagen. De palpeerbare vergroting van de lymfeknopen kan echter nog gedurende verschillende weken aanwezig zijn.

Soms is er splenomegalie in het acute stadium van de ziekte. Ook voorbijgaande hepatitis kan voorkomen (8). De hepatitis is meest uitgesproken 3 tot 10 dagen na de rash. Tevens is het rubella-virus aanwezig in de nasopharynx.

*Figuur 2 : klinisch verloop van rubella*

Later in deze week verschijnt het virus in het bloed. Rond deze tijd kan ook het prodromale beeld aanwezig zijn dat bestaat uit koorts, malaise en lichte conjunctivitis, soms wat hoesten en keelpijn. De koorts duurt gewoonlijk niet langer dan 48 uren en gaat zelden boven de 39°. Deze symptomen verdwijnen vlug na de eerste dag van de rash. Kinderen vertonen meestal geen prodromale ziekteverschijnselen.



Figuur 3 : rash ten gevolge van rubella

De fijne maculopapulaire rash ontstaat ongeveer 24 uren na de eerste symptomen en duurt 2 tot 5 dagen. In het meest typische geval duurt deze 3 dagen. De rash is soms moeilijk te zien en duidelijker na warme douches en baden. Hij begint in het gezicht en achter de oren, verspreidt zich vervolgens snel naar de romp en binnen ongeveer twee dagen ook naar armen en benen. Het is een roze-rode maculopapuleuze uitslag, in eerste instantie uit welomschreven aparte plekken bestaand, die later vooral in het gezicht kunnen samenvloeien. De lesies ter hoogte van de extremiteiten blijven discreet en gaan over het algemeen niet samenvloeien.

Op het einde van de derde dag is de huiduitslag verdwenen (1,25).

Bij volwassenen veroorzaakt de rash vaak jeuk. Over het algemeen gaat de aangetaste huid niet vervellen. Als de huiduitslag zeer uitgesproken geweest is, kan er toch vervelling optreden (8).

Een enantheem dat beschreven werd door Forschheimer in 1898, bestaande uit kleine rode maculae op het zacht verhemelte, gaat soms vooraf aan of komt samen met de rash voor. Dit heeft echter weinig diagnostische waarde voor rubella (25,26).

## 7.2. Verwikkelingen

### Arthralgie en arthritis

Dit ziet men vooral bij volwassenen, meestal bij vrouwen. De cijfers over het voorkomen hiervan lopen uiteen, gaande van 15% arthritis bij volwassenen en 33% bij volwassen vrouwen, of 52% arthralgie bij personen ouder dan 11 jaar (25), tot 70% bij volwassen vrouwen (26).

Vingers, polsen en knieën kunnen aangetast zijn.

In de eerste plaats zijn de metacarpofalangeale en de interfalangeale gewrichten aangetast. Vaak komen de klachten symmetrisch voor. Deze kunnen variëren van ochtendstijfheid tot full-blown arthritis (4).

Deze klachten beginnen meestal enkele dagen na het begin van de rash en verdwijnen over het algemeen binnen een maand spontaan.

Chronische arthritis na rubella werd gerapporteerd (3).

## 7.3. Zeldzame complicaties

### Thrombocytopenie (1/3000)

Het komt meer voor bij kinderen dan bij volwassenen. Thrombocytopenische purpura is de meest voorkomende manifestatie. Gastrointestinale, cerebrale of intrarenale bloedingen kunnen voorkomen. Effecten kunnen dagen tot maanden duren. De meeste patiënten genezen zonder restletsels (8,26).

### Postrubella-encefalitis (1/5000 à 1/6000)

Het komt meer voor bij volwassenen (vooral vrouwen) dan bij kinderen.

De kliniek is gelijkend aan die van andere types van postinfectieuze encefalitis.

Meestal geneest de patiënt volledig. In enkele gevallen was er echter een fatale afloop (25). Het Guillain Barré syndroom (3), myocarditis (8), neuritis optica (8), beenmergplasie (8), orchitis (11), worden vermeld in de literatuur als mogelijke verwikkelingen, doch zijn uiterst zeldzaam.

## 8. Kliniek congenitale infectie

De triade van congenitaal cataract, congenitale hartaandoeningen en sensorineurale doofheid werd bekend als het congenitaal rubella syndroom (CRS). De kliniek omvat ondertussen echter veel meer symptomen dan de klassieke triade.

De periode waarin de zwangerschap zich bevindt op het moment dat de infectie optreedt is zeer belangrijk.

Bij vroege infectie zijn meestal meerdere orgaansystemen aangetast. Naarmate de infectie later in de zwangerschap optreedt, nemen over het algemeen de ernst en diversiteit van de orgaanbeschadigingen af (1).

De infectie kan leiden tot een miskraam in 20% van de gevallen gedurende de eerste twee maanden van de zwangerschap.

Multipelen defecten zijn geassocieerd met congenitale rubella.

Infectie vroeg in de zwangerschap leidt vaak tot ernstige oogaandoeningen, terwijl infectie optredend op het einde van de eerste helft van de zwangerschap doofheid tot gevolg kan hebben.

*Tabel 7 : De meest voorkomende letsels na congenitale infectie (8,14)*

<u>Meest voorkomende letsels</u>	Handboek Infectious Diseases (8)	Data uit prospectieve studies (14)
Perceptiedoofheid	80-90%	60%
Intra-uteriene groeiachterstand	50-85%	23%
Cataract	35%	25%
Retinopathie	35%	5%
Open Ductus Botalli	30%	20%
Pulmonalis stenose	25%	12%
Mentale retardatie	10-20%	13%
Meningo-encefalitis	10-20%	10%
Gedragsstoornissen	10-20%	-
Hepatosplenomegalie	10-20%	19%
Botafwijkingen	10-20%	7%

### **8.1. Voorbijgaande symptomen**

Deze verdwijnen meestal binnen enkele dagen tot weken na de geboorte.

Ze zijn het directe gevolg van de aan de gang zijnde virale infectie.

Vaak komt *intrauteriene groeiretardatie* voor.

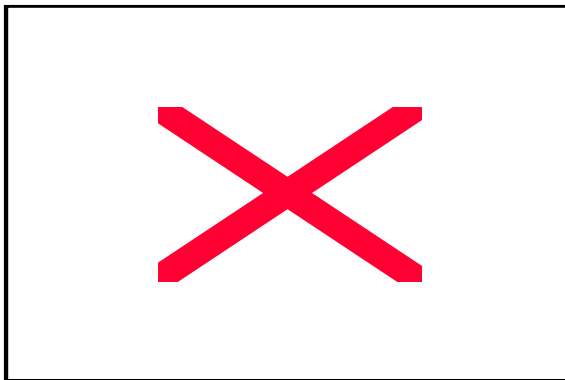
In de studie van Miller et al. zag men dat er bij de seropositieve kinderen zich 25% onder de percentiel 10 voor lengtegroei bevond in vergelijking met slechts 8% van de seronegatieven. Het aantal kinderen met groeivertraging was bij de seropositieven vooral hoog gedurende



het eerste trimester van de zwangerschap. Kinderen met congenitale rubella hebben kleine organen omdat het aantal cellen lager is dan normaal. In tegenstelling tot andere vormen van intra-uteriene groeiretardatie is het volume van het cytoplasma dat zich in de cellen bevindt, normaal. Verschillende studie toonden ook een abnormaal voorkomen van groeiretardatie op lange termijn bij kinderen en volwassenen met CRS (27).

In deze groep horen ook *hartaandoeningen of myocarditis met hartfalen, progressieve hepatitis, meningo-encefalitis* en *'interstitiële pneumonie'* (8).

Andere mogelijke aandoeningen na de geboorte zijn hepatosplenomegalie, geelzucht,



thrombocytopenie met petechieën, de zogenaamde 'blueberry muffin spots' (paarsbruine huidlesies veroorzaakt door intradermale erythropoëse), een chronische rubelliforme rash, hemolytische anemie, hypogammaglobulinemie, lymfadenopathie, een uitgezette voorste fontanel, myositis, chronische diarree (8).

*Figuur 4: baby met congenitaal rubella-syndroom*

## 8.2. Blijvende letsels

Dit zijn (in dalende orde volgens voorkomen) : doofheid, aantastingen van het CZS, oogafwijkingen en aandoeningen van het cardio-vasculair systeem (8).

Ze representeren stoornissen in de organogenese of zijn het gevolg van inflammatoire mechanismen. Ze kunnen duidelijk zijn bij de geboorte en kunnen ook verder verergeren en eventueel pas aan het licht komen gedurende het eerste levensjaar (5).

-Doofheid is het meest voorkomende letsel ten gevolge van congenitale rubella en is ook het enige letsel dat vaak geïsoleerd voorkomt, zeker bij infectie na de derde zwangerschapsmaand.

Deze is meestal te wijten aan perifere neurologische schade (orgaan van Corti of cochlea) en is meestal bilateraal. Soms is er ook centrale doofheid (5,8).

Ze kan vroeg aanwezig zijn maar kan ook later optreden of verergeren.

Het voorkomen van doofheid ten gevolge van CRS werd in het verleden onderschat omwille van het feit dat ze soms later duidelijk werd en ook omdat het moeilijk was het gehoor van jonge kinderen te testen (5,8).

De ontwikkeling van binnenoor begint in de 5<sup>de</sup> week van de zwangerschap met de vorming van de spiraalstructuur van de cochlea en gaat verder tot de vierde maand wanneer het orgaan van Corti gevormd wordt in de ductus cochlearis (5).

In de studie van Miller et al. was er een hoge incidentie van doofheid na rubellabesmetting in de 15<sup>de</sup> en 16<sup>de</sup> week (20% van de zwangerschappen, 50% van de geïnfecteerde kinderen). Zij vond geen sensorineurale doofheid bij besmetting na deze periode, hoewel dit elders wel gerapporteerd werd.

-Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel komen ook vaak voor.

Ongeveer 3 op 4 kinderen met CRS volgt aangepast onderwijs.

Meestal worden er reeds problemen opgemerkt in het eerste levensjaar.

Microcefalie, mentale retardatie (milde tot ernstige), gedrags- en psychiatrische problemen, spastische diplegie, meningo-encefalitis en chronische encefalitis kunnen aanwezig zijn (8).

Ook autisme wordt vermeld (28).

-De meest voorkomende oogletsels zijn cataract en retinopathie.

De retinopathie heeft een karakteristieke 'zout en peper' verschijning (kleine zwarte puntjes zichtbaar op de retina), waardoor het onderscheid met andere congenitale infecties als cytomegalie en toxoplasmose mogelijk is. Cataract kan zowel uni- als bilateraal (meestal bilateraal) aanwezig zijn en gaat vaak gepaard met microphthalmie. Glaucoom is een zeldzame manifestatie van CRS (5,8).

-Cardiovasculaire defecten komen vaak samen met andere majeure orgaandefecten voor en dit is gerelateerd met het tijdstip van de infectie (eerste acht weken van de zwangerschap).

De meest voorkomende zijn een open ductus Botalli met of zonder pulmonalisstenose. Dit is geassocieerd met de start van de infectie op de 25<sup>ste</sup> tot 62<sup>ste</sup> zwangerschapsdag.

Ook ventrikel- en atriumseptumdefecten, aorta stenose en tetralogie van Fallot kunnen, hoewel zeldzaam, mogelijke defecten zijn (5,8).

### **8.3. Laattijdige letsels**

Men vermoedt dat deze veroorzaakt worden door de vorming van immuuncomplexen, die zich in verschillende organen vastzetten en soms pas klachten geven vele jaren na de geboorte.

Meest voorkomend zijn endocrinopathieën, waarvan enkel insuline dependente diabetes mellitus (DM) en schildklierdysfunctie regelmatig optreden.

Insuline dependente DM zou bij 20% van de 35-jarige CRS-patiënten voorkomen. Ongeveer 5% van de mensen die CRS doormaakten ontwikkelen schildklierproblemen (5,8).

Hypothyroidie is meest voorkomend. Ook hypoadrenalisme, pubertas praecox en 2 gevallen van groeihormoondeficiëntie werden ooit gemeld (8,24).

Doofheid kan verergeren doorheen het leven of kan pas jaren na de geboorte ontstaan. Het mechanisme van deze later ontstane doofheid is niet bekend (8,24).

Oogaandoeningen en rubella panencefalitis kunnen laattijdig voorkomen, doch uiterst zeldzaam (8).

In utero blootstelling aan rubella is ook geassocieerd met een grotere kans (relatief risico = 5.2) op het doormaken van een psychose op volwassen leeftijd (29).

#### **8.4. Combinatie van letsels bij congenitale rubella.**

In de VS bestaat een systeem waarbij rapporten over kinderen met CRS aan een 'National CRS Registry Concerning the Clinical Manifestations of CRS' worden overgemaakt.

Bij kinderen met CRS, waarvan de diagnose bevestigd is door het NCRSR, vindt men bij 13% slechts 1 defect, bij 24% 2 defecten en bij 63% 3 of meer defecten. In de literatuur vindt men iets meer kinderen die slechts 1 of 2 defecten hebben. Misschien sluipt een bias in het passief meldingssysteem doordat het eerder de ernstige gevallen zijn die gerapporteerd worden (14).

#### **8.5. Mortaliteit**

De mortaliteit van kinderen met CRS hangt af van de specifieke afwijkingen en bedraagt gemiddeld 10% in de neonatale periode, maar blijft ook gedurende de rest van het eerste levensjaar hoog (1).

### **9. Diagnose van verworven rubella**

De klinische diagnose is moeilijk geworden omdat tegenwoordig nog weinig artsen deze ziekte hebben gezien. Bovendien is er een grote gelijkenis met andere erythemateuze dermatosen.

Het is dan ook aangewezen steeds op zoek te gaan naar een indexgeval. Zeker in het geval dat een zwangere vrouw mogelijks besmet is, dient dit bevestigd te worden door serologisch onderzoek, ongeacht de voorgeschiedenis van de zwangere.

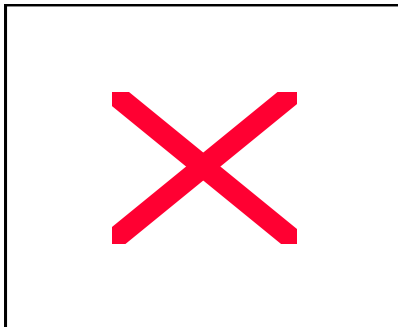
Isolatie van het virus door een staal te nemen uit de keel of de nasopharynx gebeurt zelden.

Het virus is immers moeilijk te kweken. Deze techniek is bovendien duur (8).

Eenvoudiger en meestal sneller is de serologische diagnostiek van rubella.

Analysetechnieken van speeksel werden ontwikkeld, maar zijn jammer genoeg nog niet commercieel beschikbaar (7).

Aanvankelijk was de haemagglutinatie-inhibitie-test de gouden standaard (8). Het principe van deze test is gebaseerd op het feit dat het rubella virus erythrocyten van bepaalde diersoorten doet neerslaan. Als specifieke rubella-antilichamen aanwezig zijn, wordt de haemagglutinatie geïnhibeerd. Deze test is zeer sensitief, maar vraagt veel tijd en is moeilijk uit te voeren. Deze methode wordt daarom nog weinig gebruikt.



Momenteel wordt in België de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) meest gebruikt, zowel voor het bepalen van IgM- als van IgG-antistoffen. Deze methode is sensitief en relatief gemakkelijk uit te voeren (8). Het principe van de techniek bestaat erin dat antilichamen gedetecteerd kunnen worden via een ligand. Dit ligand zit vast aan een enzyme zoals peroxidase.

*Figuur 5 : Enzyme-linked immunosorbent assay*

Een chromogeen wordt dan toegevoegd dat van kleurloos verandert naar een bepaald kleur onder invloed van het enzyme (6).

De test gebeurt in de meeste labo's machinaal, waarbij de machine ook bepaalt of het resultaat positief, negatief of twijfelachtig is.

IgM-antilichamen kunnen gedetecteerd worden vanaf de tiende dag na het contact (dit is bij het begin van het ziek zijn) tot 4 weken na het verschijnen van de rash.

