

*Rubella, nog steeds een probleem!*

In het artikel „Rubella, nog steeds een probleem!” (VERMEY-KEERS e.a. 1977) stellen de auteurs dat er binnen 24-28 uur na het rubellacontact 2 ml gammaglobuline met een hoge titer gegeven moet worden. Het commercieel verkrijgbare gammaglobuline heeft een titer van 1:256 (WABEKE 1970). Dat doet de vraag opkomen welke neutralisatietiter noodzakelijk is om de viremie en het schadelijke effect daarvan te voorkomen. Bezit het bij de GG en GD verstrekte gammaglobuline de gewenste neutralisatietiter? Anders gezegd, heeft het werkelijk zin om gammaglobuline te geven?

*Literatuur:* VERMEY-KEERS, CHR., J. VERSTEEG en J. BENNEBROEK GRAVENHORST (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 1225. — WABEKE, M. (1970) *Rubella*, Stafleu, Leiden.

Bladel, augustus 1977

C. C. L. LATHOUWERS

Naar aanleiding van het artikel „Rubella, nog steeds een probleem” (VERMEY-KEERS e.a. 1977) zou ik enkele opmerkingen willen maken. Alhoewel embryologisch onderzoek van het geaborteerde foetus belangrijke aanwijzingen kan verschaffen voor het vaststellen van een intra-uteriene rubella-infectie, komt mij, mede gezien de reacties van een aantal huisartsen, de beoordeling van de serologische aanwijzingen voor een intra-uteriene rubella-infectie nogal verwarringwekkend voor. De in het artikel gevolgde redenering lijkt hier en daar te stammen uit de tijd dat het nog niet mogelijk was om op betrekkelijk eenvoudige wijze, onder andere m.b.v. kolomchromatografie (SNIJDER 1974) de antistofactiviteit in de IgM-fractie te meten.

Bekijken we eerst de ziektegeschiedenissen van de patiënten A en B (bij A titer aan hemagglutineremmende antistoffen > 1:512; bij B 1:2048 met een titer aan complementbindende antistoffen 1:32). Hier wordt de schijn gewekt dat de hoogte van deze titers passen bij een in de respectievelijke zwangerschappen doorgemaakte rubella-infectie. Dit hoeft geenszins het geval te zijn.

De complementbindingsreactie kan maanden tot 2 à 3 jaar na de infectie positief blijven (IWAKATA 1973) en de hemagglutineremmingsreactie met hoge titers aan antistoffen het gehele leven. Dit is ons onder andere gebleken uit een onderzoek in samenwerking met de polikliniek verloskunde van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd: prof. HUISJES). Hier bleek dat 60% van de onderzochte patiënten titers aan hemagglutineremmende antistoffen > 1:512 had. Op grond van de serologische gegevens van de patiënten A en B stond de diagnose intra-uteriene rubella-infectie dus geenszins vast.

Verwarrend kan ook de opmerking overkomen dat bloed binnen een week na een rubellacontact afgenomen, met een laagpositieve titer aan hemagglutineremmende antistoffen, wijst op een vroeger doorgemaakte rubella-infectie. Dit kan gemakkelijk geïnterpreteerd worden als zou een hoog positieve titer wijzen op een recente infectie. Dit is, zoals gebleken uit het bovengenoemde onderzoek bij 60% der patiënten niet het geval.

Verder stellen de auteurs dat in die gevallen waarin het bloed meer dan één week na het contact wordt afgenomen gelijkblijvende titers in verschillende serummonsters op een vroegere infectie duiden. Dit nu is volledig afhankelijk van de tijd die verlopen is tussen de contactdag en het tijdstip waarop eerste en tweede monster zijn afgenomen. Zeker wat de hemagglutineremmende antistoffen betreft kan het plafond van de titer snel bereikt worden (PERSON 1971) en is dus, ondanks het feit dat we met een recente infectie te maken hebben, geen stijging meer aantoonbaar.

Na deze kritiek zou ik tot slot schematisch enkele vuistregels voor de practicus willen geven die in ons laboratorium gehanteerd worden. Hierbij moet worden opgemerkt dat de titers van de laboratoria onderling niet altijd vergelijkbaar zijn en per laboratorium geverifieerd dienen te worden.

1. *Bloed afgenomen voor onderzoek binnen 1 week na contact:*

a. HAR(hemagglutineremmingsreactie)-titer > 1:32 voldoende bescherming, geen nader onderzoek.

b. HAR-titer < 1:32 mogelijk onvoldoende bescherming, nader onderzoek noodzakelijk.

Twée en indien nodig 4 weken na 1e onderzoek opnieuw bloed afnemen.

Viervoudige of meer dan viervoudige titerstijging HAR en positief worden complementbindingsreactie (CBR) duiden op recente infectie. Gelijk blijven HAR-titer sluit rubella uit. De diagnose kan eventueel nog nader bevestigd worden door het bepalen van HAR-antistoffen in de IgM-fractie.

