

GEZONDHEIDSRAAD
=====

RAPPORT INZAKE DE VACCINATIE

TEGEN MAZELEN

I N H O U D

	Blz.
1. Inleiding	1
2. Kort historisch overzicht betreffende de ontdekking, de isolering en het voortkweken van het mazelenvirus	3
3. Bouw en karakter van het mazelenvirion en van de daardoor verwekte antilichamen	4
4. Pathogenese en klinische verschijnselen	7
5. Complicaties	9
5.1. Complicaties door secundaire infectie	9
5.2. De postinfectieuze encephalitis	9
6. Ontstaan, duur en mechanisme van de natuurlijke immuniteit	12
7. Korte beschrijving van de epidemiologie der mazelen	15
7.1. De epidemiologie in West-Europa	15
7.1.1. De morbiditeit	15
7.1.2. De frequentie der complicaties	19
7.1.3. De mortaliteit	22
7.2. De epidemiologie in ontwikkelingslanden	24
7.3. De epidemiologie in geïsoleerde gebieden	25
8. Evaluatie van de ernst en frequentie der complicaties	26
9. Vaccins tegen mazelen	30
9.1. Geïnactiveerde vaccins	32
9.1.1. Algemeen	32
9.1.2. Wijze van toepassing van de geïnactiveerde vaccins	34
9.2. Geattenueerde vaccins	36
9.2.1. Edmonston-vaccin	36
9.2.2. Verder geattenueerde en andere vaccins	42
9.3. Combinaties van geïnactiveerd en geattenueerd vaccin	44
9.4. Gecombineerd gebruik van mazelenvaccin en andere antigenen	45
9.5. Contra-indicaties tegen het gebruik van mazelen-vaccins	47
10. Wenselijkheid van vaccinatie tegen mazelen	49
11. Conclusies en aanbevelingen	52
11.1. Conclusies	52
11.2. Aanbevelingen	54

<u>Tabellen</u>	Blz.
I. Meldingen van mazelen door een aantal Rotterdamse peilstations in 1965, 1966 en 1967	17
II. Mazelen-aangiften in Engeland en Wales in 1959 tot en met 1962	18
III. Leeftijdsverdeling onder de mazelengevallen te Rotterdam in 1966	18
IV. Frequentie van complicaties van mazelen in Engeland (1963)	19
V. Idem van neurologische complicaties	19
VI. Percentages mazelen-complicaties en ziekenhuisopnamen in Nederland en Engeland	20
VII. Idem betreffende diverse neurologische complicaties	21
VIII. Complicaties bij patiënten met prae-existente aandoeningen (Nederland, 1965/66)	22
IX. Mortaliteitscijfers in Engeland en Nederland (1959 tot en met 1962)	23
X. Mortaliteitscijfers in Nederland 1950 tot en met 1966	23
XI. Verband tussen electro-encephalogram en neurologische residuen na mazelen	27
XII. Vaccinsoorten voor actieve bescherming tegen mazelen, in gebruik in de Verenigde Staten van Amerika en Europa	31
XIII. Vergelijking van de eigenschappen van virulent en geattenuëerd mazelenvirus	37
XIV. Kenmerken van infectie met natuurlijk en geattenuëerd mazelenvirus	39
XV. Convulsies bij gevaccineerden en bij controles	41

GEZONDHEIDSRAAD

No.: 1092/65

's-Gravenhage, 22 december 1967

Bericht op schrijven van
13 oktober 1965 no. 108792
Hoofdafd. Gezondheidsbe-
scherming Afd. B.Z.D.G.

Dr. Kuiperstraat 8, tel. 631980

Rapport betreffende de vaccinatie tegen mazelen

1. Inleiding

Bij schrijven van 13 oktober 1965 verzocht de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Zijne Excellentie de heer Bartels, aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad, advies te willen uitbrengen over de vraag in hoeverre, en zo ja, op welke wijze en onder welke omstandigheden vaccinatie tegen mazelen een epidemiologisch gewenste maatregel in het belang van de volksgezondheid kan zijn.

De directe aanleiding tot deze vraag was een verzoek van de firma's Merck, Sharp & Dohme Nederland N.V. en N.V. Philips-Duphar tot import en verkoop van in de Verenigde Staten ontwikkelde vaccins tegen mazelen.

Daartoe werd een commissie ingesteld, die als volgt was samengesteld:

- Dr. J. Wester -

Aan Zijne Excellentie de
Minister van Sociale Zaken
en Volksgezondheid
Zeestraat 73
's-Gravenhage.

Dr. J. Wester, Voorzitter

B.V. Bekker, arts, hoofd van de hoofdafdeling Epidemiologie en Analyse van de Geneeskundige Inspectie van de Volksgezondheid te 's-Gravenhage

J.W.H. van den Berg, arts, wetenschappelijk medewerker aan het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden

H. Bijkerk, arts, verbonden aan de hoofdafdeling Epidemiologie en Analyse van de Geneeskundige Inspectie van de Volksgezondheid te 's-Gravenhage

Dr. H.H. van Gelderen, lector in de Kindergeneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden

Prof.Dr. R. Gispen, directeur van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht/Bilthoven

Dr. E. Hertzberger, hoofd der vaccincontrole-afdeling van de N.V. Philips-Duphar te Weesp

Dr. J.Z.S. Pel, huisarts te Middelburg

Dr. M.F. Polak, hoofd van de Epidemiologische Dienst van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht/Bilthoven

Prof.Dr. J.P. Slooff, emeritus-hoogleraar in de Kindergeneeskunde aan de R.K. Universiteit te Nijmegen

Prof.Dr. W.H. Tegelaers, hoogleraar in de Kindergeneeskunde aan de Gemeentelijke Universiteit te Amsterdam

Prof.Dr. J. van der Veen, hoogleraar in de Gezondheidsleer aan de R.K. Universiteit te Nijmegen

Prof.Dr. J.D. Verlinde, hoogleraar in de Microbiologie aan de Rijksuniversiteit te Leiden (plaatsvervanger: Dr. J. Versteeg)

Dr. J. Huisman)
Dr. F.N. Sickenga) secretaris

De commissie vergaderde viermaal, de eerste keer op 8 juni 1966; de laatste keer op 9 maart 1967.

In de volgende bladzijden is getracht een zo beknopt mogelijk overzicht te geven over hetgeen over het mazelenvirus en de immuniteitsreacties daarop bekend is, benevens over de epidemiologie; daarna komt het vaccinatieprobleem aan de orde.

Hierbij moet in aanmerking genomen worden dat de tekst en de conclusies om bijzondere redenen van interne aard niet meer aan de eindrevisie van de Commissie onderworpen konden worden en dus geheel voor de verantwoordelijkheid van de Voorzitter van de Gezondheidsraad persoonlijk komen; (zie ook blz 54).

2. Kort historisch overzicht betreffende de ontdekking, de isolering en het voortkweken van het mazelenvirus

In 1911 toonden Goldsberger en Anderson (22) aan, dat mazelen veroorzaakt wordt door infectie met een filtrabel virus. Zij wisten bij apen een mazelen-achtig ziektebeeld op te wekken door enting van een ultrafiltraat van secreties uit de mond en neus van mazelenpatiënten.