Vals positieve resultaten kunnen voorkomen indien de patiënt een andere virale infectie doormaakt (infectie met Epstein-Barr virus, recente infectie met cytomegalovirus, humaan parvovirus infectie of een mazelen-infectie).

Ook de aanwezigheid van immunologische fenomenen zoals reumatoïde arthritis kan tot vals positieve resultaten leiden.

Borderline of licht positieve resultaten moeten dus met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden en nieuwe testing van andere stalen kan nodig zijn.

In een het studie onderzocht men het gelijktijdig voorkomen van een IgM-reactie tegen meer dan één virus bij mazelen, humaan parvovirus HPV B19 en rubella infecties. Bij 4.28% van de geteste personen waren er IgM-antilichamen tegen meer dan één infectie.

Besluit van deze studie: Bij afwezigheid van seroconversie, moet men vermijden zich enkel te baseren de aanwezigheid van specifieke IgM-antilichamen bij deze infecties. Ook specifieke IgG antilichamen moeten opgespoord worden (30).

De IgG-titer stijgt snel en blijft gedurende weken tot maanden op een hoog niveau. Na enige tijd kan deze langzaam beginnen te zakken maar gewoonlijk blijft hij levenslang detecteerbaar.

Indien IgG-antilichamen worden opgespoord is een viervoudige titerstijging in twee opeenvolgende bloedstalen nodig om tot een positieve diagnose te besluiten. Het eerste staal wordt afgenomen binnen de zeven dagen na het verschijnen van de rash. Het tweede staal wordt tien tot veertien dagen later afgenomen (8).

## 10. Diagnose van congenitale rubella

Het virus is ook door middel van moleculaire technieken (PCR) aantoonbaar. De 'Polymerase Chain Reaction' detecteert het rubella RNA. Viraal RNA kan opgespoord worden na een chorionbiopsie. Deze methode is sensitief en specifiek en is vooral nuttig voor prenatale detectie van rubella infectie bij de foetus. In België probeert men deze techniek voor te behouden voor enkele gespecialiseerde laboratoria.

Bij vermoeden van congenitale rubella kunnen ook rubella IgM-antilichamen bepaald worden in het navelstrengbloed van de pasgeborene of in een bloedstaal van de iets oudere zuigeling. Ook hier bestaat weer het risico op vals positieve resultaten. Toch is het bepalen van rubella IgM-antilichamen de meest gebruikte methode om de diagnose van congenitale rubella te stellen. De IgM-test moet binnen de 2 maanden na de geboorte uitgevoerd worden (14).

Rubella-specifiek IgM kan bij 100% van de congenitaal geïnfecteerde kinderen < 2 maanden aangetoond worden. Dit kan bij 90% van de kinderen tussen 3 en 6 maanden en bij 60% van de kinderen tussen 6 en 12 maanden.

Een alternatieve methode is het opvolgen van IgG-titers. Het blijven bestaan van IgG-antilichamen gedurende het eerste levensjaar wijst op het bestaan van een congenitale infectie. Bij meer dan 95% van de congenitaal geïnfecteerde kinderen blijft IgG positief na 6 maanden. Deze methode is dus vooral goed bij kinderen tussen 6 maanden en 1 jaar.

In geval van congenitale rubella kan het virus ook geïsoleerd worden uit de nasopharynx. In tegenstelling tot de situatie bij verworven rubella, wordt het virus gedurende lange tijd uitgescheiden (8).

De moeilijkste diagnose is die van congenitale rubella bij patiënten waarbij de letsels pas op latere leeftijd tot uiting komen. Positieve IgG-testen zijn niet van betekenis gezien de routine immunisatie bij kleine kinderen. Occasioneel kan het virus nog geïsoleerd worden uit stalen genomen op geïnfecteerde plaatsen, zoals cerebrospinaal vocht of oogvliesvocht tot 3 à 4

jaar na de geboorte. Meestal zal men zich echter moeten baseren op de ziektegeschiedenis (8).

## 11. Differentiële diagnose verworven infectie

Exanthenen bij infecties door enterovirussen (vooral echo- en coxsackie virus),

Adenovirussen en Parvovirussen.

Australische epidemische polyarthritis.

Exanthema subitum ('drie dagen koorts'): De uitslag lijkt op die van rubella. Deze begint echter ter hoogte van de romp en verspreidt zich dan naar de nek, de armen, het aangezicht en de onderste ledematen. Bovendien verschijnt de uitslag pas nadat de koorts verdwenen is.

Erythema infectiosum ('vijfde ziekte') (etiologie humaan parvovirus 19) : Typisch is hier de hevig rode uitslag op het aangezicht, hoofdzakelijk de wangen. Na 1 dag ontstaat er een rode maculopapulaire eruptie op de ledematen. Gewoonlijk is er geen koorts.

De uitslag bij mazelen en roodvonk ziet er anders uit en is meestal meer uitgesproken bij mazelen. Er zou dus twijfel kunnen bestaan bij milde gevallen van mazelen of roodvonk.

Bij mazelen zijn er rood-bruine maculopapels en is de patiënt erg ziek.

Bij roodvonk is er een erythemateuze puntvormige eruptie die verdwijnt onder druk. Het aangezicht is glad en rood, behalve rond de mond. Bij rubella is deze zone ook aangetast.

Andere huiduitslagen (vb. allergie na medicatie)

Wegens koorts en lymfeklierzwellingen in het begin van de ziekte : bloedziekten, ziekte van Hodgkin, mononucleosis infectiosa.

Bij mononucleosis infectiosa kan trouwens ook een rash voorkomen in 1 tot 5%, vooral als ampicilline toegediend wordt.

## 12. Differentiële diagnose congenitale infectie

Cytomegalievirusinfectie, congenitale toxoplasmose en congenitale syfilis kunnen ook gekarakteriseerd zijn door de volgende symptomen: intra-uteriene groeiretardatie, doofheid, mentale retardatie, thrombocytopenische purpura, geelzucht, hepatosplenomegalie, beenderafwijkingen (8).

Bij een herpes simplex infectie kunnen dezelfde symptomen aanwezig zijn, met uitzondering van beenderafwijkingen en rash.

De diagnose van CRS kan duidelijker worden door aanwezigheid van andere symptomen zoals cataract, glaucoom, een open ductus Botalli of een voorgeschiedenis van maternele rubella gedurende de zwangerschap.

Uiteraard dient de diagnose bevestigd te worden door specifieke testen (25).

### **13. Behandeling**

Bij een verworven infectie is behandeling meestal niet nodig. Soms is een symptomatische behandeling met analgetica of antipyretica aangewezen.

Bij een zwangere die in contact kwam met rubella, kan profylaxe overwogen worden.

Er is geen rubella-immunoglobuline verkrijgbaar. Als alternatief kan normaal menselijk gammaglobuline worden gegeven.

Het gebruik van immunoglobulinen wordt nergens systematisch aangeraden.

In de literatuur komt naar voor dat het nut ervan te betwijfelen valt. Sommige bronnen raden het gebruik ervan af, terwijl andere het toch in overweging nemen.

In het handboek Infectious Diseases (8) raadt men het gebruik ervan af omdat het de kans op klinische infectie vermindert, maar niet noodzakelijk de viremie.

In de meeste bronnen stelt men dat de effectiviteit bij de preventie van rubella onduidelijk is. Men overweegt het gebruik ervan enkel bij niet-immune zwangere vrouwen die in contact kwamen met rubella en die in geen geval een zwangerschapsonderbreking wensen. Bij het toedienen ervan dienen de voordelen afgewogen worden tegen de nadelen (1,3,10,12,19,31,32).

De dosis, die toegediend moet worden binnen de 72 uren na contact, bedraagt 20cc.

In Nederland overheerst de opvatting dat deze profylaxe meer na- dan voordelen kent. De productie van antistoffen wordt immers vertraagd waardoor de diagnose later gesteld wordt. Daarnaast worden de klinische verschijnselen onderdrukt.

Indien immunoglobulinen zouden toegediend worden dient de zwangere gedurende 6 weken serologisch gevolgd te worden.

## ***B. Het rubella-vaccin***

### **1. Ontwikkeling van het vaccin**

Reeds vroeg in de ontwikkeling van het vaccin ontdekte men moeilijkheden bij het maken van een werkzaam geïnactiveerd vaccin en dacht men eerder aan een vaccin met afgezwakte virusstammen.

We dienen wel op te merken dat met de huidige vooruitgang in de moleculaire biologie het misschien toch mogelijk zal zijn een geïnactiveerd vaccin te ontwikkelen. Zo'n vaccin zal waarschijnlijk niet kunnen gebruikt worden om bescherming te bieden van kinderleeftijd tot vruchtbare leeftijd, maar kan wel nuttig zijn om toe te dienen aan zwangere vrouwen (3).

Verskillende vaccinstammen werden ontwikkeld na de isolatie van het rubella-virus. Drie vaccins kregen een licentie in de VS in 1969 en 1970 (3).

De eerste afgezwakte virusstam die gebruikt werd bij de ontwikkeling van een rubellavaccin was de High Passage Virus-stam (HPV-77).

Deze stam kwam beschikbaar via twee firma's.

De firma Merck gebruikte eendeëmbryocellen voor de afzwakking. De stam werd aangepast door 5 passages in een cultuur van eendeëmbryocellen (HPV-77/DEV5). De firma Philips-Roxane gebruikte een hondencelcultuur (HPV-77/DK12).

Ondertussen isoleerde de firma Smith-Kline een stam die Cendehill werd genoemd. Hier gebruikte men een celcultuur afkomstig van een konijnenier als substraat.

De virusstam die momenteel nog steeds gebruikt wordt in het rubellavaccin is de RA 27/3 stam.

RA27/3 werd begin 1965 verkregen van de nier van een geïnfecteerde foetus. Omdat het afkomstig was van de 27<sup>ste</sup> rubella abortus in het betreffende laboratorium werd de virusstam RA 27/3 genoemd. Men gebruikte humane diploïde fibroblasten voor de afzwakking van het virus.

Tussen 1967 en 1969 werden een reeks van klinische trials met het vaccin uitgevoerd in verschillende landen. De resultaten waren veelbelovend.

Het vaccin werd vanaf dan vervaardigd in het Verenigd Koninkrijk en in Frankrijk en het kreeg z'n eerste licentie in 1970 in Engeland.



In de VS hadden ondertussen drie vaccins een licentie : HPV77-DE5, HPV77-DK12 en Cendehill.

Het werd wel duidelijk dat RA27/3 een betere immuunrespons tot gevolg had. Bovendien bleek meer reïnfectie voor te komen na vaccinatie met HPV77 of Cendehill dan na vaccinatie met RA27/3.

Daarnaast bleek HPV77-DK12 een onaanvaardbaar aantal nevenwerkingen te hebben en het werd van de markt gehaald. Cendehill werd goed verdragen, maar was veel minder immunogeen en werd uiteindelijk ook van de markt gehaald

HPV77-DE5 werd goed verdragen door kinderen, maar veel minder door volwassen vrouwen.

In januari 1979 werd HPV77-DE5 in de VS vervangen door het RA27/3 vaccin (2,3,24).

Momenteel wordt dit vaccin gebruikt over de hele wereld, behalve in Japan.

Het is het meest succesvol gebleken omwille van z'n goede immunogeniciteit, de lage kans op bijwerkingen en het vermijden van reïnfectie (3).

## **2. Kan rubella of CRS uitgeroeid worden ?**

De redenen om te denken dat rubella of CRS uitgeroeid kan worden zijn:

- Het programma kan gecombineerd worden met dat van mazelen-eradicatie.
- De mens is het enige reservoir.
- CRS baby's, die het enig menselijk reservoir zijn, scheiden het virus slechts tijdelijk uit.
- Er bestaat een effectief vaccin.

Toch zijn er ook een aantal beperkingen:

- Er zijn extra kosten. Dit moet echter sterk gerelativeerd worden want gelijktijdige toediening met een ander vaccin bespaart ook veel kosten.
- Beschikbaarheid van het vaccin?
- Paradoxe toename van besmettingskans voor zwangere vrouwen. Volgens mathematische modellen zal er een toename van het aantal CRS-gevallen zijn indien de coverage minder dan 80% bedraagt. In dat geval is er immers een afname van de circulatie van het virus zodat meer meisjes de vruchtbare leeftijd zullen bereiken zonder in contact te zijn geweest met het virus en zonder gevaccineerd te zijn geweest. Indien de coverage meer dan 80% bedraagt, is dit effect te niet gedaan door de duidelijke vermindering van circulatie van het virus en de zeer lage kans op besmetting. Dit geldt

althans voor die landen waar de intensiteit van transmissie middelmatig is, zoals de meeste Westerse landen. In landen waar de transmissie-intensiteit lager is, zoals op eilanden, is een nog hogere coverage vereist. Anderzijds volstaat in landen waar de transmissie-intensiteit zeer hoog is (zoals vb Gambia) een coverage van ongeveer 50% om de kans op CRS uit te doven (7,33).

De WHO raadt een universele vaccinatie van kinderen aan in combinatie met pogingen om adolescente en volwassen vrouwen te vaccineren. De beste manier om een goede bescherming te bereiken is het geven van een rubella-vaccinatie samen met een mazelen-vaccinatie gedurende het tweede levenjaar. Daarnaast zou aan alle kinderen vóór de puberteit een tweede dosis toegediend moeten worden.

### **3. Vaccinatie tegen rubella: hoe gebeurt dit?**

#### **3.1. Rubella-vaccinatiestrategieën in verschillende landen tot op heden**

De doelstelling van vaccinatie tegen rubella is het uitroeien van CRS. In verschillende landen werden hiervoor reeds strategieën ontwikkeld en toegepast.

**Finland** is het eerste land dat dit heeft kunnen documenteren.

In de jaren '70 was de gemiddelde jaarlijkse incidentie van rubella er 104/100.000. Elk jaar werden 40 à 50 baby's geboren met CRS. Een nationaal MBR-vaccinatie programma (gratis en op vrijwillige basis), bestaande uit 2 dosissen, werd gestart in 1982. Voordien werden sinds 1975 schoolgaande meisjes op de leeftijd van 11-13 jaar en seronegatieve moeders (postpartum) gevaccineerd met het monovalente rubella-vaccin. In 1994 werd meer dan 95% van de kinderen tweemaal gevaccineerd, namelijk op de leeftijd van 14 à 18 maanden en op 6-jarige leeftijd. Ondertussen werd gevraagd elk geval van mazelen, bof of rubella te melden aan het National Public Health Institute. Sedert 1987 is ook een serologische bevestiging van de diagnose noodzakelijk.

De incidentie van rubella daalde duidelijk van 3500 gevallen in 1982 tot 50 gevallen 6 jaar later in 1988 (34).

Sinds 1996 is het land vrij van inheemse bof en rubella. Van 1997 tot 1999 kwamen wel nog vier geïmporteerde gevallen van bof en twee geïmporteerde gevallen van rubella voor.

Mazelen komt niet meer voor sinds 1996 (35).

Toch is het noodzakelijk veralgemeende immunisatie te blijven aanhouden wegens mogelijke import uit het buitenland (36).

Ook in **Zweden** werd reeds in 1982 een 2-dosis-schema ingevoerd (vaccinatie op de leeftijd van 14-18 maanden en 11 jaar) (7).

De andere Europese landen volgden deze strategie pas jaren later.

In **Frankrijk** werd sinds 1975 het monovalent vaccin aanbevolen voor adolescenten en seronegatieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Vanaf 1983 en 1986 werden respectievelijk het vaccin met mazelen-rodehond en dat met mazelen-bof en rodehond gegeven aan kinderen van 1 jaar met een inhaalvaccinatie voor de niet-gevaccineerde kinderen op de leeftijd van 6 jaar. Een stijging van het aantal infecties in 1993 en 1994 leidde tot het aanpassen van het vaccinatieschema in 1996 met de toevoeging van een tweede dosis voor de kinderen van beide sexen op de leeftijd van 11-13 jaar. Sinds 1997 werd het tijdstip van die tweede dosis vervroegd naar 3 à 6 jaar om een efficiëntere controle van mazelen te bekomen (17).

In **Nederland** is men eveneens in 1974 getart met het vaccineren van de 11-jarige meisjes. Sinds 1987 geeft men er het vaccin als onderdeel van het MBR-vaccin op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar (1,37).