2. *Bloed afgenomen voor onderzoek meer dan 1 week na contact:*

a. HAR < 1:32, nader onderzoek noodzakelijk na 2 en eventueel 4 weken, opnieuw bloedmonsters inzenden voor onderzoek. Zie verder 1b.

b. HAR > 1:32, CBR negatief. In spoedgevallen direct antistofbepaling in de IgM-fractie. Indien geen spoed vereist is onderzoek na 2 eventueel 4 weken herhalen. Viervoudige of meer dan viervoudige titerstijging HAR en positief worden CBR duidt op recente infectie. Gelijk blijven HAR-titer en negatief blijvende CBR sluit een recente rubella praktisch uit. In twijfelgevallen kan als aanvullend gegeven de antistofactiviteit in de IgM-fractie bepaald worden.

c. HAR > 1:32, CBR positief. In deze gevallen kan een nadere indicatie over het tijdstip van besmetting verkregen worden door het bepalen van rubella-antistoffen in de IgM-fractie.

3. In gevallen waar de HAR-titer > 1:32 is, doch slechts 1 serummonster ter beschikking staat, wordt direct de antistoftiter in de IgM-fractie bepaald.

4. *Contactdag niet bekend:*

a. HAR < 1:32, herhaling onderzoek na 2 eventueel 4 weken. Zie verder 1b.

b. HAR > 1:32, CBR negatief. In spoedgevallen direct bepaling van de antistoffen in de IgM-fractie. In andere gevallen herhaling onderzoek na 2 eventueel 4 weken. Zie 2b.

c. HAR > 1:32, CBR positief. Ook in dit geval kunnen we weer een indicatie betreffende het tijdstip van besmetting krijgen door het bepalen van de antistoffen in de IgM-fractie.

In dit schema is er vanuit gegaan de bewerkelijke bepaling

van antistoffen in de IgM-fractie zoveel mogelijk te beperken. Bij twijfel over de interpretatie van HAR en CBR mag echter niet gearzeld worden de rubella-antistofactiviteit in de IgM-fractie vast te stellen.

*Literatuur:* IWAKATA, S. N. A. LABZOFFSKY en A. J. RHODES (1973) *Canad. med. Ass. J.* 108, 894. — PERSON, D. A. en E. C. HERRMANN (1971) *Mayo Clin. Proc.* 46, 477. — SNIJDER, J. A. M. (1974) *Ned. T. Geneesk.* 118, 995.

Groningen, augustus 1977

J. A. M. SNIJDER

De schrijvers van de klinische les „Rubella, nog steeds een probleem!“<sup>1</sup> blijken te beschikken over een serie van 21 be-  
wezen gevallen van rodehond-infecties tijdens de zwangerschap, waarbij in 18 van de 21 gevallen de graviditeit om die reden werd beëindigd. Eén van de schrijvers deelde mij mede dat ook 18 van deze 21 gevallen uit de regio Leiden afkomstig waren.

De observatieperiode beslaat 6 jaar. Genoemde regio heeft hoog geschat 300.000 inwoners die op de Leidse ziekenhuizen zijn georiënteerd. Daarbij moeten we er rekening mee houden dat lang niet alle gevallen van rubella tijdens een zwangerschap in dit rayon ter kennis van de schrijvers zijn gekomen, en ook dat een onbekend aantal gevallen tot een spontane abortus hebben geleid dan wel voldragen zijn met een al dan niet gezond kind.

Baseren we ons op bovenstaande cijfers en rekenen we dan uit wat zij betekenen voor een land als Nederland met 13,6 miljoen inwoners dan komen wij op een aantal van 816 gevallen over een periode van 6 jaar, dus gemiddeld per jaar 136 gevallen.

Uit de literatuur blijkt dat we een frequentie van 1 à 2 rubella-infecties per 1000 zwangerschappen per jaar moeten verwachten, zoals ook bovengenoemde schrijvers vermelden. Dit leidt voor Nederland dan tot 180 à 360 gevallen per jaar. Tijdens een epidemiejaar kan dit nog belangrijk hoger worden.

Uit deze klinische les blijken nog enkele andere feiten die zeer belangrijk doch niet voldoende doorgedrongen zijn. Wij waren tot nu toe gewend aan de wetenschap dat een rodehondbesmetting alleen tijdens de eerste 3 maanden van de zwangerschap gevaar opleverde. Dit is echter ook het geval bij een rubella optredend enkele weken voor het ontstaan van zwangerschap (het rodehond-virus blijft na klinisch herstel nog enkele maanden in het lichaam aanwezig!). Verder is men beslist niet veilig na de eerste 3 zwangerschapsmaanden; ook daarna kan nog een rubellopathie ontstaan. Voorts moeten wij ons bewust zijn van het feit dat een a.s. moeder in de regel (in 5 van de 6 gevallen) in het eigen gezin, d.w.z. door eigen kinderen wordt besmet, ook als de rubella bij het kind onopgemerkt verloopt (BANATVALA 1971).