Het duurde echter tot 1954, vóór het gelukte het mazelenvirus in vitro te kweken; conditie daartoe was de ontwikkeling van de celcultuurtechniek (Enders en Peebles (13)). Voor primaire celcultures bleek de apenier het meest geschikt maar het gelukte ook het virus voort te kweken in cellijnen van menselijke herkomst. Sommige laboratoriumstammen konden geadapteerd worden aan fibroblasten van het kippe-embryo en aan primaire cultures van de nieren van honden, runderen en knaagdieren.

Nadere precisering van de bouw van het mazelenvirus was te danken aan de electronen-microscopie (Waterson (57)). Een belangrijke ontdekking was verder dat het in het virus aanwezige nucleïnezuur uit RNA bestaat (Norrby c.s. (48)).

Het virus behoort tot de z.g. myxovirusgroep 2 en vertoont wat antigene samenstelling en bouw betreft, o.a. verwantschap met het virus van de hondenziekte.

Alleen de mens en de aap zijn van nature vatbaar voor het mazelenvirus.

3. Bouw en karakter van het mazelenvirion en van de daardoor verwekte antilichamen

Het mazelenvirion heeft een doorsnee van 120 tot 250 m μ . Het behoort dus tot de middelgrote virussen. Het bestaat uit een kapsel met kleine uitsteeksels aan de buitenkant waarin een spiraalvormig opgerold "nucleocapside" ligt. De kapsel is 10 tot 20 m μ dik en bestaat uit proteïne en lipoproteïne. Het nucleïnezuur (RNA) is uitsluitend gelocaliseerd in de nucleocapside, waarvan de totale lengte (uitgerold) op 4000 m μ geschat wordt. Deze nucleocapside vertoont een haringgraat-achtig beeld en verondersteld wordt dat het ribonucleïnezuur zich in de as van de graat bevindt terwijl de uitsteeksels uit proteïne bestaan.

Al deze bestanddelen kunnen een antigene werking uitoefenen, hoewel alleen het intacte virion infectieus is. Het mazelenvirus bezit antigenen, met haemagglutinerende ¹⁾, haemolyserende, en infectieuze activiteit, en die welke complement kunnen binden. Bij patiënten, genezen patiënten en proefdieren kunnen inderdaad antistoffen aangetoond worden, die resp. haemagglutinatatie en haemolyse remmen, de infectiositeit neutraliseren en met het virus of zijn componenten samengebracht, complement fixeren.

De haemagglutinatatie-remmende antistoffen worden nog onderscheiden in die welke behoren tot de fractie van normale (7 S of γ G; resp. γ A)-globulinen en die welke behoren tot de macromoleculaire (19 S of γ M)-globulinen (Schluederberg (52); Schluederberg en Karelitz (53)). Of dit onderscheid ook voor andere antistoffen geldt, is nog niet aangetoond. Van de complementbindende antistoffen onderscheidt men eveneens twee modaliteiten. Eén reageert met een antigeen uit de kapsel van het virion; dit is gebonden aan het tevens daarin aanwezige haemagglutinerende antigeen. De andere complementbindende antistof reageert met een antigeen dat afkomstig is van het nucleoproteïne uit de nucleocapside; dit laatste is niet gelieerd aan een haemagglutinerend antigeen (Enders-Ruckle (14)).

- De -

1) Voor het aantonen van haemagglutinatatie remmende antistoffen worden erythrocyten van apen gebruikt. Die van Cercopithecus aethiops zijn het gevoeligst (14).

De antistoffen tegen het haemolyserende antigeen pleegt men niet afzonderlijk te bepalen; ook dit antigeen is vermoedelijk voor een deel wél en voor een deel niet gelieerd met het haemagglutinerende antigeen.

Door behandeling met Tween 80 + aether gelukt het de kapsel van de nucleocapside te scheiden en belangrijk is nu, dat de kapsel, die op zichzelf niet infectieus is, de produktie van haemagglutinatieremmende (en vermoedelijk ook haemolyseremmende) antistoffen kan stimuleren en bovendien in staat is om complement te binden (Waterson (57))¹⁾.

In ieder geval is duidelijk geworden dat het mazelenvirion een vrij complex geheel is dat de vorming van circulerende antistoffen van zeer verschillende aard kan stimuleren.

Vermoedelijk is de weerstand tegen het virus niet uitsluitend afhankelijk van de produktie van deze circulerende antistoffen maar spelen ook processen op cellulair niveau een rol. De Maeyer en Enders (32) toonden aan dat zich in met virus geënte celcultures onder bepaalde omstandigheden interferon vormt en Gresser en Chany (24) vonden dat in virusdragende witte bloedcellen in vitro eveneens interferon geproduceerd wordt. Opvallend is in dit verband ook dat bij kinderen met aangeboren agammaglobulinaemie de mazelen normaal plegen te verlopen en dat ze een langdurige immuniteit ontwikkelen²⁾. Het is mogelijk dat er ook nog andere afweermechanismen op cellulair niveau in het spel zijn.

Het verband tussen de circulerende antilichamen ende immuniteit wordt in hoofdstuk 6 besproken.

- Het -

1) Aldus behandeld virus is een uiterst gevoelig reagens voor de titratie van haemagglutinatie-verhinderende antilichamen; de gevoeligheid van deze reactie wordt daardoor in vergelijking met het onbehandelde antigeen 5 tot 10 maal verhoogd (Norrby (46); zie hoofdstuk 6, blz. 13). Ook heeft men uit aldus behandeld virus een gezuiverd vaccin bereid dat noch RNA noch lipoiden bevat (Gard c.s. (19, 55); zie hoofdstuk 9, blz. 33).

2) Kinderen met congenitale agammaglobulinaemie hebben wél een ernstig defect in hun afweer tegen bacteriële ziekten (Engelhardt (16)). Ze zijn dus wél veel gevoeliger voor secundair bacterieel geïnfecteerde mazelen.

Het binnendringen van het virus in een lichaamscel veroorzaakt stoornis van de normale eiwitopbouw en synthese van virus-RNA.

Een gedeeltelijke stoornis van de normale eiwitopbouw kan aanleiding geven tot het ontstaan van meerkernige reuzencellen, die zich vormen uit éénkernige cellen waarin de kernsplitsing niet door celsplitsing gevolgd wordt. Dergelijke cellen zowel van epitheliaal als lymfoid karakter zijn kenmerkend voor het prodromale stadium van mazelen. Ook in weefselcultures kunnen zich reuzencellen vormen.

.Verder is nog gebleken dat 30 tot 70% van de perifere witte bloedcellen van mazelenpatiënten gedurende een korte periode chromosoombreuken vertonen (Nichols en Levan (45)). Ook in met mazelenvirus geënte celcultures werden chromosoombreuken waargenomen (Mauler en Hennessen (33)). De betekenis van deze bevindingen is vooralsnog niet duidelijk.