Ook in landen, zoals het Verenigd Koninkrijk en Australië, bestond de vaccinatiestrategie er aanvankelijk in meisjes van 12-14 jaar te vaccineren. Deze strategie mislukte gedeeltelijk omdat niet iedereen zich liet vaccineren en de blootstelling aan geïnfecteerde kinderen bleef bestaan. Daarom startte **Groot-Brittannië** in 1988 met een algemene vaccinatie van kleine kinderen met het MBR-vaccin (7, 38).

Dit zorgde voor een belangrijke afname van het aantal kinderen dat rubella doormaakte. In 1993 nam het aantal gevallen echter opnieuw significant toe. Men zag ook het aantal gevallen bij zwangere vrouwen stijgen van 2 in 1992 naar 23 in 1993. In deze context en onder druk van een dreigende mazelen epidemie, liet het VK in 1994 8 miljoen kinderen tussen 5 en 16 jaar vaccineren met het mazelen-rubella-vaccin.

Vanaf 1996 is er een schema met 2 dosissen MBR. De eerste dosis wordt toegediend op 12-15 maanden en de tweede op de leeftijd van 4 jaar vóór de kinderen naar school gaan (38).

In **de VS** werd vaccinatie tegen rubella initieel aanbevolen voor kinderen. Men wou de circulatie van het virus verminderen en zo ook zwangere vrouwen beschermen. Het aantal CRS-syndromen daalde tot de helft. Anderzijds daalde de incidentie van de ziekte bij individuen ouder dan 15 jaar niet vlug en het werd duidelijk dat volwassenen vaak door

elkaar besmet raakten. Vanaf 1979 werd ook meer de nadruk gelegd op de vaccinatie van adolescente meisjes en volwassen vrouwen.

Bovendien leidde een heropflakking van mazelen in 1989-1991 in de VS tot de aanbeveling een tweede dosis van het mazelen vaccin te geven. Deze werd meestal gegeven onder de vorm van een MBR-vaccin. Zo werd een tweede dosis van het rubella vaccin standaard zonder veel epidemiologische data. Toch had deze politiek een duidelijk effect. Endemische rubella verdween in de VS en rubella werd een importziekte (7).

Opmerkelijk is dat vele landen nog geen rubella-vaccinatie-programma's hebben of ze pas recent geïmplementeerd hebben.

In 1996 meldde de WHO dat naar schatting 36% van de landen die lid waren routinegewijs vaccinatie tegen rubella aanboden. In 1999 waren er dat reeds 52% (12). Over heel de wereld gebruiken dus ongeveer 50% van de landen (waaronder ook de meest bevolkte) geen rubella vaccin (7).

In **Latijns-Amerika en de Caraïben** (het Engelstalig gedeelte) hebben recent heel wat landen rubella bij de mazelen-vaccinatie gevoegd. Dit gebeurde onder leiding van de WHO. De situatie in **Azië en Afrika** is niet éénduidig. In Japan, Korea, Thailand, Singapore, Hong Kong en Maleisië worden rubella-bevattende combinatie-vaccins gebruikt. In bijna heel Afrika gebeurt dit nog niet (7).

Eliminatie van het virus wereldwijd is niet haalbaar omdat het voor ontwikkelingslanden niet prioritair is. Daar wil men eerst andere infectieziekten zoals pneumokokken, mazelen, haemophilus influenzae tybe b en rota-virus aanpakken.

### **3.2. Vaccinatiebeleid in België tot op heden (2002)**

In België wordt sinds 1974 een vaccinatie van de meisjes op de leeftijd van 11-12 jaar met een rubella-vaccin aanbevolen. Sinds 1985 gebeurt ook de systematische vaccinatie van alle zuigelingen (jongens en meisjes) met een trivalent mazelen-bof-rubella- (MBR)-vaccin op de leeftijd van 15 maanden.

Sinds 1995 werd het rubella-vaccin voor 11-jarige meisjes vervangen door een trivalent mazelen-bof-rubella-vaccin voor jongens en meisjes op de leeftijd van 11-12 jaar.

De vaccinatiegraad met MBR op 15 maanden was immers te laag om mazelen uit te roeien. Door verminderde circulatie van het virus ontsnapten meer kinderen aan infectie op jonge leeftijd waardoor ze op het einde van het lager onderwijs of zelfs in het secundair nog vatbaar waren voor de infectie. Dit zou tot epidemieën kunnen geleid hebben.

Een tweede reden om hervaccinatie op de leeftijd van 11 à 12 jaar aan te bevelen was het feit dat 2 à 5% van de gevaccineerde kinderen na vaccinatie geen antistoffen tegen mazelen lijkt te ontwikkelen. Het is aangetoond dat een aantal van hen wel zal reageren op een tweede dosis. In andere landen zoals Finland en de VS bestond de 2-dosis strategie reeds langer (39).

Hoewel epidemiologische gegevens voor België niet voorhanden zijn, lijkt de incidentie van het congenitaal rubella-syndroom de laatste decennia drastisch te zijn gedaald in ons land (40).

### **3.3. Sero-epidemiologie**

Uit een onderzoek naar de evolutie van de immuniteit voor rubella en toxoplasmose bij zwangeren tussen 1976 en 1983 bleek dat de immuniteit voor rubella toenam, terwijl deze voor toxoplasmose daalde (41).

Een ander onderzoek, uitgevoerd in 1995, dat de immuniteit voor rubella en toxoplasmose onderzocht bij 318 vrouwelijke scholieren tussen 12 en 18 jaar, vond beschermende titers van rubella IgG antistoffen bij 98.4%.

Van de 5 meisjes (=1.6%) die niet beschermd waren, hadden er 2 het vaccin niet gekregen, wat erop wijst dat rubellavaccinatie slechts zelden faalt. Toch waren er 3 meisjes die wel waren ingeënt maar niet immuun bleken te zijn. Dit kan omdat hun immuunantwoord tegen het vaccin inadequaet was of minder lang persisteerde dan dat van hun leeftijdgenoten.

Deze observatie suggereert ook dat dosage van rubella antilichamen tijdens een preconceptie/prenatale raadpleging nodig blijft, ook al vermeldt de vrouw dat zij tegen rubella werd ingeënt.

Een afname van de gemeten titer in functie van de leeftijd kon niet aangetoond worden en dit in tegenstelling tot wat men theoretisch zou verwachten en wat blijkt uit andere studies. Om na te gaan of de antistoftiters constant blijven of verminderen, zou men echter dezelfde groep personen over een tijdspanne van minstens 10 jaar moeten volgen. Bovendien weet men niet of deze titers berusten op een goede persistentie van de antistoftiters na vaccinatie of op contacten met het wilde virus.

*In deze studie besluit men dat de hoge seroprotectiegraad tegen rubella suggereert dat vaccinatie in België op een adequate wijze gebeurt (41).*

Toch bewijst dit ons inziens niet dat vaccinatie in alle bevolkingsgroepen zo systematisch gebeurt. Misschien zitten in deze kleine onderzoeksgroep minder immigranten of minder

mensen met een bepaalde geloofsovertuiging of ideologie dan in de algemene bevolking. Van deze groepen is immers bekend dat de vaccinatiegraad lager is. Een onderzoek met meer proefpersonen uit verschillende scholen en verschillende delen van het land zou waarschijnlijk nog preciesere cijfers kunnen geven.

In een onderzoek naar trends in de gezondheid van eerstejaarsstudenten van de Katholieke Universiteit Leuven vond men cijfers van beschermingsgraad van dezelfde grootteorde. Voor rubella lag in 1999 de proportie vrouwelijke studenten met gedocumenteerde bescherming (vaccinatie of antistoftiter) op het moment van het geneeskundig onderzoek echter ongeveer 10% lager dan acht jaar eerder (respectievelijk 94.8% in 1991/1992 en 83.9% in 1998/1999). *Het percentage vrouwelijke studenten met een uiteindelijk bewijs van bescherming, na verwijzing naar de huisarts, bleef echter constant (97.2% in 1991 en 97.4% in 1999).*

De bevinding dat de eerste groep met 10% afnam is wel enigszins verontrustend, daar een belangrijk deel van de studenten, op een leeftijd dat ze verantwoordelijkheid zouden moeten kunnen dragen voor hun eigen gezondheid, niet of onvoldoende op de hoogte is van zijn eigen vaccinatiestatus. Geen enkel systeem van vaccinatiekaart of vaccinatieboekje lijkt, totnogtoe, hieraan tegemoet te komen. Slecht gedocumenteerde vaccinatie wijst echter niet noodzakelijk op onvoldoende bescherming (42).

Een andere studie, uitgevoerd tussen mei 1995 en april 1996 (43), onderzocht seroprevalentiecijfers voor rubella van Vlaamse vrouwen tussen 20 en 40 jaar en bevestigde hiermee de bevinding dat de bescherming tegen rubella in ons land vrij adequaat is, maar toch beter kan.

Men verrichtte een serologische studie naar de aanwezigheid van rubella IgG-antilichamen bij vrouwen jonger dan 40 jaar, werkzaam in kinderdagverblijven en kleuterscholen in Oost-Vlaanderen. Dit gebeurde in het kader van een screeningonderzoek naar beroepsgebonden infectieziekten.

Van deze groep vrouwen bleek 6.74% seronegatief (<20IU:ml) te zijn, wat toch vrij veel is, zeker in acht genomen dat het gaat om vruchtbare vrouwen, die bovendien tewerkgesteld zijn in een sector waar contact met rubella zeker niet onreëel is.

De totale onderzoeksgroep werd in 3 gelijke groepen verdeeld. Een derde van de vrouwen (n=109) werd vóór 1962 geboren. Honderdenacht werden geboren in de jaren 1962 tot en met 1966. De derde groep (n=109) werd na 1966 geboren.

De lage seronegativiteit (1.84%) bij de vrouwen geboren na 1966 is hoogstwaarschijnlijk te danken aan de efficiëntie van de gevoerde vaccinatiepolitiek (start vaccinatie 11-12-jarige meisjes in 1974). Tevens laat dit vermoeden dat rubella-immuniteit zich tot 15 jaar na

vaccinatie handhaaft. Men mag wel niet uit het oog verliezen dat natuurlijk boostereffect hier een rol kan spelen.

Men vond de meeste seronegatieven terug bij de vrouwen geboren tussen 1962 en 1966. In deze groep waren 11.11% seronegatief. Men vond bovendien bij 7.41% een nulwaarde terug. Misschien komt dit deels door niet-vaccinatie. Theoretisch zou deze groep nochtans moeten kunnen genoten hebben van de vaccinatiecampagne. Deze kan evenwel ook een grijze zone omvatten, die nodig was om de campagne algemeen ingang te laten vinden. Zij die niet gevaccineerd werden, kregen door de verminderde circulatie van het virus ten gevolge van de opstart van de vaccinatiecampagne, ook minder kans op natuurlijke boosting. Daarnaast is een progressieve daling van de postvaccinale antistoftiters tot onder de protectiedrempel mogelijk. Bij deze groep vrouwen (29-34 jaar op het moment van de studie) was het 17 tot 21 jaar geleden dat zij gevaccineerd werden. Over het lange-termijnverloop van rubella IgG-titers is nog weinig bekend. Bovendien gebruikte men nog de minder immunogene vaccins in die periode. Tot in 1979 waren in België enkel HPV77-DE5 en Cendehill commercieel beschikbaar. Dit kan resulteren in een hoger percentage non- en/of laag responders dan bij de vrouwen die gevaccineerd werden met de RA27/3-stam. Anderzijds blijft bij hen ook de mogelijkheid op een boostereffect bestaan bij blootstelling aan het natuurlijke virus of het verzwakte vaccinatievirus.

De seronegativiteit was bij de oudste groep vrouwen hoger dan bij de jongste groep, maar lager dan bij de middelste groep, hoewel de vrouwen geboren voor 1962 niet routinematig een vaccinatie hadden aangeboden gekregen op 12-jarige leeftijd.

Deze vrouwen hadden meer kans gehad om in contact te komen met het natuurlijk virus. Misschien hadden sommige vrouwen toch een vaccin gekregen op oudere leeftijd.

*Deze studie toont enerzijds aan dat de immunusstatus voor rubella over het algemeen goed is. Anderzijds illustreert ze dat een groep vruchtbare vrouwen minder goed beschermd is en dat het voor deze groep zeer belangrijk is IgG-titers te bepalen voor de zwangerschap (40).*

We merken hierbij wel op dat deze cijfers toch veranderd kunnen zijn gezien deze studie meer dan zes jaar geleden werd uitgevoerd. Ondertussen wordt het meer immunogene vaccinatievirus van de RA 27/3-stam reeds langer gebruikt. Ook de vaccinatiecampagne zelf is langer ingeburgerd.

### **3.4. Huidige vaccinatiestrategie in België (2003)**

Tot voor kort werd in ons land het vaccin tegen mazelen-bof en rode hond toegediend op de leeftijd van 15 maanden.

Recent stelde de Hoge Gezondheidsraad een aanpassing van het vaccinatieschema voor.

Rekening houdend met het nut van een vroegtijdige vaccinatie tegen meningokokken C en met de compatibiliteit van deze geconjugeerde vaccins met het MBR-vaccin, werd beslist de leeftijd voor beide vaccins te vervroegen naar de leeftijd van 12 maanden.

In een in 1976, in Nederland uitgevoerd onderzoek, werd gevonden dat bij vaccinatie tegen mazelen op 12 maanden seroconversie bij 97.4% van 247 kinderen optrad, op 14 maanden was dit 98.6% van 233 de kinderen. Bij vaccinatie op de leeftijd van 10 maanden was de seroconversie beduidend lager : 85% van 72 kinderen (37). Er was dus weinig verschil in efficaciteit van het vaccin indien het op 12- of respectievelijk 15 maanden toegediend werd. In een recenter onderzoek zag men dat het aantal kinderen zonder mazelen-antilichamen 2 tot 4 jaar na een MBR-vaccinatie duidelijk hoger was na vaccinatie op 12- dan op 13-17 maanden. Voor rubella en bof was er weinig verschil in seroconversie bij toediening op 12- of op 13-17 maanden (38).

Wanneer een kind het kleuteronderwijs start, dient zijn vaccinatietoestand gecontroleerd te worden door de CLB-arts en een inhaalvaccinatie voorgesteld te worden voor kinderen die het vaccin nog niet gekregen hebben (44).

Een herhalingsvaccin wordt in ons land aangeboden op de leeftijd van 11 jaar. In sommige andere landen gebeurt dit op 5- à 6-jarige leeftijd. In de Verenigde Staten raadt de Advisory Committee on Immunization Practices een tweede dosis aan op de leeftijd van 4 à 6 jaar. Ook de American Academy of Pediatrics stelt momenteel voor een tweede dosis toe te dienen op 4 à 6 jaar.

Het ministerieel besluit tot bepaling van het vaccinatieschema ten behoeve van de centra voor leerlingenbegeleiding (15 juni 2000) vermeldt in artikel 1§2:

In het vijfde leerjaar van het basisonderwijs of, voor het buitengewoon onderwijs, in het leerjaar waarin het kalenderjaar begint waarin de leerling elf jaar wordt, wordt een vaccinatie tegen mazelen, bof, rubella aangeboden.

Dit vaccin wordt dus door de schoolarts gegeven indien de ouders dit wensen. Het blijft belangrijk erover te waken dat kinderen die op het moment van de vaccinatie afwezig waren toch op een later ogenblik gevaccineerd worden.

Daarnaast is het ook de taak van de schoolarts de vaccinatiestatus van alle leerlingen op te volgen en indien nodig een inhaalvaccinatie aan te bieden. Dit wordt ook vermeld in het ministerieel besluit van 15 juni 2000 artikel 4:

Het centrum gaat naar aanleiding van algemene en gerichte consulten de vaccinatiestatus na van alle begeleide leerlingen, neemt de nodige maatregelen voor eventuele inhaalvaccinaties en biedt minstens de toediening van inhaalvaccinaties aan.

Conform het vaccinatieschema gaat daarbij bijzondere aandacht uit naar de eerste dosis van het vaccin tegen mazelen, bof en rubella.



Het is dus heel belangrijk dat de CLB-arts bij elk kind dat nog geen MBR-vaccinatie kreeg, deze aanbiedt, of dit kind hiervoor verwijst naar de huisarts.