Aangezien in ons land nog steeds rodehond-epidemieën en ook rubellopathie voorkomen moeten we wel concluderen dat de rodehond-bestrijding zoals die tot nu toe plaatsvindt onvoldoende is.

Rodehond-vaccin is in het groot verkrijgbaar vanaf juni 1969. In Nederland was de import van dit vaccin pas in april 1971 mogelijk, toen de toelatingseisen bekend waren gemaakt. Er werden in 1971 geen maatregelen genomen om de vaccinatie aan te vatten, terwijl de daartoe geschikte organisaties wel aanwezig waren.

De inenting geschiedde na april 1971 aanvankelijk alleen op zg. individuele indicatie, d.w.z. op verzoek van patiënten die toevallig van de mogelijkheid op de hoogte waren, bv. na

verblijf in het buitenland of op initiatief van, overigens lang niet alle, huisartsen, maar ook via de G.G. en G.D. in enkele grote gemeenten.

Van overheidswege wordt de vaccinatie vanaf 1 januari 1974 kosteloos aangeboden aan alle meisjes van 11 jaar. Een onbedoeld neveneffect hiervan is dat andere instanties, overigens ten onrechte, menen dat hiermee hun de taak uit handen is genomen.

Vanaf oktober 1976 wordt het vaccin ook van ziekenfondswegen beschikbaar gesteld, dit echter alleen voor vrouwen in de reproductieve leeftijd. Een recept van de huisarts is dan vereist. Het rodehond-vaccin is ook verkrijgbaar als combinatievaccin (gecombineerd met mazelen en (of) bof). Van deze mogelijkheid wordt in ons land geen gebruik gemaakt.

In feite bestaat voor de groepen die extra risico lopen echter geen georganiseerde bestrijding (de verstrekking van immunoglobine blijft hier als zijnde nauwelijks doeltreffend buiten beschouwing). De risicogroep bestaat uit alle zwangeren resp. aanstaande zwangeren die zelf voorheen geen rodehond doormaakten (15 procent!).

Omdat de besmettingsbron in de regel een kind met rubella is, lopen a.s. moeders met kinderen en zij die beroepen uitoefenen als onderwijzeres, kleuterleidster of verpleegster speciaal gevaar.

Mede gezien de ervaring dat in ons land deze groep kennelijk onvoldoende wordt bereikt, terwijl de mogelijkheden daartoe wel aanwezig zijn, moeten wij ons afvragen of de bestrijding niet sneller en efficiënter kan geschieden door vaccinatie van alle kinderen van één jaar en ouder. Deze kinderen zijn organisatorisch veel beter bereikbaar. Door de vaccinatie besparen wij hun een overigens niet ernstige ziekte, maar tevens worden zo de infectiebronnen voor a.s. moeders uitgeschakeld. Bovendien moet natuurlijk ook de vaccinatie van adolescente meisjes en volwassen vrouwen waar nodig blijven plaatsvinden.

Wij zouden hiermee terecht komen op het beleid dat in de Verenigde Staten van begin af aan door diverse wetenschappelijke colleges is geadviseerd en ook uitgevoerd, nl. inenting van alle jongens en meisjes van 1 tot 12 jaar. (Van juni 1969 tot einde 1973 waren in de V.S. 56 miljoen inentingen verricht.) Vanaf 1973 is aldaar het aantal gevallen van rubella en zo ook van rubellopathie ongekend laag geworden (KRUGMAN 1974; WITTE 1974; COOPER 1975).

Een dergelijk resultaat kan ook in Nederland op korte termijn, d.w.z. binnen 3 à 4 jaar worden bereikt. Deze aanpak brengt niet automatisch met zich mee dat we dan al voorgoed uit de zorgen zijn. Er zijn namelijk factoren die nu nog niet voldoende bekend kunnen zijn. Immers de uiteindelijke werkingsduur van het rodehond-vaccin, vanaf 1969 in gebruik, is nog onbekend. Deze kan 20, 30 jaar of levenslang blijken te zijn. Ook weten we nog niet of de immuniteit van de bevolking, wanneer het natuurlijke rubellavirus niet meer circuleert, voldoende blijft dan wel te veel vermindert of verdwijnt, in casu of het optreden van herinfecties, die subklinisch verlopen, nodig is om de weerstand van de bevolking op peil te houden. Hoogstwaarschijnlijk zal de in de Verenigde Staten in dit opzicht bestaande voor-  
sprong, zowel in kennis als in onzekerheden, ons wel tijdig de goede weg wijzen.

Wellicht ten overvloede: we moeten ons er van bewust zijn dat plaatselijke acties, propaganda via de media e.d. slechts een beperkt en kort durend nuttig effect hebben. Een goed bestrijdingsprogramma kan alleen tot stand komen onder begeleiding van een gecentraliseerd oproep- en con-