4. Pathogenese en klinische verschijnselen

De pathogenese is nog niet geheel opgehelderd; hetgeen men ervan weet, kan als volgt weergegeven worden (Kempe en Fulginiti (29)).

Het mazelenvirus wordt geacquireerd langs aërogene weg en nestelt zich vermoedelijk het eerst in de conjunctivae en in het slijmvlies van de bovenste luchtwegen; vandaar gaat het naar de regionale lymphklieren. Verondersteld wordt dat op de 2de of 3de dag na de infectie een primaire viraemie optreedt waardoor het virus zich over het gehele reticulo-endotheliale systeem verspreidt en zich daar blijkbaar verder vermenigvuldigt. Tussen de 5de en 7de dag treedt opnieuw een viraemie op, ditmaal veel massiever en thans dringt het virus tot allerlei organen door. Rondom de 11de dag plegen zich de eerste klinische ziekteverschijnselen te vertonen bestaande uit koorts, conjunctivitis, coryza en Koplikse vlekken op het mondslijmvlies. Op de 14de dag ontstaat dan het karakteristieke exantheem, beginnend in het gezicht en onder de haargrens en in 3 dagen afdalend over het gehele lichaam. Daarna treedt in de regel spoedig herstel in.

Aan de getroffen cellen wordt de meeste schade toegebracht tijdens het prodromale stadium (tussen de 11de en de 14de dag); latere verschijnselen zijn daarvan het gevolg. Hoe precies het verband tussen de werking van het virus en de klinische verschijnselen gelegd moet worden is nog niet duidelijk. Wellicht moet het exantheem niet toegeschreven worden aan het virus als zodanig, doch aan een reactie op het virus-antilichaam-complex. Circulerende antistoffen kunnen nl. voor het eerst aangetoond worden tijdens het exantheem (soms reeds op de eerste dag) en nemen daarna snel toe.

Tegelijkertijd neemt de viraemie af; in de regel is het virus in het bloed en de respiratoire secreties 42 uur na het optreden van het exantheem niet meer aan te tonen; alleen in de urine houdt het een enkele maal langer stand (Gresser (23)).

Een hoofdstuk apart vormt de werking van het virus op het centrale zenuwstelsel. Op een heel enkele uitzondering na is het niet gelukt, het virus te kweken uit de hersenen of uit de cerebrospinale vloeistof, noch bij de mens noch bij kunstmatig besmette apen. Toch treden er reeds in het prodromale stadium duidelijk verschijnselen op, die er op wijzen dat het centrale zenuwstelsel in het ziekte-

proces betrokken is. Het cerebrospinaalvocht kan pleocytose vertonen en bij apen werd hersenoedeem gevonden op het moment van het uitbreken van het exantheem. Adams c.s. (1) vermelden de autopsiegegevens van 20 kinderen die tijdens of na mazelen aan encephalitis stierven. Bij twee daarvan trad de dood reeds in het prodromale stadium op (alleen Koplikse vlekken; geen exantheem). In beide gevallen werd bij het hersenonderzoek demyelinisatie geconstateerd en in één bovendien perivasculaire infiltratie, reuzencellen en voor mazelen karakteristiek geachte celinsluitels. Een verdere bevestiging van de deelname van het centrale zenuwstelsel vormt de electroencephalografie. Pampiglione (50) vond EEG-afwijkingen bij alle 22 kinderen die hij in het prodromale stadium, vóór het uitbreken van het exantheem onderzocht. Gibbs c.s. (20) vonden EEG-afwijkingen bij 344 van 680 mazelenpatiënten zonder verschijnselen van encephalitis, die zij in het "acute of sub-acute stadium" (bedoeld zal wel zijn na het uitbreken van het exantheem) onderzochten. Het is dus duidelijk dat het centrale zenuwstelsel in het ziekteproces betrokken wordt; onverklaard blijft de reden waarom het vrijwel nooit gelukt het virus daaruit te kweken.

Over de later optredende, post-infectieuze encephalitis zal bij de complicaties gesproken worden.

5. Complicaties

De complicaties zijn uiterst belangrijk omdat zij de dood of blijvend letsel kunnen veroorzaken. Sterfte aan ongecompliceerde mazelen is, althans in West-Europa, uiterst zeldzaam, tenzij bij reeds uit anderen hoofde verzwakte individuen.

Het lijkt dienstig, de complicaties door secundaire infectie en de post-infectieuze encephalitis afzonderlijk te behandelen.

5.1. Complicaties door secundaire infectie

De door het mazelenvirus aangetaste slijmvliezen vormen een goede porte d'entrée voor secundaire bacteriële infectie; het ontstaan daarvan wordt sterk bevorderd door primitieve sociale omstandigheden en/of door verzwakking van de weerstand van het individu door bijkomende oorzaken. Deze factoren gaan in ontwikkelingsgebieden niet zelden samen.

De meest voorkomende manifestaties van secundaire infectie zijn bronchopneumonie en otitis media. De indringers zijn meestal β -haemolytische streptococci, pneumococci of H.influenzae. De antibiotica hebben bijgedragen aan de verbetering van de prognose van deze aandoeningen, maar ze vormen toch ook nu nog een vrij zware belasting.

Frequentiecijfers betreffende deze complicaties worden genoemd in hoofdstuk 7 (epidemiologie).

5.2. De post-infectieuze encephalitis

Gelijk op blz. 8 is medegedeeld kunnen tijdens het klinische beloop van mazelen vaak electro-encephalografische afwijkingen worden waargenomen; het meest constant tijdens het prodromale stadium (Gibbs c.s. (20); Pampiglione (50)). Deze plegen echter weer spoedig (in de regel binnen 10 dagen) te verdwijnen. Dit komt trouwens ook bij andere virusziekten voor (bof, waterpokken, rode hond) maar bij mazelen het meest frequent (Gibbs c.s. (20)).

In enkele gevallen blijven deze afwijkingen bestaan en dan is er een vrij grote kans op restverschijnselen (b.v. achterlijkheid, epileptiforme aanvallen, gedragsanomalieën, hoofdpijnen).

Gibbs c.s. (21) drukken zich aldus uit ¹⁾:

"Wanneer het electro-encephalogram abnormaal is in de post-acute fase, varieert de prognose met het type en de graad van de afwijkingen en is zij ervan afhankelijk of bij latere onderzoekingen de afwijkingen verdwijnen, verminderen of persisteren. Er is geen directe relatie tussen het electro-encephalogram en bepaalde specifieke symptomen (of afwezigheid van symptomen); echter doen sommige EEG-bevindingen een vermoeden rijzen dat zekere klinische symptomen aanwezig zullen zijn. Ceteris paribus doet een normaal EEG na afloop van de acute fase verwachten dat de patiënt geen symptomen zal vertonen: minder dan 10% van deze patiënten had restverschijnselen. Anderzijds is er een kans van 91% dat een patiënt restverschijnselen vertoont indien negatieve pieken aanwezig zijn ²⁾. Bij positieve pieken van 14 en 6 per seconde bestaat er een kans dat de patiënt een abnormaal gedrag vertoont; bij 41% van deze patiënten was dit inderdaad het geval tegen slechts 4% van degenen met normaal EEG", etc..