Een 2<sup>de</sup> dosis van het vaccin wordt aangeboden op hetzelfde moment als voor zijn leeftijdgenoten. Het interval tussen een eerste en een tweede dosis bedraagt minimum 28 dagen (26,45). De firma GlaxoSmithkline raadt een interval van minimum 1 maand, maar beter 6 maand tussen 2 dosissen (mondelinge communicatie). Volgens één bron dient het minimaal interval tussen beide dosissen 3 maanden te zijn (13).

Ook de huisarts heeft een belangrijke taak bij het opvolgen van de immunusstatus van jonge meisjes voor rubella.

Naar aanleiding van de hoger vermelde studie bij vrouwelijke scholieren stelt Vandekerckhove voor dat de huisarts bij elk voorschrift voor anticonceptie, systematisch de vaccinatiestatus en rubellatiter kan nagaan en indien geen seroprotectieve rubella IgG-titer gevonden wordt, tot vaccinatie kan overgaan (41).

Een nadeel van deze strategie lijkt ons dat een bloedafname bij een eerste consult voor anticonceptie drempelverhogend kan werken bij jonge meisjes. Bovendien komen niet alle jonge vrouwen tot bij de huisarts voor anticonceptie.

Het lijkt ons wel nuttig dat ter gelegenheid van een bloedafname bij een postpuberaal meisje antistoffen tegen rubella zouden bepaald worden.

Uiteraard wordt dan aan jonge vrouwen die nog niet wensen zwanger te worden en die geen antistoffen tegen rubella hebben, een vaccinatie aanbevolen.

#### **4. Immunusrespons na vaccinatie**

Baby's van immune moeders zijn over het algemeen 6 tot 9 maanden beschermd, afhankelijk van de hoeveelheid maternele antilichamen die ze via de placenta kregen (10).

Vaccinatie induceert IgM- en IgG-antilichamen en ook cellulaire immuniteit.

De meeste studies naar immunogeniciteit gebeurden door het meten van de graad van haemagglutinatie-inhibitie. Via deze methode bereikten 95 tot 100% van de personen die gevaccineerd werden met RA27/3 seroconversie na 21 tot 28 dagen (12).

De voortreffelijke immunogeniciteit van de RA 27/3 stam werd bevestigd door studies waarin minder dan 1% van de gevaccineerden seronegatief bleef na een enkele dosis van het

rubella vaccin (134 kinderen hadden een MBR-vaccinatie gekregen op de leeftijd van 1 jaar) (46).

Gelijkaardige cijfers trof men aan in een studie waarin de immuunrespons 2 tot 4 jaar na de toediening van het MBR-vaccin werd onderzocht. Respectievelijk 1% en 3.6% van diegenen die één dosis van het vaccin toegediend kregen, waren IgG negatief (0-4IU/ml met ELISA) of twijfelachtig (5-9IU/ml) voor rubella. Na een tweede dosis van het vaccin werd iedereen seropositief (38).

Een specifieke eigenschap van het RA27/3 vaccin is dat het ook IgA antilichamen induceert in de nasopharynx. Sommige onderzoekers menen dat dit reïnfectie met het wilde virus kan voorkomen terwijl anderen beweren dat deze antilichamen van voorbijgaande aard zijn en het dus ook twijfelachtig is of deze wel een rol kunnen spelen in de preventie van reïnfectie (3).

De cellulaire immuunrespons (vooral het effect op lange termijn) werd bestudeerd (zie hoofdstuk duur van de immuniteit en revaccinatie). De betekenis ervan is voorlopig nog onduidelijk.

Studies stelden viremie vast tussen dag 7 en dag 11 na toedienen van het vaccin. Deze is echter laag en niet constant.

Uitscheiding van het vaccinvirus via de pharynx gedurende de tweede tot de vierde week na immunisatie, meestal slechts voor enkele dagen, komt vaker voor. Er werd onderzocht of hierdoor het virus verspreid werd naar niet gevaccineerde personen. Dit leidde meestal tot negatieve resultaten met af en toe een asymptomatische seroconversie (10).

Het rubella-vaccin induceert dus dezelfde soort immuniteit als het wilde virus, doch minder in kwantiteit (3).

## **5. Reïnfectie**

Reïnfectie met rubella werd vastgesteld, zowel bij gevaccineerden als bij mensen die de infectie vroeger doorgemaakt hadden. Deze is gewoonlijk asymptomatisch, wordt meestal serologisch gedetecteerd en is meest voorkomend bij zwangere vrouwen die familiaal een dicht en langdurige contact hebben met rubella (47,48,49).

Onder de gevaccineerden komt het veel minder voor bij personen die gevaccineerd werden met het RA27/3 vaccin (3). In een studie vond men bovendien dat reïnfectie meer voorkwam bij gevaccineerden met lage titers (< 15 IU) en minder bij gevaccineerden met hogere titers en mensen die de infectie zelf doorgemaakt hadden (3).

Reïnfectie kan voorkomen na primair of secundair vaccinfalen. Bij primair vaccinfalen treedt er geen seroconversie op na vaccinatie. Het toedienen van een tweede dosis van het vaccin resulteert in dit geval meestal in een primair antwoord met initieel een IgM-antwoord, gevolgd door een IgG-seroconversie. Bij secundair vaccinfalen is er een verlies van bescherming, vaak doordat de opgewekte concentratie rubella-antilichamen tegen de infectie gaat dalen over verloop van tijd. In dit geval treedt er na de toediening van een tweede dosis meestal een boost op van IgG-antilichamen, met weinig of geen IgM-antwoord (36).

Andere mogelijke verklarende factoren voor echte of vermeende reïnfectie zijn labo-fouten bij de bepaling van de antilichamen, contact met een virus dat antigenen bezit die kruisreageren met de rubella-ELISA-test (vb. Parvovirussen) of een defect in de cellulair gemedieerde immuniteit tegen rubella (49).

Best et al. stelt voor dat er sprake kan zijn van een mogelijke reïnfectie tijdens de zwangerschap wanneer er bewijs is van twee positieve antistoftiters vóór de zwangerschap of een geschiedenis van één vaccindosis en één positieve antistoftiter (48).

In geval van reïnfectie is de kans op transplacentaire transmissie zeer klein ofwel is deze zelden teratogeen. Er zijn immers zeer weinig gevalsbeschrijvingen van congenitale infectie na maternele reïnfectie. Twee studies die de criteria van Best gebruikten om reïnfectie te kunnen vaststellen kwamen ook tot deze bevindingen (50).

Eén studie rapporteerde bij 11 gevallen van reïnfectie tijdens de zwangerschap 10 normale en 1 aangetast kind waarbij de diagnose van rubella-infectie gesteld werd (7 foetussen werden blootgesteld vóór de 14<sup>de</sup> week). Een andere studie rapporteerde 34 gevallen van reïnfectie waaronder 3 foetussen geïnfecteerd werden. Bij 2 van deze drie zwangerschappen werd een therapeutische abortus uitgevoerd. De derde was normaal bij de geboorte (50).

In een studie opgezet in opdracht van het Britse Public Health Laboratory Service kwam men tot een ander resultaat. Op basis van de uitkomst van 47 zwangerschappen waarbij de diagnose van reïnfectie (cfr criteria van Best) gesteld was, werd getracht het risico op congenitale infectie bij reïnfectie te documenteren. Bij 14 van de 47 zwangerschappen ging het om een infectie in de 12 eerste weken van de zwangerschap. 7 van de 14 zwangerschappen werden vroegtijdig beëindigd en het rubella virus werd gevonden in 2 van de 3 onderzochte vruchten. Van de 7 voldragen zwangerschappen werd bij 1 baby de diagnose van congenitale infectie gesteld. Dit kind ontwikkelde zich wel normaal. Het risico op congenitale infectie wordt in deze studie genomen als 3/10 (3 positieve gevallen tussen 7

levend geboren en 3 onderzochte vruchten). De auteurs van deze studie concludeerden dat, rekening houdend met de 2 voorgaande studies waar het percentage op congenitale infectie na reïnfectie lager was, het niet mogelijk is een precies cijfer te geven van het risico op congenitale infectie na maternale reïnfectie. Men vermoedt wel dat dit risico lager is dan 5% (47).

Ter vergelijking: bij een primaire infectie in het eerste trimester van de zwangerschap is het risico op transmissie naar de foetus meer dan 80%.

In deze studies gaat het echter telkens om kleine aantallen. We weten ook niet met welk vaccin de moeder ooit gevaccineerd werd.

Toch is er een reëel risico. Dit wordt bevestigd door twee rapporten (jaren '90) uit de Australische literatuur en één rapport uit 1982. Deze documenteren 5 baby's die in de loop van 10 jaar geboren zijn in Australië met CRS, met hieraan verbonden malformaties. Er was bewijs dat de moeders ooit gevaccineerd waren en tijdens hun zwangerschap in contact kwamen met het wilde virus (49).

Omwille van het kleine maar reële risico op reïnfectie tijdens de zwangerschap moet dus toch overwogen worden elke zwangere vrouw die in contact gekomen is met rubella of die een rubella-achtig ziektebeeld vertoont te testen op de aanwezigheid van beschermende titers van rubella-antistoffen, zelfs indien er evidentie is dat zij vroeger rubella doorgemaakt heeft, gevaccineerd werd of bewezen beschermende titers antilichamen tegen rubella had (46, 48, 49).

Bovendien is het aangewezen bij elke vrouw vóór of in het begin van de zwangerschap de rubellatiter te bepalen (47, 49).

Indien een zwangere vrouw antistoffen tegen rubella gevormd heeft is het risico op reïnfectie met daaruitvolgend foetale viremie en CRS zeer klein, maar toch niet ondenkbaar. Zwangere vrouwen vermijden dus in elk geval best blootstelling aan rubella, zelfs als ze denken immuun te zijn. In vele gevallen komen vrouwen echter in contact met het virus via hun eigen kinderen of via asymptomatische personen, en is blootstelling dus moeilijk te vermijden (50).

## **6. Duur van de immuniteit en revaccinatie**

Naar aanleiding van mazelenepidemieën in Amerikaanse middelbare scholen op het einde van de jaren '80 werd de discussie geopend omtrent de zin van een herhalingsinenting. Na een eerste vaccinatie reageert een klein percentage van de gevaccineerden niet met seroconversie. Door middel van een tweede inenting zouden ook deze 'non-responders'

kunnen worden geïmmuniseerd. Daarbij geeft men ook een tweede kans aan individuen die om welke reden ook hun eerste vaccinatie misliepen, een zogenaamde 'catch-up' strategie (51).

'Non-responding' treedt vooral op tegenover de mazelen- en bofcomponent, zelden tegenover de rubella-component.

Epidemieën van mazelen en bof, maar niet van rubella werden gerapporteerd in populaties met een hoge vaccinatiegraad met een enkele dosis van het MBR-vaccin. De ervaring heeft geleerd dat een schema met twee dosissen nodig is om mazelen te elimineren. In een Engelse studie naar de bescherming tegen mazelen, bof en rubella bij kinderen 2 tot 4 jaar na vaccinatie, werd vastgesteld dat van de gevaccineerde kinderen 19.5% geen beschermende antistoffen had tegen mazelen, en 23.4% geen beschermende antistoftiters tegen bof. Voor rubella was dit slechts 4.6%. Men stelde bovendien vast dat de proportie kinderen, seronegatief voor mazelen, significant hoger was bij de kinderen gevaccineerd op 12 maanden dan die op 13-17 maanden (38).

In bepaalde landen (waaronder België), gebeurt de revaccinatie op de leeftijd van 11-12 jaar. De Amerikaanse Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) en ook de American Academy of Pediatrics adviseren de tweede dosis toe te dienen op de leeftijd van 4 à 6 jaar. In navolging van dit ACIP-advies gebeurt in een aantal landen, onder meer in Finland de revaccinatie op de leeftijd van 5 à 6 jaar. Hierdoor vermijdt men de opbouw van een grote groep vatbare kinderen en jongeren. Dit heeft als voordeel dat het mazelenvirus minder kans heeft om bij jonge kinderen, en met name in de schoolcontext, te circuleren. Om de uitroeiing van mazelen te bereiken en elk risico op epidemie te vermijden is het nodig dat men enerzijds bij kinderen vóór de leeftijd van 24 maanden een vaccinatiegraad van minstens 95% bereikt en in opeenvolgende cohortes aanhoudt en dat het tijdsinterval tussen de eerste en de tweede dosis tot 4-5 jaar beperkt wordt. Recente evaluaties van de vaccinatiegraad in België, uitgevoerd in 1999, tonen aan dat deze voor de eerste dosis lager ligt dan 84% (52). Een verbetering van de bescherming door middel van een verhoogde vaccinatiegraad is dus onontbeerlijk. In het licht van de eliminatie van mazelen en bof wordt ook in België op termijn een vervroeging van de tweede dosis overwogen.

*Een belangrijk aspect bij de evaluatie van deze aanbevelingen voor mazelenvaccinatie is echter de immuniteit voor rubella en de vraag of deze optimaal behouden blijft bij een vervroeging van de tweede dosis van het MBR-vaccin.*

Om op deze vraag te antwoorden is het belangrijk te weten dat in de studies naar de evolutie van rubella-antilichamen over een verloop van tijd worden vaak andere cut-off waarden gebruikt worden. Aanvankelijk werden 15IU/ml als beschermend beschouwd. Waarden van

minder dan 15 hielden een hoger risico op reinfectie in. Later werd de grens verlaagd naar 10IU/ml. Meest recent beschouwt men 10IU/ml als positief, 5-9IU/ml als twijfelachtig en 0-4IU/ml als negatief (richtlijnen volgens de WHO). In sommige studies gebruikt men nog andere cut-off waarden. Het gevolg hiervan is dat resultaten van verschillende studies soms moeilijk naast elkaar kunnen gezet worden.

Vroegere studies toonden dat rubella-antilichamen levenslang aanwezig blijven na vaccinatie. Dit was echter in een periode dat het virus zelf nog circuleerde en natuurlijke boosters vaak voorkwamen (34).

In één studie kon men dit boostereffect uitschakelen.

Een lange-termijn follow-up studie (1969-1985), uitgevoerd in Hawaï, toonde 16 jaar na vaccinatie bij 92.4% van de deelnemers een titer van meer dan 10IU/ml en bij 96.4% een titer van meer dan 7IU/ml.

Van deze bevolking op een eiland konden maar weinig personen blootgesteld zijn aan het wilde virus. Alle gerapporteerde gevallen van rubella tijdens een outbreak in 1977 (de enige sinds 1969) werden gecheckt aan de namen van de deelnemers van de studie. Deze studie suggereert dat de meerderheid van de gevaccineerden beschermd blijft tot 16 jaar na vaccinatie, ook zonder boostereffect (53).

In de Scandinavische landen, met name Zweden en Finland, werd het schema met twee dosissen reeds in 1982 ingevoerd. Rubella en CRS zijn er inmiddels verdwenen. Rubella-infectie treedt enkel nog op ten gevolge van import uit endemische gebieden.

Een studie uitgevoerd in Finland volgde het persisteren van antilichamen gedurende 15 jaar na een eerste vaccinatie. 353 kinderen werden in 1982 gevaccineerd met een MBR-vaccin (rubella component RA27/3) en verdeeld in drie groepen. Een eerste groep (seronegatief) werd gevaccineerd op 14-18 maanden en op 6 jaar. Een tweede groep (seronegatief) werd gevaccineerd op 6 jaar en op 11-13 jaar. Een derde groep (seropositief) werd eveneens gevaccineerd op 6 jaar en op 11-13 jaar. Bij aanvang van de studie waren de kinderen uit groep I 14-18 maanden en deze uit groep II en groep III 6 jaar.

Na de eerste vaccinatie had 100% van de kinderen antilichamen. Vrijwel iedereen bleef seropositief na 15 jaar, maar het aantal antilichamen verminderde in de loop van de tijd. Men stelde bovendien vast dat 31% van de kinderen die gevaccineerd waren op 14-18 maanden en 6 jaar een rubella-antistof titer van minder dan 15 IU per ml hadden na 15 jaar. In de andere groepen was dit percentage veel kleiner. In groep II had 9% en in groep III had 0% een titer lager dan 15IU/ml. Bovendien zag men in beide laatste groepen gemiddeld significant hogere antistoftiters.

Het is wel zo dat rubella meer voorkomt in de groep lagere schoolkinderen, wat de hogere titers ten dele kan verklaren door natuurlijke boosters die ze kregen gedurende de eerste jaren van de follow-up. In die periode circuleerde het rubella-virus immers nog in Finland. Men ging er in deze studie van uit dat een antistoftiter van minder dan 15 IU tot reinfectie kan leiden. Indien een reinfectie zou optreden in de zwangerschap, zou dit CRS tot gevolg kunnen hebben. Later werd de cutt-off waarde verlaagd tot 10 IU/ml.

*In deze studie besluit men dat de immuniteit zelfs na twee dosissen niet optimaal blijft en dat bijgevolg een goede serologische follow-up noodzakelijk is. Misschien zal op termijn zelfs een derde vaccindosis nodig zijn vermits natuurlijke boosters in het licht van een succesvol vaccinatiebeleid in de toekomst hoe langer hoe minder zullen voorkomen (34).*

Een andere studie volgde het persisteren van antilichamen bij kinderen die een MBR-vaccin gekregen hadden op de leeftijd van  $\geq 15$  maanden.

Het onderzoek gebeurde bij kinderen die een tweede dosis kregen (tussen april 1990 en april 1991).

Eén groep kreeg een tweede vaccin op de leeftijd van 4-6 jaar. Een tweede groep kreeg het tweede vaccin op de leeftijd van 11-13 jaar. Alle kinderen werden seropositief na revaccinatie.

Men zag echter dat vóór de revaccinatie 90% van de kinderen die revaccinatie kregen op 4-6 jaar seropositief (cutt-off waarde (ELISA) 8IU/ml) was voor rubella tegenover 67% van de 11-13 jarigen. Na de revaccinatie was er geen verschil tussen beide leeftijdsgroepen.

*Dit suggereert dat immuniteit in de gemeenschap beter blijft bij de groep van 7 tot 11-jarigen als zij gevaccineerd werden op de leeftijd van 4 tot 6 jaar.*

Anderzijds wijst het op het verminderen van de immuniteit in de loop van de tijd en *roept het de vraag op of de kinderen die hun booster vroeger kregen nog seropositief zullen zijn op vruchtbare leeftijd*. Studies zouden dit moeten kunnen bevestigen of weerleggen. Het feit echter dat er geen rubella gevallen voorkomen bij oudere gevaccineerden wijst erop dat deze misschien beschermd zijn door immuun geheugen of door cel-gemedieerde immuunrespons. In Zweden bijvoorbeeld komen rubella-infecties niet meer voor sinds een strategie van twee dosissen MBR-vaccinatie op de leeftijd van 18 maanden en 12 jaar. Dit ondanks het feit dat bij 6% van de gevaccineerden geen detecteerbare antilichamen kunnen teruggevonden worden op de leeftijd van 16 jaar (54).

Böttiger kwam in een andere studie echter tot veel positievere resultaten. Zij stelde 97% seropositiviteit vast bij 12 jarigen juist vóór een tweede vaccindosis. Men had hetzelfde vaccin gebruikt. Boostereffect door het circulerend wild virus kan hier een rol spelen. Dit is dan weer afhankelijk van de vaccinatiegraad. Hoe minder personen gevaccineerd zijn, hoe

meer het virus nog circuleert. Ook kunnen belangrijke verschillen in de sensitiviteit van de testen hier een rol spelen.

Ook opmerkelijk is dat oudere studies een vaak jarenlange immuniteit toonden na één vaccin. Vroeger was de infectie echter niet verdwenen en kon ook het boostereffect door het wilde virus een rol spelen.

In een studie uitgevoerd in Zweden kon men dit boostereffect waarnemen.

Men volgde enerzijds een cohorte meisjes (seronegatief vóór vaccinatie) gedurende 8 tot 16 jaar na vaccinatie. Een lange-termijn-follow-up studie werd gestart bij de aanvang van vaccinatie in Zweden in 1973.

Daarnaast keek men van 1982 tot 1990 jaarlijks de immuniteit voor rubella na bij 18-jarigen. In het totaal kwamen 3308 18-jarige schoolmeisjes en 6347 18-jarige pas gerecruteerde soldaten in aanmerking. De meisjes hadden allen een vaccinatie gehad op 12-jarige leeftijd. De jongens werden in twee groepen verdeeld. Eén groep was gevaccineerd geweest op 12-jarige leeftijd. Een andere groep was niet gevaccineerd.

De bedoeling van deze studie was de lange termijn immuniteit na vaccinatie te evalueren en de immuniteit op 18-jarige leeftijd van personen die natuurlijke immuniteit hadden te vergelijken met personen die gevaccineerd werden.

Bij de lange termijn follow-up van de cohorte meisjes stelde men een lichte daling van de antistoffen vast met de tijd. Deze daling was duidelijkst gedurende de eerste vier jaren na vaccinatie.

Na 16 jaar kon men bij 22% van de meisjes een antistoftiter van minder dan 1:16 waarnemen en bij 6% kon men geen antistoffen tegen rubella (<1 :8) meer detecteren. Bij 36% van de meisjes die in de cohorte studie gevolgd werden, zag men echter door natuurlijke boosting een viervoudige (of meer) stijging van de antistoffen gedurende de eerste acht jaar. In de volgende acht jaar gebeurde dit slechts bij 1%. In die tweede acht jaar kwam rubella, na het invoeren van een revaccinatie veel minder voor.

*Besluit van deze studie:*

*De follow-up studie toonde een continue daling van vaccin-geïnduceerde rubella-immuniteit aan.*

*Tijdens de periode dat rubella nog voorkwam, zag men bij 36% van de meisjes een duidelijke stijging van de antistoffen. In de periode dat rubella bijna verdwenen was, zag men dit nog bij 1% van de meisjes.*

*In de studie waarbij de immuniteit van 18-jarigen werd nagezien, vond men lagere titers bij de gevaccineerden dan bij dezen die de infectie zelf doorgemaakt hadden. Men stelde bovendien vast dat de gemiddelde rubella-antistoftiter bij meisjes geboren tussen 1964 en*



*1972 gemiddeld hoger was dan die bij de 18-jarige gevaccineerde jongens geboren na 1970. In deze laatste groep waren er vermoedelijk minder 18-jarigen die ook met het wilde virus in contact gekomen waren aangezien het virus geleidelijk aan minder circuleerde (55).*

Er werd vroeger reeds vastgesteld dat er proliferatie van lymfocyten is juist na vaccinatie met het RA27/3-vaccin (56).

In recentere studies is men zich ook de vraag gaan stellen welke rol de cellulaire immuniteit speelt op lange termijn. In een studie uitgevoerd in Japan keek men de cellulaire en de humorale immuniteit na bij 48 kinderen en 62 adolescenten en volwassenen. Deze waren ofwel gevaccineerd geweest met het monovalente vaccin of het MBR-vaccin (enkel de kinderen), of in contact geweest met het wilde virus of geen van beide.

Men stelde vast dat T-cel activatie bij personen met een HI-titer van  $\geq 1 : 16$  duidelijk hoger was dan bij anderen. Men vond geen T-cel activatie bij mensen met een HI-titer van 1:8. Men vermoedt dat er in die gevallen geen cellulaire immuniteit is. Men vermoedt ook dat gevaccineerden die een lage T-cel-activatie hebben, risico lopen op reïnfectie.

Een interessante vaststelling is dat bij personen met een HI-titer van  $\geq 1 : 16$  het aantal jaren dat verstreken was na vaccinatie, geen belangrijk verschil uitmaakte voor T-cel activatie. Ook de manier waarop iemand in contact gekomen was met het virus (vaccinatie, wilde virus, ...) speelde geen belangrijke rol (57). Dat cellulaire immuniteit tegen het rubella-virus vaak jarenlang aanwezig blijft, werd ondertussen bevestigd (56).

Revaccinatie is een goede strategie om de rubella-immuniteit vóór de vruchtbare leeftijd te verhogen. Personen die geen seroconversie vertonen na rubella vaccinatie, moeten een tweede dosis krijgen. Geen seroconversie na een tweede dosis kan wijzen op tolerantie tegenover rubella virus antigenen, wat gezien werd bij CRS-survivors (3).

*Er is nood aan follow-up studies waarin de immuunstatus jaren na een tweede MBR-vaccinosis opgevolgd wordt. Zeker voor rubella is dit heel belangrijk aangezien vrouwen op steeds latere leeftijd kinderen krijgen en er dan een aantal jaren verstreken zijn na een tweede vaccinatie (43). Het is ook niet duidelijk of mazelen (en rubella)-IgG-titers een reflectie zijn van de werkelijke bescherming (38).*

## 7. Neveneffecten van rubella vaccinatie

In 1991 publiceerde het Amerikaanse 'Institutes of Medicine of the National Academy of Sciences' een rapport over vier mogelijke nevenwerkingen van rubella vaccinatie: acute arthritis, chronische arthritis, neuropathie en thrombocytopenie.

Het besluit was als volgt :

RA27/3 kan acute arthritis veroorzaken.

Er is ook evidentie voor een causale relatie tussen het huidig vaccin (RA27/3) en chronische arthritis bij volwassen vrouwen, hoewel dit slechts blijkt uit rapporten van één instelling.

Er is onvoldoende bewijs om een causale relatie aan te tonen tussen het vaccin en radiculoneuritis, andere neuropathieën en thrombocytopenie.

Sindsdien werd het voorkomen van acute arthritis als nevenwerking van rubella-vaccinatie bevestigd (zie verder). Ook het voorkomen van thrombocytopenie na vaccinatie met een rubella- of een MBR-vaccin werd bevestigd (3,32). Thrombocytopenie zou bij 1/30.000 gevaccineerden voorkomen (10 maal minder frequent dan na infectie met het wilde virus). De relatie tussen het vaccin en chronische arthritis en neuropathie vind men onvoldoende gegrond.

### 7.1. Het voorkomen van gewrichtsklachten

*RA 27/3 geeft weinig reactie bij kinderen.*

In een dubbel blind studie met MBR-vaccinatie bij kinderen zag men bij 1% arthropathie en was er weinig evidentie voor andere reacties (3).

*Bij volwassen vrouwen treden frequenter gewrichtsklachten op na vaccinatie.*

Deze beginnen 7 tot 21 dagen na vaccinatie en zijn mild tot matig en gewoonlijk voorbijgaand in de loop van enkele dagen tot een week (3, 8,26,32). Slechts zelden geven de klachten aanleiding tot werkonderbreking (26).

De incidentie van gewrichtsklachten na vaccinatie is lager dan na de natuurlijke infectie (32). De gewrichten die meest aangetast worden zijn (zoals bij arthralgie na de natuurlijke infectie) proximale interphalangeale en metacarpophalangeale gewrichten, knieën, enkels en tenen. Onderzoek wijst in de richting van directe infectie van de synovia door het virus, hoewel andere studies er eerder op wijzen dat rubella-RNA en rubella-peptiden autoimmunitet kunnen induceren (3).

Ongeveer 25% van de volwassen vrouwen heeft echter tijdelijk pijn aan de gewrichten. Dit cijfer werd gerapporteerd in verschillende studies (3). Ongeveer 10% van de volwassen vrouwen heeft bovendien symptomen van artritis.

In een gerandomiseerd dubbel blind onderzoek dat liep van 1 april 1989 tot 30 april 1992, en waarin 636 vrouwen werden gevaccineerd, kwam men echter tot andere resultaten. De helft kreeg het RA27/3 vaccin. De andere helft een placebo oplossing. Acute arthralgie kwam voor bij 21% van zij die het rubella-vaccin gekregen hadden, terwijl 16% van de placebogroep gelijkaardige symptomen ontwikkelden. Arthritis werd bij 9% en 4% respectievelijk vastgesteld.

*Men kwam tot het besluit dat het vaccin-gerelateerd voorkomen van zowel arthralgie als arthritis slechts 5% bedroeg (58).* Opmerkelijk is wel dat hier bij de placebogroep dergelijke hoge percentages van athralgie en arthritis voorkomen, terwijl het voorkomen van arthropathie (arthritis en athralgie) in de algemene bevolking bij vrouwen jonger dan 45 jaar in de VS op 4.3% werd geraamd. Deze discrepantie kan deels te wijten zijn aan het feit dat vele vrouwen in deze studie zich in het post-partum bevonden, wanneer musculosceletale pijn meer uitgesproken kan zijn. Immunologische factoren onder hormonale invloed konden ook een rol spelen. Bovendien kon de studieopzet patiënten meer alert maken voor eventuele pijnklachten na vaccinatie.

Chronische arthropathie door RA27/3 is biologisch mogelijk, maar werd virologisch noch epidemiologisch bevestigd en is bovendien zeer zeldzaam. In een uitgebreid retrospectief cohortonderzoek vond men geen evidentie voor een verhoogd risico op chronische arthropathieën of neurologische aandoeningen bij vrouwen die met het RA27/3 rubella vaccin werden ingeënt (59).

## **7.2. Andere neveneffecten**

Gevaccineerden kunnen milde rubella-symptomen ontwikkelen, inclusief rash, lymfadenopathie, koorts, een pijnlijke keel en hoofdpijn.

Dit komt weinig voor bij kinderen (bij 5 à 10%), maar is aanwezig bij 50% van de volwassen vrouwen (3).

Na een MBR-vaccinatie ontwikkelt 5 tot 15% van de kinderen koorts. Rash komt voor bij 5% en lymfadenopathie nog minder vaak (32). Deze neveneffecten komen gewoonlijk 7 tot 12 dagen na de inenting voor.

Uit een andere bron blijkt dat de frequentie van nevenwerkingen bij kinderen na een MBR-vaccinatie varieert tussen 0.5 en 4%. Dit is het besluit van een dubbel-blind studie waar bij

tweelingen één kind een MBR-vaccin kreeg en het andere een placebo. De meest voorkomende nevenwerking was irritabiliteit. Men stelde ook vast dat hoge koorts ( $>39.5^{\circ}$ ) zelden veroorzaakt wordt door andere factoren dan MBR-vaccin, terwijl dit wel het geval is bij lichte tot matige koorts die voorkomt na vaccinatie. Men constateerde immers dat lichte en matige koorts ongeveer evenveel voorkwamen na MBR-vaccinatie en na placebo, terwijl hoge koorts bijna niet voorkomt na placebo, maar wel na MBR-vaccinatie, vooral op dag 9 en dag 10 (60).

Zeldzame complicaties zijn ook voorbijgaande perifere neurologische klachten en centraal neurologische bijwerkingen (3, 8).

In 1998 postuleerde een Britse gastro-enteroloog, Andrew Wakefield, dat er een mogelijk causaal verband zou zijn tussen het mazelen-bof-rodehond-vaccin (mazelen-component) en autisme (61). Deze stelling werd ondertussen uitvoerig weerlegd door verschillende studies (62,63,64).

## **8. Combinatie met mazelen en bof**

Meestal wordt het rubella-vaccin samen met een mazelen- en een bof-vaccin toegediend. De immunrespons op rubella in het combinatie-vaccin is te vergelijken met deze na toediening van een monovalent rubella-vaccin (3).

In België zijn twee combinatievaccins beschikbaar: M-M-R II Vax® (Aventis Pasteur MSD) en Priorix® (Glaxo-Smithkline). Ze bevatten beiden de RA 27/3 rubella-virusstam van het 'Wistar Institute' en de Jeryl Lynn B bofvirusstam, gekweekt op celculturen van kippenembryo. Voor M-M-R II Vax® wordt een verder afgezwakte mazelen-virusstam gebruikt die afgeleid werd van de verzwakte Edmonstonstam van Enders. Priorix® bevat afgezwakte stammen van het mazelen-virus Schwarz. Deze stammen worden eveneens gekweekt op weefselculturen van kippenembryo (65).

Het is niet gecontraïndiceerd om het MBR-vaccin toe te dienen indien er reeds immuniteit is voor één of meerdere componenten van het vaccin.