Belangrijk is nog de vraag, welke betekenis men aan convulsies in het acute stadium moet toekennen. Deze vallen volgens Gibbs c.s. (21) in twee categorieën uiteen, nl. die welke uitsluitend als een koortsreactie moeten worden beschouwd en die welke op een encephalitis proces berusten. De eerste zouden uitsluitend wijzen op een "low convulsive threshold to increased bodytemperature" en een goede prognose hebben; de laatste een ernstige prognose. Wij laten Gibbs wederom aan het woord:

"Men kan betrekkelijk gemakkelijk tot een differentiële diagnose komen indien extra informatie verkrijgbaar is. Is de patiënt jonger dan 5 jaar? Heeft hij reeds vroeger convulsies gehad tijdens koortsende ziekten? Kwam bij andere leden van de familie in hun prille jeugd de combinatie van een koortsende ziekte met convulsies voor? Is het EEG normaal in het acute stadium?"

- Indien -

1) Deze conclusies gelden feitelijk voor de gehele groep van encephalitiden op de kinderleeftijd maar zijn ook op de mazelen-encephalitis volkomen toepasselijk.

2) Uit een aan het artikel toegevoegde tabel blijkt dat in 59% van de gevallen met negatieve pieken op het EEG convulsies aanwezig waren.

Indien het antwoord op al deze vragen bevestigend is, kan met vertrouwen de diagnose "koorts-convulsies" gesteld worden en dan is de prognose uitstekend. Indien echter het antwoord op al deze vragen ontkennend is, dan is de diagnose "koorts-convulsies" niet houdbaar en dan is "encephalitis met een convulsie (of convulsies) in de acute fase van de ziekte, de meest redelijke diagnose en moet men met de prognose voorzichtig zijn."

Bij 50% van degenen die tijdens de acute fase convulsies hadden, werd het EEG normaal. Waar in de statistieken betreffende de complicaties de convulsies als teleenheid gebruikt worden is het goed, het bovenstaande in gedachten te houden en te beseffen dat daarmee in feite verschijnselen van zeer uiteenlopende prognostische betekenis worden samengevoegd.

6. Ontstaan, duur en mechanisme van de natuurlijke immuniteit

De klassieke observaties van Panum in 1846 op de Faröer-~~eilanden~~ maakten het reeds waarschijnlijk dat er na het doormaken van de natuurlijke ziekte een levenslange immuniteit ontstaat en latere observaties hebben dit bevestigd. Er zijn wel enkele schaarse waarnemingen bekend van mazelen-recidief maar het is de vraag of deze betrouwbaar zijn. Wél zijn enkele betrouwbare waarnemingen gedaan van recidieven nadat men de primaire infectie door middel van gammaglobuline abortief had laten verlopen maar zelfs in die gevallen bleef dit een uitzondering.

Sinds het mogelijk werd het virus te kweken, kwam ook de techniek beschikbaar om serum op de aanwezigheid van antistoffen tegen mazelen te onderzoeken en deze te titreren. Daardoor is ons inzicht in de immuniteit verdiept, hoewel er nog vele vragen open blijven.

Bij de beoordeling van de betekenis van de circulerende antilichamen voor de immuniteit doen zich twee moeilijkheden voor: ten eerste de grote verscheidenheid van antilichamen en ten tweede het feit, dat er geen duidelijke correlatie bestaat tussen de titer van de antilichamen en de immuniteitsgraad.

Wie natuurlijke mazelen doorgemaakt heeft, is voor zijn leven immuun, ongeacht het feit of er al of niet antilichamen in zijn serum aantoonbaar zijn en, indien dit wél het geval is, ongeacht de sterkte van hun titer.

Uit de tot dusver verrichte waarnemingen is het volgende af te leiden (Enders-Ruckle (14); Krugman c.s. (31)): Bij het doormaken van natuurlijke mazelen door kinderen van 8 maanden en ouder (die niet meer over van de moeder meegekregen antilichamen beschikken) beginnen vanaf de eerste dag van het optreden van het exantheem antilichamen van verschillend karakter in het serum te verschijnen; het eerst en duidelijkst de haemagglutinatie-remmende (HI-antilichamen); daarna de neutraliserende (N) en tenslotte de complementbindende (CF).

In de daarop volgende 3 tot 25 dagen bereiken ze een maximale hoogte; daarna daalt hun titer, doch ze blijven in de meeste gevallen gedurende het gehele leven aantoonbaar. De CF-titers beginnen reeds te dalen in de 4de tot 6de maand na infectie; de HI- en N-titers gaan dalen in de 6de tot 12de maand.

Wanneer men het gemiddelde uit vele gevallen neemt, bestaat er een duidelijke correlatie in het beloop van de titers van deze drie soorten van antilichamen door de jaren heen ¹⁾, met dien verstande dat die van de HI-antilichamen steeds het hoogste ligt en die van de CF-antilichamen het laagste; die van de N-antilichamen ligt daartussen in. In sera met HI-titers van 1 : 128 en hoger waren steeds ook N- en CF-antilichamen aantoonbaar; bij lagere HI-titers lang niet altijd. De gevoeligheid van de HI-bepalingen kan nog belangrijk verhoogd worden door gebruikmaking van de door Norrby (46) aangegeven techniek. Het bovenstaande geldt voor de gemiddelden; individueel vertonen de antilichaamtiters een grote spreiding en bij 1 tot 4% van de tegen mazelen immune personen waren er zelfs in het geheel geen antilichamen aantoonbaar. Merkwaardig is ook dat een hernieuwde expositie aan mazelen van personen met door natuurlijke besmetting verkregen immuniteit slechts bij uitzondering als een "booster" werkt; regel is dat de HI-titers op hetzelfde lagere of hogere niveau blijven dat ze vóór de expositie hadden (Enders-Ruckle (14)). Dit in tegenstelling met kinderen die met een levend vaccin of met een geïnactiveerd vaccin behandeld waren en daarna aan contact met mazelen werden blootgesteld. In deze gevallen werd geconstateerd dat dit wél als een "booster" voor de antilichaamproduktie werkte (Brody c.s. (8) en Krugman c.s. (31) wat betreft levend vaccin en Feldman (18) wat betreft geïnactiveerd vaccin). Ook na gecombineerde vaccinatie waarbij achtereenvolgens geïnactiveerd en geattenuëerd vaccin werd toegediend, werd een "booster"-effect op de antigeen-titer van contact met natuurlijke mazelen geconstateerd. Merkwaardigerwijze liep deze titer vervolgens sneller terug dan bij degenen die alleen geattenuëerd vaccin (+ gammaglobuline) hadden gekregen en daarna aan mazelen-contact waren blootgesteld (Brody c.s. (8)); zie ook blz. 44). Verder is het tot nog toe niet gelukt virus aan te tonen in lichaamsvochten van personen met natuurlijk verkregen immuniteit na intensief contact met een nieuwe infectiebron (Enders-Ruckle (14)).

- Het -

1) Bepalingen werden gedaan in sera van personen van 1 tot meer dan 70 jaar.