Het MBR-vaccin, en mutatis mutandis ook het rubella-vaccin, mag gelijktijdig toegediend worden met de volgende vaccins: difterie- tetanus en kinkhoest (DTP) vaccin, geconjugeerd Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccin, het geïnactiveerd poliovirus vaccin (IPV), het hepatitis B virus (HBV) vaccin, het orale poliovirus (OPV) vaccin, het Varicella vaccin en het geconjugeerd vaccin tegen Meningitis type C.

In ons land bestond vroeger ook het vaccin Ervevax® (GlaxoSmithkline) dat enkel een levend afgezwakte rubella-virusstam bevat. Momenteel is dit niet meer verkrijgbaar.

## **9. Bewaring van het vaccin**

Het vaccin moet vervoerd en bewaard worden in een koelkast tussen +2°C en +8°C, beschermd tegen directe blootstelling aan licht en vochtigheid. Het oplosmiddel kan bewaard worden in de koelkast of op kamertemperatuur en het mag niet bevroren worden.

Een vaccin dat gereconstitueerd is, dient bewaard te worden op kamertemperatuur en beschermd van het licht. Een vaccin dat sinds meer dan 8 uur gereconstitueerd is, mag niet meer gebruikt worden (26, 65).

## **10. Contra-indicaties van het MBR-vaccin**

### **10.1. Algemene contra-indicaties**

Indien er zich vroeger *een anafylactische reactie* op een MBR-vaccinatie heeft voorgedaan, onder meer ten gevolge van overgevoeligheid voor neomycine of gelatine, mag men uiteraard geen vaccin toedienen dat één van deze bestanddelen bevat (26). Antecedenten van contactdermatitis te wijten aan neomycine vormen geen contra-indicatie.

Omdat de mazelencomponent, aanwezig in het MBR-vaccin, gekweekt is op kippenembryofibroblasten, mochten kinderen met kippenei-overgevoeligheid vroeger geen MBR-vaccin krijgen zonder voorafgaande huidtesten en desensibilisatie. Deze richtlijn is nu gewijzigd. Uit onderzoek bleek dat het overgrote deel van levensbedreigende allergische voorvallen optrad bij kinderen die niet allergisch waren aan eieren. De allergische reacties bij deze kinderen zouden eerder te wijten zijn aan andere bestanddelen in het vaccin, zoals gelatine en neomycine. Er zijn ook aanwijzingen dat de hoeveelheid ovalbumine in de vaccins te gering is om bij de meeste personen allergisch aan eieren, een reactie uit te lokken.

Bovendien zijn priktesten en intradermale testen niet specifiek en te weinig gevoelig om allergische reacties op vaccins te voorspellen, en de rol van desensibilisatie is niet wetenschappelijk onderbouwd. Daarenboven werden bij het uitvoeren van deze testen en bij desensibilisatiekuren ernstige allergische reacties gerapporteerd. Deze tests zijn dan ook

niet bruikbaar om te beoordelen of kinderen die allergisch zijn aan eieren gevaccineerd kunnen worden met het vaccin tegen bof, mazelen en rubella.

#### Nieuwe aanbevelingen inzake de MBR-vaccinatie bij kippenei-allergische kinderen:

De vaccins tegen bof, mazelen en rubella kunnen veilig worden toegediend aan de meeste kinderen, ook deze met allergie aan eieren. Wel moet epinefrine steeds voorhanden zijn voor het geval toch een ernstige anafylactische reactie optreedt.

Bij volgende kinderen met allergie aan eieren worden speciale voorzorgen aanbevolen :

- kinderen bij wie in het verleden ernstige cardiorespiratoire reacties (b.v. ademhalingsproblemen, cyanose, bewustzijnsstoornissen) op eieren zijn opgetreden.
- kinderen bij wie in het verleden een milde reactie op eieren optrad (orale of gastrointestinale, gelokaliseerde of gegeneraliseerde urticaria of andere reacties ter hoogte van de huid of angio-oedeem) en bij wie co-existerend actief chronisch asthma aanwezig is waarvoor inhalatiesteroïden of andere profylaxe nodig is om de symptomen te controleren.

Bij deze kinderen raadt men aan het vaccin toe te dienen in hospitaalmilieu waarbij gedurende twee uur na vaccinatie de cardiorespiratoire functies worden opgevolgd (66).

Op de wetenschappelijke bijsluiter van de twee in ons land beschikbare MBR-vaccins wordt ook vermeld dat het vaccin mag toegediend worden aan personen die een niet-anafylactische allergie voor eieren vertonen. Anafylactische reacties worden wel als contra-indicatie beschouwd (65).

## **10.2. Bijzondere of specifieke contra-indicaties**

Patiënten die *een ziekte hebben waarbij immuundeficiëntie* (door leukemie, een lymfoom, gegeneraliseerde maligniteit of een andere aandoening gepaard gaande met immunodeficiëntie) optreedt, of die behandeld worden met *immuunsuppressieve therapie* (zoals alkylerende agentia, hoge dosissen corticoïden, antimetabolieten of radiotherapie) mogen het vaccin niet krijgen (26, 32). Wel is het aan te bevelen dat familieleden gevaccineerd worden om de immuundeficiënte patiënt te beschermen (32). Het is ook zinvol dat broers en zussen een tweede dosis krijgen op de leeftijd van 24 maanden (67).

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen moeten minimum 3 maanden therapievrij zijn alvorens het vaccin te krijgen (3, 8).

Dit interval is gebaseerd op het feit dat de immunologische respons hersteld zal zijn na 3 maanden en dat de onderliggende ziekte in remissie of onder controle zal zijn. Toch moeten we vermelden dat een sluitende aanbeveling hier vaak niet mogelijk is omdat de intensiteit

van de therapie, de ernst van onderliggende ziekte en andere factoren het interval dat nodig is als wachttijd kunnen beïnvloeden (32).

Vervangingstherapie (gebruik van een fysiologische dosis), aërosol of topische behandeling, een korte (< 2 weken) behandeling met corticosteroïden, een behandeling met < 2 mg prednison/kg of < 20 mg/d of met langdurige therapie met kortwerkende preparaten vormen echter geen contra-indicatie. In de laatste twee gevallen is een serologische analyse 4 à 6 weken na de vaccinatie wel nuttig als controle van de immuunrespons (67).

Indien patiënten hoge dosissen corticosteroïden toegediend kregen, doch niet immuungecompromiteerd zijn, moet de vaccinatie minimum één maand uitgesteld worden (32).

HIV-seropositieve kinderen zouden het vaccin moeten krijgen als deel van de MBR-vaccinatie.

Ook patiënten met symptomatische HIV-infectie die niet ernstig immuungecompromiteerd zijn mogen gevaccineerd worden met MBR (3, 32). Bij kinderen onder het jaar moeten er minstens 750/mL CD4-lymfocyten aanwezig zijn en bij kinderen tussen 1 en 5 jaar moeten er minstens 500/mL aanwezig zijn. Een andere maatstaf die kan gebruikt worden is dat de CD4-lymfocyten minstens 15% van het totaal aantal lymfocyten moeten vertegenwoordigen (68).

*Vaccinatie in de periode 2 weken vóór of 3 maanden (3, 8, 26, 32) na de toediening van immunoglobulinen of bloed wordt afgeraden.* Ook de wetenschappelijke bijsluiter van het MBR-vaccin vermeldt dat de vaccinatie minstens drie maanden moet uitgesteld worden na de toediening van humane immunoglobulinen of een bloed- of plasmatransfusie.

Aangezien hoge dosissen IG (zoals deze die gegeven worden voor morbus Kawasaki) het antwoord op mazelen-vaccinatie gedurende een langere periode kunnen verhinderen, is een langer uitstel (11 maanden) vereist in deze omstandigheden (25).

*Anti Rh-globulinen interfereerden niet met de vaccinatie van vrouwen tijdens het post partum.* Zij moeten wel 6 weken later gestest worden op antilichamen tegen Rubella (26)

*Zwangerschap blijft een contra-indicatie voor vaccinatie en een zwangerschap moet ook vermeden worden gedurende 1 maand na de vaccinatie.* Omdat het theoretisch risico voor CRS zeer laag is en omdat er geen enkel geval vastgesteld werd na meer dan 1000 zwangerschappen waarin een vaccin was toegediend, is vaccinatie gedurende de zwangerschap echter niet langer een indicatie voor abortus (3).

Van januari 1971 tot april 1989 werden door de ' US Centers for Disease Control and Prevention' 321 zwangere vrouwen opgevolgd die gevaccineerd waren in de 3 maanden vóór of na de conceptie. 94 van hen hadden een HPV-77 of Cendehill vaccin gekregen. 226

hadden het RA27/3 vaccin gekregen. Geen enkele van de 324 baby's die geboren werden, had malformaties compatibel met het congenitaal rubella syndroom. Vijf van hen, waarvan twee het RA27/3 vaccin gekregen hadden, maakten echter een subklinische infectie door. Deze infecties zijn asymptomatisch omdat het virus in het vaccin afgezwakt is. Zich baserend op deze gegevens kan men zeggen dat het geschatte risico voor ernstige malformaties door het RA27/3 vaccin tussen de 0 en de 1.6% ligt (68).

*Borstvoeding is geen contra-indicatie om het MMR vaccin te ontvangen*, hoewel het virus uitgescheiden kan worden via moedermelk en zo overgebracht kan worden op de baby (26).

*Niet behandelde actieve tuberculose* wordt als contra-indicatie vermeld op de bijsluiter van het MBR vaccin. Hoewel dit niet bewezen is, bestaat er een theoretisch risico dat het mazelen-vaccin een exacerbatie van de TBC kan veroorzaken. Het is dus aangewezen antituberculose-therapie te starten vooraleer het vaccin toe te dienen (26).

### **10.3. Relatieve of tijdelijke contra-indicaties**

*Het vaccin mag wel gegeven worden aan patiënten met een lichte infectieziekte al dan niet met koorts (3, 32). Een behandeling met antibiotica is eveneens geen contra-indicatie (26).*

Op de wetenschappelijke bijsluiter van de vaccins M-M-R II Vax® en Priorix® wordt koorts (bij Priorix® gespecificeerd boven de 38°) als tijdelijke contra-indicatie beschouwd.

De arts moet het belang van vaccinatie overwegen in geval van :

*Een matige of ernstige infectieziekte (65).* De CDC beschouwt matig tot ernstig braken en/of diarree als een contra-indicatie. Ook een matige otitis media met of zonder koorts wordt er als contra-indicatie beschouwd.

In geval van *thrombocytopenie in de voorgeschiedenis*, moeten de voordelen van immuniteit tegen mazelen, bof en rubella afgewogen worden tegen het mogelijk risico op een nieuwe opstoot van thrombocytopenie, hetzij na vaccinatie, hetzij na de natuurlijke infectie met mazelen of rubella (26). Controle van het aantal thrombocyten kan aangewezen zijn.

Het is ook beter geen MBR-vaccin toe te dienen juist na een episode van thrombocytopenie.



# Deel II: Maatregelen naar aanleiding van een geval van rubella in een gemeenschap

## 1. Vlaamse wetgeving

De verplichte aangifte van infectieziekten in de Vlaamse Gemeenschap wordt geregeld via het profylaxedecreet van 5 april 1995 en het uitvoeringsbesluit van 19 april 1995. Rubella is niet opgenomen in de lijst van te melden aandoeningen. Ook in recente wijzigingen van dit besluit wordt rubella niet expliciet vermeld.

Profylaxe van besmettelijke ziekten behoort tot de verplichte medische begeleiding van de CLB's.

In het besluit van de regering tot bepaling van sommige opdrachten van de Centra voor Leerlingenbegeleiding werden de te nemen maatregelen vastgelegd (17 maart 2000).

Art. 16. Onverminderd de bepalingen van het decreet van 5 april 1995 betreffende de profylaxe tegen overdraagbare ziekten, neemt het centrum profylactische maatregelen ten overstaan van leerlingen en schoolpersoneel. Deze maatregelen zijn opgenomen in de bijlage van dit besluit. Het centrum informeert de directies van de scholen over deze maatregelen.

Art. 17. De bevoegde gezondheidsinspecteur wordt op de hoogte gebracht in de volgende gevallen :

1. als een ziekte wordt vastgesteld die opgenomen is in de nummers 1 tot en met 15 van de bijlage van dit besluit ;
2. als de overwogen profylactische maatregel het sluiten van een school omvat ;
3. als de profylactische maatregelen het nemen van monsters voor de opsporing van kiemdragers omvat ;

In de gevallen vermeld in het eerste lid, 2 en 3, dient tevens de inspectie hiervan in kennis gesteld te worden.

De bijlage van het besluit van 17 maart 2000 omschrijft de maatregelen die genomen moeten worden in geval van bepaalde infectieziekten (bijlage 3).

Voor rubella gelden de volgende maatregelen :

- De zieke leerling of het personeelslid moet verwijderd worden tot minstens 7 dagen na het verschijnen van de huiduitslag.
- Immuniseren wordt aanbevolen bij contactpersonen met onvoldoende immuniteit.
- Algemene profylactische maatregelen :
  - Melden aan de gezondheidsinspectie ;
  - Immuniseren wordt aanbevolen bij contactpersonen met onvoldoende immuniteit ;
  - Verwijderen van zwangere, niet immune leerkrachten uit het schoolmilieu ;

- Melden aan ouders, medeleerlingen en personeel ;

## **2. Aanbevelingen in de internationale literatuur**

Een overzicht hiervan in tabelvorm vindt u in [bijlage 4](#).

### **2.1. American Academy of Pediatrics, Red Book (2000) (32)**

#### *Wering van school of kinderdagverblijf*

Kinderen met postnatale rubella moeten thuis blijven tot 7 dagen na het begin van de rash. Baby's met CRS moeten in het kinderdagverblijf als besmettelijk beschouwd worden tot ze minstens 1 jaar oud zijn, tenzij nasopharyngeale en urineculturen herhaaldelijk negatief zijn. Hun moeders moeten weten wat het mogelijk risico is als hun kind in contact komt met een niet beschermd zwangere vrouw.

#### *Zorg voor blootgestelde personen*

Indien een zwangere in contact kwam met rubella, moet zo snel mogelijk een antistof titer tegen rubella bepaald worden. Het staal waarop de test gebeurde, wordt bewaard. De persoon is immuun indien er IgG-antilichamen tegen rubella aanwezig zijn. Indien dit niet zo is, wordt de test 2 tot 3 weken later herhaald. Is dit testresultaat negatief, dan wordt de test 6 weken na de blootstelling herhaald. Telkens wordt het eerste bloedstaal ook getest.

Een negatief testresultaat van beide stalen toont aan dat er geen infectie optrad.

Seroconversie toont een recente infectie aan.

De toediening van het vaccin tegen rubella kan, indien deze binnen de 3 dagen na blootstelling plaats vindt, theoretisch gezien de ziekte verhinderen. Dit kan aangewezen zijn voor blootgestelde, niet-zwangere personen. Indien er geen infectie optreedt, zal de persoon door vaccinatie ook in de toekomst beschermd zijn. Indien men reeds immuun is of in de incubatieperiode zit, is er geen verhoogde kans op bijwerkingen van het vaccin.

#### *Melding*

Alle geboortefwijkingen die mogelijks zouden kunnen veroorzaakt worden door rubella, moeten grondig geïnvestigeerd worden en gemeld worden aan de CDC.

### **2.2. American Public Health Association (10)**

#### *Melding*

In de VS moet elk geval van rubella of CRS verplicht gemeld worden.

*Wering van school of kinderdagverblijf*

Is nodig gedurende 7 dagen na het begin van de rash

*Desinfectie*

Is niet noodzakelijk.

*Quarantaine*

Is niet noodzakelijk.

*Vaccineren*

Vaccinatie, hoewel niet gecontra-indiceerd (behalve tijdens de zwangerschap), zal niet noodzakelijk infectie of ziekte verhinderen.

Passieve immunisatie met IG is niet aangewezen. Eventueel kan het wel toegediend worden aan niet-immune zwangere vrouwen die blootgesteld werden.

*Investigieren van contacten en de bron van infectie*

Zwangere vrouwen moeten opgespoord worden, zeker deze in het eerste trimester. Bij hen moet serologische testing gebeuren en advies gegeven worden.