Het maakt de indruk of bij de immuniteit na natuurlijke infectie cellulaire afweermechanismen een belangrijke rol spelen; in ieder geval schijnt de titersterkte van de circulerende antilichamen hierbij niet van essentieel belang te zijn. Norrby (47) heeft er nog onlangs zeer terecht op gewezen dat onze kennis betreffende de kwalitatieve en kwantitatieve immuniteit na natuurlijke mazelen en na vaccinatie nog vele hiaten vertoont.

Een enkel woord nog over de van de moeder meegekregen antilichamen in de eerste levensmaanden. Deze vertonen kort na de geboorte de hoogste titers in onderling ongeveer dezelfde verhouding als bij de moeder en nemen daarna af. De CF-antilichamen verdwijnen weer het eerst; deze zijn na 3 maanden zelden meer aantoonbaar en na 6 maanden geheel afwezig; ook de N-antilichamen zijn in de regel na 6 maanden niet meer te vinden (Enders-Ruckle (14)).

Schluederberg en Karelitz (52, 53) maken, gelijk gezegd, een onderscheid tussen 19 S- en 7 S- (HI)-antilichamen. De eerste zouden geen betekenis voor de immuniteit hebben maar uitsluitend beschouwd moeten worden als getuige van een recente primaire natuurlijke infectie (of recente vaccinatie met levend vaccin). Zowel de 7 S als de 19 S-antilichamen bereiken een top \pm 3 weken na een vaccinatie met levend vaccin, de 19 S- beginnen echter daarna veel sneller te dalen, om spoedig het nulpunt te bereiken, terwijl de 7 S- aantoonbaar blijven. Men heeft hieruit bepaalde consequenties getrokken voor de bij vaccinatie te volgen procedure, waarover later (zie blz. 43).

Uit het bovenstaande blijkt inderdaad dat onze kennis betreffende het mechanisme van de immuniteit na natuurlijke mazelen nog vrij grote hiaten vertoont, wat het beoordelen van het effect van vaccinatie niet gemakkelijker maakt. Men is daarbij in feite nog aangewezen op de empirie.

7. Korte beschrijving van de epidemiologie der mazelen

Hierbij moet onderscheid worden gemaakt tussen de epidemiologie in West-Europa (en in vergelijkbare landen als de Ver. Staten en Canada), die in ontwikkelingslanden en die in geïsoleerde gebieden. In vele landen, verspreid over alle werelddelen worden cijfers verzameld betreffende de mazelen-morbiditeit. Ze worden gepubliceerd door de W.H.O.; het laatste overzicht betreft het jaar 1962(58). Enige twijfel aan de betrouwbaarheid van deze cijfers is wel gerechtvaardigd; dit geldt zowel voor ontwikkelingsgebieden als voor sommige West-europese landen. Hier te lande bestaat geen verplichte aangiften voor mazelen, zodat Nederlandse morbiditeitscijfers ontbreken.

Cijfers over de mortaliteit zijn eveneens te vinden in de genoemde W.H.O.-publicatie; deze zijn in het algemeen betrouwbaarder, hoewel ook de exactheid van de mortaliteitsstatistieken in vele landen nog wel reden tot twijfel overlaat.

7.1. De epidemiologie in West-Europa

7.1.1. De morbiditeit

Epidemiologische gegevens betreffende de mazelen werden in diverse West-Europese landen reeds gedurende de vorige eeuw verzameld. Deze betroffen uiteraard voornamelijk de mortaliteit, maar in enkele beperkte gebieden, zoals de provincie Sleeswijk-Holstein en de steden Hamburg, Lübeck en Wenen bestond reeds vóór 1900 een aangifteplicht ¹⁾, zodat daar ook morbiditeits- en letaliteitscijfers beschikbaar waren. Een fraai overzicht over de oudere gegevens werd in 1924 samengesteld door Schütz(54).

Op sommige plaatsen tekent zich een duidelijk tweejaars-ritme af; op andere niet; soms ook wijzigt zich het ritme te zelfder plaatse. Zo bestond er b.v. in Hamburg een zeer sterk

- uitgesproken -

1) Deze lokaal begrensde aangifteplicht is in de betrokken gebieden later weer opgeheven; zo bestond zij b.v. in Hamburg van 1892-1917 en in Wenen van 1886-1913.

uitgesproken tweejaarlijks ritme in de jaren 1892-1900; in het tijdvak 1901-1910 werd het minder duidelijk en in de periode 1911-1917 verdween het geheel. Het ritme schijnt alleen op te treden onder bepaalde omstandigheden waarbij enerzijds de bevolkingsdichtheid en anderzijds het meer of minder uitgesproken isolement van het betrokken gebied van invloed zijn. Hoe dit verband echter precies ligt, is niet duidelijk.

Opvallend is de hoge letaliteit, waarbij echter in aanmerking genomen moet worden dat deze vermoedelijk te hoog berekend is door te lage morbiditeitscijfers wegens het onvoldoende nakomen van de aangifteplicht. In Wenen schommelde de letaliteit in de jaren 1887-1904 tussen de 3,8 en 7,9%. Deze steekt wel heel sterk af bij de letaliteit van de orde van grootte van 0,01 à 0,02%, die thans voor Nederland en Engeland geldt. We moeten ons tot ontwikkelingsgebieden wenden om thans nog zo hoge letaliteitscijfers te vinden.

Gaan wij over tot de moderne tijd, dan lijkt het aangewezen, onze aandacht bij voorkeur te richten op de Engelse statistiek, die ongetwijfeld een van de meest betrouwbare is, zowel wat betreft de morbiditeit als de mortaliteit. In Engeland en Wales heerst tot op de huidige dag een duidelijk tweejaarsritme. Wij zien het volgende patroon(10 en 49):

- a) De morbiditeitscurve vertoont een merkwaardig regelmatig patroon: een top in de oneven jaren en een dal in de even jaren.
- b) Er bestaat een seizoenswisseling, die in de top-jaren zeer uitgesproken is, en in de dal-jaren niet of nauwelijks aantoonbaar.

In de regel begint omstreeks november van het jaar, voorafgaande aan het top-jaar een stijging op te treden, die tussen februari en april d.a.v. haar hoogtepunt bereikt, waarna een daling inzet en de curve omstreeks september/oktober weer op haar lage uitgangsniveau aangekomen is, dat dan in het volgende jaar slechts betrekkelijk geringe schommelingen vertoont.

De Jong(26) meent dat de stijging correleert met het afnemen van de relatieve vochtigheid binnenshuis. Na sprayen van het virus met een aërosolapparaat in ruimten met verschillende relatieve vochtigheid bleef het virus het langst aantoonbaar in droge lucht.