*Maatregelen naar aanleiding van een epidemie*

Een outbreak van rubella in een school of een gelijkaardige populatie kan het vaccineren van een hele groep rechtvaardigen. Het medisch corps en het algemene publiek moeten geïnformeerd worden om zwangere vrouwen te kunnen beschermen.

**2.3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (12)**

*Melding*

Zowel rubella als CRS moeten gemeld worden.

*Wering van werk, school of kinderdagverblijf*

Gedurende de infectieuze periode (5 tot 7 dagen na het begin van de rash)

*Zorg voor blootgestelde personen*

Personen zonder bewijs van rubella-immuniteit moeten verwezen worden voor vaccinatie of een vaccinatie aangeboden krijgen.

In kinderdagverblijven en in scholen moet aangeraden worden dat kinderen die om medische, religieuze of andere reden niet gevaccineerd werden, niet naar school komen gedurende 3 weken na het begin van de rash bij de laatst gerapporteerde patiënt.

Raad aan dat alle vatbare personen die niet gevaccineerd werden na een extra vaccin aanbod (bv. deze die vaccinatie weigerden of bij wie het vaccin gecontra-indiceerd is) contact vermijden met patiënten gedurende 5-7 dagen na het begin van de rash.

Geef het advies aan vatbare zwangere vrouwen (zeker deze in het eerste trimester van de zwangerschap) niet deel te nemen aan activiteiten waar ze kunnen blootgesteld worden aan rubella en dit gedurende minimum 6 weken (2 incubatieperiodes) na het begin van de symptomen van rubella.

Zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan rubella en die geen duidelijk bewijs hebben van rubella-immuniteit moeten serologisch opgevolgd worden voor rubella IgM- en IgG-antilichamen.

#### **2.4. Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding, Nederland (1)**

##### *Bronopsporing*

Is enkel geïndiceerd bij een aanmerkelijk belang in de zin van een mogelijke interventie bij een nog niet bevestigde diagnose.

##### *Contactonderzoek*

Er moet nagegaan worden of er contacten zijn geweest met niet-immune zwangere vrouwen voor zover dit mogelijk is.

##### *Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten*

Binnen een gezin is preventie van secundaire gevallen niet zinvol tenzij moeder op dat moment zwanger is. Ook moeten instructies gegeven worden om contacten met zwangere vrouwen te vermijden.

Bij rubella op school of op het kinderdagverblijf moeten ouders ingelicht worden.

##### *Wering van werk, school of kinderdagverblijf*

Wering van school of kinderdagverblijf is in het algemeen niet zinvol.

Wering van werk is in het algemeen niet zinvol tenzij de aanwezigheid van betrokkene mogelijke expositie van niet-immune zwangeren of immuungecompromiteerden kan veroorzaken (o.a. medische sector).

*Melding (aangifteplicht genoemd)*

Rubella moet gemeld worden

## **2.5. Public Health Laboratory Service (UK) (13)**

*Exclusieperiode*

5 dagen na het begin van de rash

Exclusie zal echter niet volledig effectief zijn in de preventie van nieuwe gevallen aangezien besmetting vaak optreedt voor het begin van de rash. Patiënten zijn gewoonlijk meest besmettelijk voor het begin van de rash. Bovendien zijn vele infecties asymptomatisch.

## **2.6. Kind en Gezin (69)**

*Verwijdering*

Kinderen met postnatale rubella worden tot 7 dagen na het ontstaan van de rash verwijderd. Kinderen met congenitale rubella worden verwijderd tot de leeftijd van 12 maanden, tenzij kweek of PCR-onderzoek van urine en speeksel negatief zijn.

## **2.7. Draaiboek Besmettelijke Ziekten CLB's (70)**

*Verwijdering*

Exclusie van patiënt(je) tot na klinische genezing

*Melding*

De schoolarts neemt contact op met de gezondheidsinspectie met schriftelijke bevestiging.

*Inschakelen van andere instanties*

Er moet dringend contact opgenomen worden met de arbeidsgeneesheer.

*Zorg voor blootgestelde personen*

Verwijdering van zwangere, niet-immune leerkrachten uit het schoolmilieu in samenspraak/overleg met de arbeidsgeneesheer.

Info aan ouders, medeleerlingen en personeel.

Nagaan van de vaccinatiestatus, zelf aanbieden van vaccinatie mits toestemming van ouders of doorsturen naar huisarts voor eventuele correctie indien nodig.

### **3. Studie van bestaande richtlijnen en modelbrieven rubella in de Vlaamse CLB's.**

#### **3.1. Enquête naar de gangbare procedures in de Vlaamse CLB**

Het **doel** van een eindwerk dat handelt over de profylaxe van een besmettelijke aandoening in een school is om, zo goed gedocumenteerd als mogelijk, een voorstel tot protocol te formuleren. Eén van de middelen hiertoe, naast een literatuurstudie over de aandoening, naast de internationale aanbevelingen naar aanleiding van een geval en naast de wetgeving hieromtrent, is de analyse van bestaande richtlijnen hieromtrent in de Vlaamse CLB.

#### **Materiaal en methode**

In maart 2001 werd vanuit de dienst Jeugdgezondheidszorg een rondvraag gedaan aan de 75 Centra voor Leerlingenbegeleiding om alle richtlijnen en modelbrieven die men had over besmettelijke aandoeningen door te sturen (bijlage 5). Enkele studenten jeugdgezondheidszorg maakten toen een eindwerk over één van de infectieziekten waarvoor profylactische maatregelen genomen moeten worden.

Deze brief werd verstuurd enkele dagen nadat een Omzendbrief van het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap (Afdeling Preventieve en Sociale Gezondheidszorg) rondgestuurd werd in opdracht van Minister Mieke Vogels (Vlaams Minister van Welzijn, Gezondheid en Gelijke kansen) en Minister Marleen Vanderpoorten (Vlaams Minister van Onderwijs). Deze brief handelde over de toepassing van de profylactische maatregelen beschreven in de Bijlage van het Besluit van de Vlaamse regering tot bepaling van sommige opdrachten van de CLB. In dit schrijven werd reeds de doelstelling geopperd om meer gedetailleerde protocols op te stellen (bijlage 6).

### 3.2. Resultaten

(schematisch weergegeven)

#### *Algemeen*

	TOTAAL	Vrij CLB	Gemeenschaps -CLB	Gemeentelijk CLB
Aantal verstuurd brieven	75 CLB (137 brieven)	46	24	5
Aantal antwoorden	33	27	4	2
Aantal CLB die antwoordden over rubella	10	9		1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocol</li> <li>• Modelbrief rubella aan ouders van medeleerlingen van patiënt</li> <li>• Modelbrief rubella t.a.v. leerkrachten</li> <li>• Schema (t.a.v. schooldirectie) van te nemen maatregelen bij besmettelijke ziekten in scholen</li> </ul>	1 6 3 1			1

#### *Inhoud van modelbrieven aan ouders van medeleerlingen van het besmette kind*

	TOTAAL	Vrij CLB	Gemeenschaps -CLB	Gemeentelijk CLB
Aansporing tot in orde brengen van de vaccinatietoestand	5	5		
Uitleg over het klinisch beeld	4	4		
Uitleg over de pathogenese	2	2		
Uitleg over de incubatietijd	2	2		
Men wijst op het gevaar voor zwangere vrouwen	4	4		
Duur van aanbevolen isolatie indien het kind besmet is	1	1		

### *Inhoud van de modelbrieven aan leerkrachten*

	TOTAAL	VrijCLB	Gemeenschaps CLB	Gemeentelijk CLB
Uitleg over het klinisch beeld van verworven rubella	1	1		
Het doormaken van rubella tijdens de zwangerschap is gevaarlijk.	2	2		
Uitleg over wanneer men beschermd is tegen rubella	2	2		
Advies aan zwangere niet-immune leerkrachten contact op te nemen met de arbeidsgeneesheer	1	1		
Advies aan elke zwangere leerkracht contact op te nemen met de huisarts/gynaecoloog	1	1		

### **3.3. Bespreking**

We merken op dat van de 30 CLB's die antwoordden, er slechts 10 één of meerdere modelbrieven over rubella meestuurden. Een mogelijke verklaring hiervoor kan het minder courante voorkomen van rubella zijn, waardoor sommige centra hierover nog geen modelbrief maakten.

Het valt ook op dat slechts 1 CLB een duidelijk neergeschreven protocol over rubella had.

Aan de hand van gegevens verkregen uit de internationale literatuur en aan de hand van de ontvangen modelbrieven, werd een check-list opgesteld over de belangrijkste elementen die een dergelijke brief moet bevatten. Elke bestaande brief werd hieraan getoetst.

#### Inhoud van de modelbrieven aan ouders van medeleerlingen van het besmette kind

In 5 van de 6 brieven spoort men aan tot het in orde brengen van de vaccinatietoestand en in 4 van de 6 brieven wijst men op het eventuele gevaar voor zwangere vrouwen, wat ons inziens heel belangrijke informatie voor ouders. In 4 van de 6 gevallen wordt er uitleg gegeven over het klinisch beeld.

#### Inhoud van de modelbrieven aan leerkrachten

Opvallend is dat er weinig modelbrieven voor leerkrachten bestaan, terwijl dit een doelgroep is die zeker bereikt moet worden in geval van rubella in een school.



In slechts 1 van de drie brieven spoort men aan de arbeidsgeneesheer te contacteren indien men zwanger is. Dit is nochtans een belangrijke stap voor een zwangere leerkracht die in een voor haar mogelijk risicovolle situatie terecht komt.

In één brief geeft men zonder veel andere informatie het advies dat elke zwangere zo snel mogelijk contact moet opnemen met haar huisarts of gynecoloog. Dit kan tot onnodige paniek kan leiden.

Na het doornemen van deze modelbrieven, zeker deze voor de leerkrachten, lijkt mij een protocol voor alle infectieziekten aangewezen. Als schoolarts hebben we verschillende taken en als er zich een geval van een infectieziekte voordoet, moeten we tussen allerlei andere activiteiten door de nodige maatregelen nemen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat, soms evidente maatregelen over het hoofd gezien worden.

## **4. Voorstel tot een protocol voor de Centra voor Leerlingenbegeleiding**

### **4.1. Inschakelen van een communicatieluik**

- In een school dient elk geval van rubella (bij een leerling of bij iemand van het personeel of in het huis van een leerling of een personeelslid), conform de bijlage van het besluit van 17 maart 2000, gemeld te worden aan de schoolarts. Dit kan gebeuren door de ouders zelf, door de behandelende arts of door de directie van de school. De schooldirectie is hiervoor echter verantwoordelijk van zodra deze op de hoogte is. Na de melding is het de taak van de CLB-arts om de nodige maatregelen te bepalen (a).
- In het geval van een melding van rubella moet de schoolarts steeds overleggen met de arbeidsgeneesheer. Het is dan ook nodig dat de schoolarts van elk van zijn/haar scholen weet wie de arbeidsgeneesheer is en waar deze te bereiken is (b).
- Naar aanleiding van een geval van rubella onderneemt een CLB-arts de volgende stappen :
  - In eerste instantie neemt de CLB-arts contact op met de behandelende arts voor bevestiging van de diagnose (c).
  - Er wordt contact opgenomen met de arbeidsgeneesheer zodat deze de nodige maatregelen kan nemen ten aanzien van zwangere leerkrachten. De leerkracht valt immers onder de verantwoordelijkheid van de arbeidsgeneesheer (d).
  - Directie wordt mondeling of schriftelijk op de hoogte gebracht van de stappen die verder zullen genomen worden.

- In samenspraak bezorgen arbeidsgeneesheer en CLB-arts aan leerkrachten (en eventueel ander personeel dat mogelijks in contact kwam met de besmette leerling) een brief met informatie over de ziekte en over de mogelijke risico's voor een zwangere.
- De klasgenoten van de besmette leerling krijgen een brief mee voor hun ouders met hierin algemene informatie over de ziekte en een aansporing tot vaccinatie indien nodig. In deze brief wordt ook gewezen op het risico voor een zwangere vrouw. Wanneer ook bij hun zoon/dochter de diagnose van rubella zou gesteld worden, dient de schoolarts of de schooldirectie verwittigd te worden.

#### **4.2. Weren van de besmette leerling**

De leerling mag niet naar school komen tot en met 5 dagen na het begin van de rash (e).

#### **4.3. Inschakelen van anderen**

Bij elk geval van rubella moet de CLB-arts overleggen met de arbeidsgeneesheer (cfr communicatieluik)

Elk geval van rubella wordt gemeld aan de gezondheidsinspecteur (f).

#### **4.4. Zorg voor blootgestelde personen en vaccinatie**

- Speciale aandacht dient te gaan in de richting van zwangere vrouwen. Contact met zwangeren, moet, voor zover mogelijk, worden nagegaan. Concreet gebeurt dit door de brieven waarbij ouders van medeleerlingen en leerkrachten op de hoogte gebracht worden van het risico. Belangrijk is dat ook ander personeel dat in contact kwam met de besmette leerling (bv keukenpersoneel) en dat dus risico liep om besmet te worden, op de hoogte gebracht wordt via een brief. Het kan aangewezen zijn dat er nagevraagd wordt aan de directie wie, naast leerkrachten, in contact kwam met de besmette leerling. Indien er geen bewijs van immuniteit tegen rubella kan voorgelegd worden, dient de serostatus gedurende minimum 3 weken opgevolgd te worden. De opvolging van de zwangere is echter niet de taak van de CLB-arts, maar van de arbeidsgeneesheer of van de behandelende arts.
- Andere blootgestelde personen, inclusief kinderen  
Nagaan van de vaccinatiestatus, zelf aanbieden van vaccinatie indien nodig en mits toestemming van de ouders. Indien dit praktisch niet realiseerbaar is of indien er geen toestemming tot vaccinatie van de ouders beschikbaar is, kan men doorsturen naar de huisarts voor eventuele vaccinatie. De CLB-arts doet dit voor de leerlingen. Leerkrachten staan onder bevoegdheid van de arbeidsgeneesheer.

Aan kinderen die gedurende het lopende schooljaar nog geen 11 jaar worden, dient men één MBR-vaccinosis toe indien zij nog niet gevaccineerd werden. Aan kinderen die in het lopende schooljaar 11 jaar worden of ouder zijn, dient men twee vaccinosisen toe met een tussentijd van 6 maanden (g).

#### **4.5. Chemoprophylaxe**

Het toedienen van gammaglobulinen kan overwogen worden voor niet-immune zwangere vrouwen die in contact kwamen met rubella en die geen zwangerschapsonderbreking zouden wensen. Het is de taak van de arbeidsgeneesheer of van de behandelende arts dit met de vrouw in kwestie te bespreken (h).

#### **4.6. Algemene hygiënische maatregelen**

Hoest- en handenwashygiëne zijn steeds belangrijk. Indien er een geval gemeld werd van rubella is het bijkomend belang om secundaire besmettingen te voorkomen zeer beperkt.

#### **4.7. Desinfectie**

Niet nodig

#### **4.8. Inventarisatie van het probleem**

Het is belangrijk bij te houden hoeveel gevallen van rubella gemeld worden en bij wie deze voorkomen. Zijn er secundaire gevallen in het gezin of op school?

#### **4.9. Analyse van het probleem**

Vooraf in het geval van meerdere rubella-besmettingen, is het nodig na te gaan wat hiervan de oorzaak is. Is de vaccinatiestatus in deze populatie onvoldoende?

#### **4.10. Rapportage**

De gezondheidsinspectie dient op de hoogte gebracht te worden van elk geval van rubella. Op die manier kunnen outbreaks van rubella en eventuele hiaten in het vaccinatiebeleid opgespoord worden.