In Nederland worden door de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Rotterdam gegevens verzameld betreffende een aantal besmettelijke ziekten zonder verplichte aangifte, w.o. mazelen. Dit onderzoek geschiedt door middel van een aantal peilstations waaraan een aantal artsen uit Rotterdam meewerkt. Binnen deze kring verliep het aantal aangiften in 1965, 1966 en ged. 1967 aldus:

Tabel I

week	aantal meldingen van mazelen door de peilstations		
	1965	1966	1967
1- 4	11	268	19
5- 8	31	217	25
9-12	27	138	42
13-16	55	108	52
17-20	81	59	58
21-24	130	49	112
25-28	149	23	38
29-32	123	15	26
33-36	66	10	
37-40	89	20	
41-44	189	12	
45-48	185	23	
49-52	296	38	
totaal	1432	980	

Al zijn de getallen klein, zo ligt hierin toch een zekere aanduiding voor een seizoentop in de winter 1965/66.

De overgrote meerderheid van de bevolking maakt de ziekte door tussen het eerste en het tiende jaar; gevallen op oudere leeftijd zijn betrekkelijk zeldzaam. De volgende tabel moge een en ander illustreren:

Mazelen-aangiften in Engeland en Wales

(ontleend aan: Annual epidemiologic and vital statistics W.H.O.)

Tabel II

jaarklasse	1959	1960	1961	1962
0	16508	5760	25158	6148
1- 4	255749	77773	375919	89757
5- 9	246041	70382	331122	79766
10-14	15216	3663	21522	5401
15-24	2621	729	4634	2101
25 en ouder	1815	470	2806	983
onbekend	1506	538	2304	601
Totaal	539447	159315	763465	184757

Het peilstationonderzoek te Rotterdam leverde in 1966 de volgende gegevens op:

Tabel III

Leeftijdsverdeling onder de mazelengevallen te Rotterdam, Absoluut 1966.

4 weken

periode	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-64	65+	Totaal
1	181	79	7	1	-	-	-	-	-	268
2	157	54	3	2	1	-	-	-	-	217
3	101	34	-	1	1	1	-	-	-	138
4	75	33	-	-	-	-	-	-	-	108
5	39	17	2	-	1	-	-	-	-	59
6	33	16	-	-	-	-	-	-	-	49
7	18	5	-	-	-	-	-	-	-	23
8	12	3	-	-	-	-	-	-	-	15
9	9	1	-	-	-	-	-	-	-	10
10	18	2	-	-	-	-	-	-	-	20
11	9	3	-	-	-	-	-	-	-	12
12	18	5	-	-	-	-	-	-	-	23
13	22	15	1	-	-	-	-	-	-	38
Totaal	692	267	13	4	3	1	-	-	-	980
Procent	71%	27%	1,3%	0,4%	0,3%	0,01%				

7.1.2. De frequentie van de complicaties

In Engeland is daarover een onderzoek gedaan door D.L. Miller (38); zijn cijfers betreffen in de eerste 4 maanden van 1963 in 47 "large county boroughs" aangegeven gevallen: in totaal 52.992. Ze berusten op een schriftelijke enquête onder huisartsen en ziekenhuisdirecteuren. Het totale aantal complicaties bedroeg 3532, of 6,67% van het aantal gevallen. Ze waren als volgt verdeeld:

Tabel IV

Soort complicatie	abs.	%	opgenomen in ziekenhuis	% ziekenhuisopname van complicaties
Respiratoir	2022	3,82	355	18
Otitis media	1338	2,52	37	3
Neurologisch	203	0,38	55	27
Overige	117	0,22	87	74
Totaal	3532	6,67	496	14

De neurologische complicaties bestonden uit:

Tabel V

	abs.	%	opgenomen in ziekenhuis	% ziekenhuisopname van complicaties
Convulsies	80	0,15	33	41
Andere motorische stoornissen	13	0,02	0	0
Gedragsafwijkingen	64	0,12	2	3
Encephalitis of gestoord bewustzijn	61	0,12	24	39

Het percentage complicaties was het grootst in het eerste levensjaar (8,4%) en in de leeftijdsklasse van 20 jaar en ouder (8,1%); het laagst in die van 10 t/m 14 jaar (4,3%). Het aantal encephalitisgevallen werd dus berekend op ruim 1^o/oo, een percentage dat niet ver ligt van het gemiddelde van hetgeen gevonden werd bij andere onderzoekingen (0,9^o/oo); H.G. Miller c.s. (39).

Een follow-up ontbreekt, zodat dit onderzoek geen inzicht geeft omtrent de eventuele blijvende schade, toegebracht aan longen, oren, hersenen of andere organen. Evenmin blijkt hieruit in hoeverre prae-existente verzwakkende factoren het ontstaan van complicaties bevorderden.

Wat betreft de frequentie van de complicaties in Nederland kon de commissie, door bemiddeling van de heer Pel, gebruik maken van de gegevens van een recente enquête onder huisartsen, uitgegaan van het Nederlands Huisartsen Genootschap (17). Zij wil gaarne haar dank uitspreken voor de in dezen betoonde medewerking.

Deze gegevens zijn verzameld door 262 huisartsen, verspreid over geheel Nederland, in de periode van 1 oktober 1965 tot 1 mei 1966; er werden 10.702 gevallen van mazelen gemeld. Het totaal aantal gevallen met complicaties bedroeg 2144, of 20% van het totaal d.i. driemaal zoveel als in Engeland.

Een vergelijking van de Nederlandse en Engelse gegevens levert het volgende op¹⁾:

Tabel VI

Soort complicatie	<u>Percentage mazelen-complicaties en ziekenhuisopnamen</u>		% ziekenhuisopnamen van complicaties	
	% van het totaal			
	Nederland	Engeland	Nederland	Engeland
Respiratoir	10,1	3,82	3,0	18
Otitis media	8,6	2,52	2,1	3
Neurologisch (incl. convulsies)	0,52	0,38	43,9	27
Overige	0,21 2,1	0,22	6,1	74
Totaal	20,0 ²⁾	6,67 ²⁾	2,4	14

- Tabel VII -

- 1) De cijfers zijn anders gegroepeerd om vergelijking mogelijk te maken.
- 2) De totale percentages liggen lager dan de som der afzonderlijke omdat in de totalen de combinaties van complicaties niet dubbel geteld zijn.

Tabel VII

De neurologische complicaties bestonden uit:

Soort complicatie	% van het totaal		% ziekenhuisopnamen van complicaties	
	Nederland	Engeland	Nederland	Engeland
Convulsies	0,31	0,15	9,1	41
Gedragsafwijkingen	0,03	0,12	0	3
Encephalitis of gestoord bewustzijn	0,15	0,12	?	39
Andere neurologische stoornissen	0,08 ¹⁾	0,02	25	0
Totaal	0,52	0,38	43,9	27

Er zijn dus aanmerkelijke verschillen met de Engelse cijfers. Deze zijn ook door de opstellers van het Nederlandse rapport opgemerkt, en zij menen de hogere frequentie van de complicaties in Nederland voornamelijk daaraan te moeten toeschrijven dat de gegevens van Miller berusten op een navraag vier weken na de aanmelding, terwijl de Nederlandse gevallen a.h.w. "en flagrant délit" geobserveerd en direct daarna gerapporteerd zijn, waardoor ook de lichtere respiratoire en otitische afwijkingen, die spoedig genezen, blijkbaar mede in de statistiek zijn opgenomen. Hiermee zou kloppen dat de percentages ziekenhuisopnamen (behalve voor de neurologische complicaties) in Engeland veel hoger liggen.