#### **Eigen opmerkingen**

a. De schooldirectie is verantwoordelijk voor het melden van een besmettelijke ziekte bij een leerling of een personeelslid van de school. Het is zeker zinvol dat dit bij elke bespreking bij

het begin van schooljaar herhaald wordt en dat de lijst van te melden aandoeningen, indien nodig, overlopen wordt.

b. De CLB-arts moet de arbeidsgeneesheer vlot kunnen bereiken wanneer er zich een melding van een infectieziekte voordoet waarbij overleg tussen beide nodig is. Het is aangewezen dat de naam van de verantwoordelijke arbeidsgeneesheer en het telefoonnummer waar deze te bereiken is, bij het begin van het schooljaar genoteerd worden. Deze gegevens kunnen eveneens bij een bespreking bij het begin van het schooljaar met de schooljaar nagevraagd worden.

c. In vele gevallen is het nuttig dat de CLB-arts contact opneemt met de behandelende arts. Verwarring omtrent de diagnose kan ontstaan bij de ouders of bij de schooldirectie. Het zou dan ook zinvol zijn de huisartsen en kinderartsen op de hoogte gebracht worden van de lijst van ziekten die moeten gemeld worden aan de CLB-arts en ook van de exclusieperiodes die in het besluit van de Vlaamse regering worden vooropgesteld. Eventueel kan ook een voorstel gedaan worden om bij infectieziekten waarbij de klinische diagnose niet steeds sluitend is en die voelbare repercussies hebben op het schools gebeuren, een serologische bevestiging na te streven.

d. Rubella profylaxe voor personeelsleden van de school behoort tot de opdrachten van de arbeidsgeneesheer. Rubella profylaxe valt onder het KB Biologische agentia van 4.8.1996 (B.S. 1.10.1996) en het KB Moederschapsbescherming van 2.5.1995 (B.S. 18.05.1995). Daarin staat onder andere dat werknemers die niet immuun zijn voor biologische agentia waarvoor een inenting bestaat, de kans moeten krijgen ingeënt te worden, dat zwangeren die niet immuun zijn voor (o.a.) het rubellavirus geen contact mogen hebben met het virus. Deze regeling geldt voor alle sectoren en dus ook voor het onderwijs (Dr. A. Deschryver, R.U.G.)

Rubella profylaxe is vooral van belang voor een zwangere in het eerste trimester van de zwangerschap. Soms zal de arbeidsgeneesheer in dit stadium nog niet op de hoogte zijn van de zwangerschap. Vandaar ook het belang van het geven van informatie via een brief over de risico's aan elke vrouwelijke en potentieel zwangere leerkracht.

e. De meeste bronnen uit de literatuur raden een exclusieperiode van 5 tot 7 dagen na het begin van de rash aan. De Nederlandse 'Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding' vindt wering van school of kinderdagverblijf in het algemeen niet zinvol omdat de besmettelijke periode reeds begint ruim voordat er klinische verschijnselen zijn opgetreden (1). Ook elders in de literatuur vinden we terug dat het nut van een exclusieperiode beperkt

is gezien de besmettelijkheid hoogst is juist voor het verschijnen van de rash (23). Bovendien kan een exclusieperiode van 5 tot 7 dagen toch al een belasting voor het gezin (het zoeken van aangepaste kinderopvang) en voor het schools functioneren betekenen, zonder dat de gezondheidstoestand van het kind zelf dit vereist. Anderzijds kan het, weliswaar relatief kleine risico, om een zwangere te besmetten zeer ernstige gevolgen hebben. Bovendien is een persoon waarbij de diagnose van rubella gesteld wordt vaak enkele dagen te ziek om naar school te gaan. Daarom zouden we, zij het met enige twijfel, toch opteren voor een exclusieperiode van minimum 5 dagen na het begin van de rash.

f. In het decreet betreffende de profylaxe van besmettelijke ziekten van 5 april 1995 wordt rubella niet op de lijst van infectieziekten met verplichte melding vernoemd. Dit in tegenstelling tot de bijlage bij het besluit van de Vlaamse regering houdende bepaling van sommige opdrachten van de centra voor leerlingenbegeleiding. Het lijkt ons zeker zinvol dat de gezondheidsinspectie op de hoogte gebracht wordt van elk geval van rubella en niet alleen van die gevallen die voorkomen onder schoolgaande kinderen. Op die manier kunnen outbreaks van rubella en eventuele hiaten in het vaccinatiebeleid opgespoord worden. Andere kanalen langswaar men deze informatie probeert te verzamelen, zoals de peillabo's en de peilpraktijken hebben hun beperkingen.

g. Het toedienen van een vaccin na de blootstelling aan rubella zal niet steeds verhinderen dat de infectie optreedt. We zien het vooral als een gelegenheid om de vaccinatiestatus van iemand in orde te brengen, niet alleen voor rubella, maar ook voor bof en mazelen. Het is dan ook aan te bevelen dat de medische equipe van het CLB alles in het werkt stelt om een vaccinatie zelf aan te bieden indien nodig. Bij sommige gezinnen is de drempel om hun kind te laten vaccineren door de huisarts immers hoger.

Het is daarnaast nodig tot de leeftijd van 18 jaar te streven naar 2 dosissen van het MBR-vaccin, vooral in het kader van de eradicatie van mazelen. Wij opteren ervoor om (in tegenstelling tot bij een melding van mazelen of bof) de tweede vaccindosis niet vroeger te gaan toe dienen omdat het nut van vaccinatie ter preventie van secundaire besmetting beperkt is gezien besmetting vaak plaats vindt vóór de symptomen en gezien een eerste dosis van het vaccin reeds een goede bescherming tegen rubella biedt.

h. Chemoprofylaxe voor niet-immune zwangere vrouwen die in contact kwamen met rubella kan overwogen worden. In de literatuur zijn er echter weinig bronnen die hier positief tegenover staan. Deze vorm van profylaxe kent ook een aantal nadelen en biedt zeker geen garantie op bescherming.

## **Besluit**

Rubella en het congenitaal rubella syndroom waren in het verleden verantwoordelijk voor een belangrijke neonatale morbiditeit. Sinds de systematische vaccinatie in vele Westerse landen is het voorkomen hiervan drastisch gedaald. In vele ontwikkelingslanden gebeurt deze vaccinatie nog niet. Over heel de wereld waren er in 1999 nog meer dan 100.000 gevallen van CRS.

Aangezien het doel van de vaccinatie tegen rubella, het beschermen van zwangere vrouwen is, stelt zich de vraag of de immuniteit opgebouwd na een 2-vaccinosisschema optimaal behouden blijft tot de vruchtbare leeftijd. Enerzijds suggereren studies in de Scandinavische landen dat er geen congenitaal rubella syndroom meer voorkomt sinds deze vaccinatiestrategie. Vrouwen in die landen komen echter niet meer in contact met het wilde virus aangezien rubella daar uitgeroeid is. Het lijkt ons aangewezen dat in studies het lange-termijnverloop van rubella-titers na twee vaccinosissen opgevolgd zal worden. Ook over het bijkomend belang van cellulaire immuniteit op lange termijn is nog weinig bekend.

Momenteel blijft het belangrijk om bij elke vrouw die op preconceptionele raadpleging komt de rubella-titers te bepalen.

Ook de CLB-arts die geconfronteerd wordt met een melding van rubella, moet in de eerste plaats denken aan de bescherming van potentieel zwangere vrouwen en zal samen met de arbeidsgeneesheer duidelijke adviezen moeten geven aan het personeel van de school. Anderzijds is het voorkomen van rubella in een school een aanleiding voor toe dienen van het MBR-vaccin aan kinderen die niet of onvoldoende gevaccineerd zijn.

## Literatuurlijst

1. Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding. Protocolen infectieziekten. Den Haag, 2000
2. Plotkin SA. History of rubella vaccines and the recent history of cell culture. In : Plotkin S, Fantini B, editors. *Vaccinia, vaccination and vaccinology : Jenner, Pasteur and their successors*. Elsevier, Paris, 1996
3. Plotkin SA, Rubella vaccine. In Plotkin, Orenstein, editors. *Vaccines*. 3th edition, 1999 : 409-439.
4. Cooper LZ, Buimovici-Klein E. Rubella. In *Virology*. Raven Press New York 1985
5. Gilbert GL. Rubella In *Infectious disease in pregnancy and the newborn infant*. Harwood academic publishers, 1991.
6. Mahony JB, Chernesky MA. Rubella virus. In : *Manual of clinical laboratory immunology*. Fifth edition. ASM Press Washington DC.
7. Plotkin SA. Rubella eradication (review). *Vaccine* 2001; 19: 3311-3319
8. Rakowsky A, Sever JL. Rubella (German Measles). In *Infectious diseases (Gorbach, Barlett, Blacklow)*, second edition, 1998 : 1301-1311.
9. Grangeot-Keros L. Rubella and Pregnancy. *Path Biol*, 1992; 40: 706-710.
10. Rubella/ Congenital rubella. In *Control of Communicable Diseases Manual*, 16th edition, 1995 : 405-409.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and Congenital Rubella Syndrome – United States 1994-1997. *MMWR* 1997, April 25: 350-354.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of rubella : evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women , and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR* 2001 ; 50, 13 juli.
13. Public Health Laboratory Service: <http://www.phls.co.uk>
14. Reef SA, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B et al. Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS) : Summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 85-95.
15. Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson WL, Williams WW, Kleger B, Kimber RG et al. High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14: 573-8.
16. Tookey PA, Peckham CS. Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-1996. *BMJ* 1999, 20March; 318, 769.
17. Che D, Baron S, Lévy-Bruhl D. Epidemiologie de la rubéole en France, 20 ans après la mise en place de la vaccination. *La revue du praticien* 2000; 50 : 1629-1631.

18. Fourquet F, Rebière I. Infections rubeoleuses confirmées au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né en France. Année 1994. BEH 1996; 43
19. Gendrel D. Rougeole et roubeole. La revue du praticien 1997; 47: 1434-1437.
20. Banatvala JE. Rubella-could do better. The Lancet 1998; 351: 849-850.
21. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. The Lancet 1982, October 9: 781-784.
22. Munro ND, Smithells RW, Sheppard S, Holzel H. Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. The Lancet, 25 juli 1987: 201-204.
23. Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J and Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. Pediatr Infect Dis J, 2001; 20 :380-91
24. South MA, Sever JL. Teratogen update : The Congenital Rubella Syndrome. Teratology 1985; 31: 297-307.
25. Rubella. In Infectious diseases of children 1992
26. Centers for Disease Control and Prevention, VS: <http://www.cdc.gov>
27. Naeye RL, Blanc W. Pathogenesis of Congenital Rubella. JAMA 1965; 194: 1277-1283.
28. Verboon-Macielek MA, Gerards LJ, Stoutenbeek PH, Van Loon AM. Congenitale infectie: serologische diagnostiek bij de moeder niet altijd afdoende. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145 (4): 153-156.
29. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. Am J Psychiatry 2000; 157: 438-443.
30. Thomas H.I. Janet, Barrett E., Hesketh LM, Wynne A, Morgan Capner P. Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. Journal of Clinical Virology 1999;14: 107-118.
31. Van Gompel A, Trefois P. Vaccinatie na blootstelling. Vax Info 1998; 21:4-5.
32. American Academy of Pediatrics, the Committee on Infectious Diseases. Rubella in Red Book 2000: 495-500
33. Gay Nigel. Introduction of MMR in developing countries. Third advanced vacciniology course, 2002, Annecy.
34. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. Vaccine 2000; 18: 3106-3112.
35. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen O. Mumps and rubella eliminated from Finland. JAMA, 2000; 284: 2643-2647.
36. Clara R. MBR immunisatie-programma in Finland. Vax Info 1995; 13: 3-4.



37. Smeets-Driessen MDH, van der Zwan CW, Rümke HC, Plantinga AD, van 't Spijker C. BMR-vaccinatie volgens een alternatief schema ? Voor-en nadelen overwogen. Tijdschr Soc Gezondheidsz 1995; 73: 295-299.
38. Pebody RG, Gay NJ, Hesketh LM, Vyse A, Morgan-Capner P, Brown DW. Immunogenicity of second dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and implications for serosurveillance. Vaccine 2002; 20: 1134-1140.
39. Swennen B. Herhalingsvaccinatie tegen mazelen, bof en rubella op 12 jaar. Vax Info nr13, okt 1995.
40. Gids voor hedendaagse immunisatie, 1996, Garant
41. Vandekerckhove K, Verstraete A, Leroux-Roels G. De immuunstatus voor rubella en toxoplasma bij meisjes van 12 tot 18 jaar. Tijdschrift voor Geneeskunde 1996; 52: 319-323.
42. Vandermeulen C et al. Trends in de gezondheid van eerstejaars-studenten van de katholieke universiteit Leuven 1991-1999. Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg oktober 2001; 33: 82-87.
43. Kiss P, Sergooris L, Decrans L, De Loof P, De Bacquer D. Immunitiet voor rubella bij vrouwen tussen 20 en 40 jaar, tewerkgesteld in kinderdagverblijven en kleuteronderwijs. Tijdschrift voor Geneeskunde 1997; 53: 655-662.
44. Advies Hoge Gezondheidsraad 2002-2003
45. Stuyven C, Hoppenbrouwers K. Standaard vaccinaties. Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg.
46. Mitchell LA, Tingle AJ, Décarie D, Lajeunesse C. Serologic responses to measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine in healthy infants : failure to respond to measles and mumps components may influence decisions on timing of second dose of MMR. Canadian Journal of Public Health; 89: 325-328.
47. Burgess MA. Rubella reinfection – What risk to the fetus ? The medical journal of Australia, 1992, June 15 : 824-5.
48. Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella : criteria for defining reinfection. BMJ 1989; 299: 773-775.
49. Condon R, Bower C. Congenital rubella after previous maternal vaccination. The medical journal of Australia, 1992, June 15: 882.
50. Robinson J, Lemay M, Vaudry WL. Congenital rubella after anticipated maternal immunity: two cases and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J, 1994; 13: 812-5.
51. Van Lierde S, Vaccinaties. In Eeckels R en Senterre J, uitgevers. Pediatrie – Capita selecta. Garant, 1996.
52. Vellinga A, Depoorter AM, Van Damme P. De vaccinatiegraad bij kinderen van 18 tot 24 maanden in Vlaanderen in 1999. Studie uitgevoerd in opdracht van en gefinancierd door

de Vlaamse Gemeenschap. Gezondheidsindicatoren 1999, ministerie van de Vlaamse Gemeenschap

53. Chu SY, Bernier RH, Stewart JA, Herrmann KL, Greenspan JR, Henderson AK et al. Rubella antibody persistence after immunisation. Sixteen-year follow-up in the Hawaii Islands. *JAMA* 1988; 259: 3133-3136.
54. Johnson CE, Kumar ML, Withwell JK, Steahle BO, Rome LP, Dinakar C et al. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs. eleven to thirteen years. *Pediatr Infect Dis J*, 1996; 15: 687-92.
55. Christenson B, Böttiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 1994;12: 41-45.
56. Mitchell LA, Tingle AJ, Décarie D, Shukin R. Identification of rubella virus T-cell epitopes recognized in anamnestic response to RA27/3 vaccine : associations with boost in neutralizing antibody titer. *Vaccine* 1999; 17: 2356-2365.
57. Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito Masahiro, Kamiya H. Expression of interleukin-2 receptor  $\alpha$  and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigen, compared with humoral immunity in rubella vaccinees. *Vaccine* 1999; 17: 2051-2058.
58. Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M, Middleton P, Mathias R, MacWilliam L et al. Randomised double blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997; 349: 1277-1281
59. Ray P., Black S, Shinefield H, Dillon A, Schwalbe J, Holmes S. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA* 1997; 278: 551-556.
60. Peltola H., Heinonen O.P.. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *The Lancet* 1986, April 26: 939-942.
61. Wakefield AJ et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The lancet* 1998; 351: 637-641.
62. Taylor B et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine : no epidemiological evidence for a causal association. *The lancet* 1999; 353: 2026-2029.
63. Kaye JA, Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners : a time trend analysis. *The British Medical Journal* 2001; 322: 460-463.
64. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and MMR immunisation coverage in California. *JAMA* 2001; 285 : 1183-1185.
65. Compendium 2000, 18<sup>de</sup> uitgave.
66. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *British Medical Journal* 1 April 2000 : 729-732
67. Blancke. Vaccinatie en bijzondere gevallen. *Vax Info* 1999 ; 24 : 3-5.

68. Centres for Disease Control and Prevention. Measles, mumps , and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1998; 47.
69. Van Caillie B, Van Kerschaver E, De Ronne N, De Schrijver K. Infectieziekteklapper voor kinderdagverblijven. Kind en Gezin, 21 maart 2000:26.
70. Draaiboek besmettelijke ziekten CLB's. 1<sup>ste</sup> editie januari 2002