Misschien dat wat betreft de respiratoire aandoeningen ook de andere seizoenindeling (Engeland: januari t/m april; Nederland: oktober t/m april) een rol speelde.

De enige percentages die elkaar weinig ontlopen zijn die betreffende de zekere of waarschijnlijke encephalitis.

Een duidelijk leeftijdsverschil in het totale aantal complicaties kwam uit het Nederlandse materiaal niet naar voren.

Antibiotica en/of sulfa-preparaten werden voorgeschreven in 13,3% der gevallen zonder complicaties en in 67,1% der gevallen mét complicaties.

- Prae-existente -

¹⁾ Daaronder waren 2 gevallen van sereuze meningitis, die beide in een ziekenhuis werden opgenomen; deze complicatie wordt in Engeland in het geheel niet vermeld. De Engelse en Nederlandse cijfers in deze rubriek zijn dus feitelijk niet vergelijkbaar.

Prae-existente aandoeningen waren van grote invloed op het percentage complicaties, echter niet op de sterfte. Er overleed slechts één van de 10.702 geregistreeerde patiënten. Het was een mors subita bij een ogenschijnlijk ongecompliceerd geval van mazelen bij een tevoren gezond kind; sectie werd echter niet toegestaan. De frequentie der complicaties bij reeds bestaande aandoeningen van andere aard blijkt uit het volgende staatje:

Tabel VIII

Complicaties bij patiënten met prae-existente aandoeningen

n- l ti- ten	Prae-existente aandoeningen	algemeen		neurolo- gisch		respira- toir		op gebied van keel, neus en oor		overige	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
33	idiotie-imbecillitas	14	(42)	2	(6)	11	(33)	4	(12)	-----	
13	mongolisme	6	(46)	1	(8)	4	(31)	3	(23)	-----	
24	spastische parese	10	(42)	-----		6	(25)	5	(21)	4	(17)
52	andere neurologische afwijkingen	19	(37)	4	(8)	8	(15)	11	(21)	-----	
5	tuberculose	1	(20)	-----		1	(20)	-----		-----	
245	astma/chronische bronchitis	114	46,5	2	0,8	110	44,9	8	3,3	19	7,8
28	congenitaal hartgebrek	6	(21)	-----		5	(18)	1	(4)	-----	
10	overige	-----		-----		-----		-----		-----	
410	alle prae-existente aandoeningen	170	40,5	9	2,2	145	35,4	32	8,0	23	5,6
10.702	alle patiënten	2.144	20,0	59	0,55	1.085	10,1	1.058	9,9	230	2,1

Het verslag van de enquête van het Nederlands Huisartsen Genootschap bevat verder nog vele andere interessante gegevens, die echter in het kader van dit rapport van minder essentieel belang zijn.

7.1.3. De mortaliteit

Wat betreft de mortaliteit zullen wij ons wederom beperken tot de Engelse en Nederlandse cijfers (eveneens ontleend aan: Annual epidemiologic and vital statistics W.H.O.):

Tabel IX

Jaar	Engeland en Wales			Nederland			
	abs.	per 100.000 aangegeven gevallen	per 100.000 inwoners	abs.	per 100.000 inwoners		
1959	98	18,2	0,21	} gem. 0,17	39	0,34	} gem. 0,23
1960	31	19,4	0,06		29	0,25	
1961	152	20,0	0,32		13	0,11	
1962	39	21,1	0,08		26	0,22	

De Engelse cijfers schommelen, gelijk te verwachten viel, op en neer met de morbiditeitscijfers; de letaliteit blijft vrijwel gelijk. De Nederlandse cijfers vertonen een grillig beloop, maar ze zijn zo klein, dat toevalsfactoren hier een grote rol kunnen spelen. Bovendien zijn de cijfers per 100.000 inwoners niet geheel met de Engelse te vergelijken, omdat de bevolkingsopbouw uiteenloopt: in Nederland zijn de jongere leeftijdsklassen percentueel iets sterker vertegenwoordigd.

Over een groter aantal jaren luiden de Nederlandse sterftecijfers als volgt:

Tabel X

Jaar	abs.	per 100.000 inwoners	Jaar	abs.	per 100.000 inwoners
1950	65	0,64	1959	39	0,34
1951	192	1,85	1960	29	0,25
1952	14	0,13	1961	13	0,11
1953	104	0,99	1962	26	0,22
1954	46	0,44	1963	20	0,17
1955	41	0,37	1964	29	0,24
1956	36	0,33	1965	18	0,15
1957	13	0,12	1966	16	0,13
1958	45	0,39			

In ieder geval neemt de mazelensterfte onder de andere sterfteoorzaken in beide landen in de laatste jaren een zeer bescheiden plaats in: \pm 2 per miljoen inwoners per jaar.

In de eerste helft van de vorige decade lag in beide landen het sterftecijfer iets hoger, en uit de cijfers van Engeland en Wales blijkt dat dit destijds, in tegenstelling met thans, aldaar hoofdzakelijk berustte op een hogere letaliteit. Het is denkbaar dat de daling voornamelijk op het credit geschreven moet worden van een doelmatiger antibiotische therapie van respiratoire complicaties.

Verder bleek bij nadere analyse dat een belangrijk deel van de Engelse sterfgevallen voorkwam bij kinderen die reeds uit anderen hoofde verzwakt waren (Babbott c.s. (3)). Deze auteurs onderwierpen de 132 sterfgevallen aan mazelen, geregistreerd in Engeland en Wales van januari t/m juni 1961 (dus gedurende de top van een epidemische golf) aan een nader onderzoek. Het bleek dat slechts 4% van de gevallen aan de mazelen als zodanig toegeschreven werd, en 96% aan complicaties. In 65% der gevallen stond een respiratoir syndroom op de voorgrond en in 23% een neurologisch syndroom (meest encephalitis). Verder bleek dat 66 maal, dus in de helft der gevallen, andere verzwakkende factoren aanwezig waren, w.o. 20 maal mongolisme; 17 maal andere vormen van imbecilliteit of idiotie (al of niet gepaard met epilepsie); 13 maal spasticiteit, cerebrale kinderverlamming of diplegie. De neurologische stoornissen, meestal gepaard met achterlijkheid, namen hier dus een belangrijke plaats in.

Van den Berg (5) maakte een dergelijke berekening bij 66 sterfgevallen in Nederland; hier bleken de cijfers van dezelfde orde van grootte te zijn.

7.2. De epidemiologie in ontwikkelingslanden

Hier liggen de verhoudingen geheel anders dan in Westerse landen. Het ziektebeeld is meestal ernstiger en de mortaliteit veel groter. Morley (44) schat dat in Centraal Amerika de sterfte aan mazelen gemiddeld twintig maal zo hoog is als in Noord-Amerika¹⁾ en in Zuid-Amerika tienmaal zo hoog.

1)

In de Ver. Staten bedroeg de mazelensterfte in 1961 434 gevallen of 0,24 per 100.000 inwoners, dus een cijfer van dezelfde orde van grootte als dat van Engeland en Nederland.

- In -

In West Afrika is de toestand nog ongunstiger; voor een land als Nigeria werd zelfs een sterfte van 5% berekend.

Wat Azië betreft, behoren Japan en Hongkong vermoedelijk tot de weinige gebieden waar de sterftestatistiek althans enige betrouwbaarheid heeft. Japan meldde in 1961 976 sterfgevallen aan mazelen, d.i. 1,04 per 100.000 inwoners. Voor Hongkong bedroegen deze cijfers resp. 435 en 13,7. (Engeland 0,32 en Nederland 0,11).

Het spreekt vanzelf dat in dergelijke landen de behoefte aan een beschermende vaccinatie des te groter is naarmate de ziekte ernstiger verloopt.

7.3. De epidemiologie in geïsoleerde gebieden

Er zijn ook thans nog enkele geïsoleerde gebieden op de wereld, zoals de Faroer in 1846 waren, waar de bevolking, nadat een epidemie heeft uitgewoed, een kleiner of groter aantal jaren vrij blijft van de ziekte; ze worden echter bij het moderne intensieve verkeer steeds zeldzamer.

Een van deze landen is Groenland. Hier werd in 1951 voor het eerst een mazelenepidemie geconstateerd; in 1959 wederom. Deze bleven echter beperkt tot de zuidelijke districten. Van 1959 tot 1962 kwam er geen enkel geval van mazelen voor, totdat er in laatstgenoemd jaar wederom mazelen geïmporteerd werd door een kind dat per vliegtuig uit Denemarken was gekomen en nu verspreidde de ziekte zich over bijna geheel Groenland, zelfs naar districten waar zij tevoren nooit waargenomen was; slechts één geïsoleerd district in het noordoosten bleef vrij (Scoresbysund). Quarantainemaatregelen in tot dusver mazelenvrije districten bleven zonder succes. Een en ander wordt daaraan toegeschreven dat het onderlinge verkeer tussen de districten per schip en vliegtuig veel intensiever is dan vroeger. In de laatstgenoemde districten werd vrijwel de gehele bevolking aangetast.

De percentages complicaties van verschillende aard tijdens de epidemie van 1962 waren van dezelfde orde van grootte als de Nederlandse (merkwaardigerwijze ook weer 1 op de 1000 gevallen een encephalitis); de letaliteit was echter belangrijk hoger ($\pm 4,5$ per 1000). Vijf van de tien waargenomen encephalitisgevallen verliepen fataal. De sterfte was het hoogst in de leeftijdsklassen < 1 en > 50 jaar. De mazelenepidemie had tevens een ongunstige invloed op de tuberculosemorbiditeit (Bech (4)).

8. Evaluatie van de ernst en frequentie der complicaties

De vraag kan thans gesteld worden, in hoeverre in Nederland de ernst en frequentie der complicaties hetzij het algemeen gebruik van een mazelenvaccin, hetzij een gebruik op bepaalde indicaties, zou wettigen (vooropgesteld dat men inderdaad zou beschikken over een betrouwbaar vaccin met langdurige werking).

De cijfers van de enquête van het Nederlands Huisartsen Genootschap geven daartoe wel enig houvast, al zeggen ze nog niets over eventuele blijvende schade, omdat een follow-up ontbreekt. Blijvende schade kan voornamelijk verwacht worden:

- a) door trommelvliesperforaties als gevolg van otitis media
- b) als gevolg van bronchopneumonische processen
- c) als gevolg van encephalitis.

ad a) Over de trommelvliesperforaties geeft de enquête enige gegevens. Er werden 917 gevallen van otitis media gemeld (8.6%), waarvan 619 eenzijdig en 298 tweezijdig. 533 gevallen waren binnen de 2 weken genezen (58,1%). In 53 gevallen werd éénzijdig en in 76 gevallen tweezijdig paracentese verricht; totaal in 129 gevallen (14,1%). In 133 gevallen trad éénzijdig een spontane perforatie op in 32 gevallen tweezijdig, totaal in 165 gevallen (18,0%).

Otitis media en andere afwijkingen op KNO gebied bleken frequenter voor te komen bij prae-existente neurologische afwijkingen, doch niet bij prae-existente respiratoire afwijkingen, noch bij aangeboren hartgebreken.

Blijvende schade is voornamelijk te verwachten bij een deel der spontane perforaties; hoe groot dit deel is, weten we niet. Wellicht dat van KNO-zijde cijfers verschaft zouden kunnen worden over de frequentie van blijvende schade na otitis media bij kinderen in het algemeen in de tegenwoordige era der antibiotica; zodanige cijfers zijn de commissie niet bekend¹⁾.

- ad b) -

1) In het meest moderne Nederlandse leerboek der keel-neus- en oorheelkunde (Dekking en Jongkees, Oogheelkunde en keel-neus- en oorheelkunde, Agon-Elsevier, Amsterdam/Brussel 1965) worden de otitis media en haar complicaties wel uitvoerig behandeld, maar worden geen statistische gegevens vermeld.

ad b) Nog minder houvast hebben wij bij het evalueren der blijvende schade na respiratoire complicaties. In 1037 gevallen (9,7%) werd de diagnose bronchopneumonie, bronchiolitis gesteld.

In de regel was het beloop daarvan blijkbaar licht; bij 447 (43,1%), was deze complicatie zelfs binnen 2 weken genezen en slechts 3% werd in een ziekenhuis opgenomen. Respiratoire complicaties waren uiteraard het meest frequent bij praexistente respiratoire aandoeningen en daarbij is ongetwijfeld ook de meeste kans op een ernstig beloop. Echter bleek ook bij vooraf bestaande neurologische aandoeningen het aantal respiratoire complicaties significant verhoogd.

Blijvende schade is wederom niet te schatten maar vermoedelijk nog geringer dan bij aandoeningen op KNO-gebied. De antibiotica hebben de prognose van de respiratoire complicaties zeer belangrijk verbeterd.

ad c) De encephalitis, met haar frequentie van 1 op 1000 gevallen, blijft de meest ernstige complicatie en het zou een goed ding zijn, wanneer men deze door vaccinatie zou kunnen vermijden.

Wat betreft de kans op blijvende schade na het doormaken van een encephalitis hebben wij althans enig houvast aan de cijfers van Gibbs c.s. (21). Deze auteurs verrichtten na-onderzoek bij 79 kinderen met mazelen, die in het acute stadium encephalitische verschijnselen hadden vertoond. Men kan hun cijfers als volgt rangschikken:

Tabel XI

follow-up EEG		te verwachten klinische residuen
normaal:	51 (65%)	8% = 4
abnormaal:		
positieve pieken:	7 (9%)	53% = 4
negatieve pieken:	17 (21%)	91% = 15
verlangzaming zonder pieken:	4 (5%)	100% = 4
<hr/>		
Totaal	79 (100%)	27 (= 34% van 79)

Men beseffe wél, dat het niet verantwoord is, uit deze beperkte cijfers algemeen geldige conclusies te trekken, maar andere gegevens betreffende de blijvende schade zijn niet beschikbaar. Voorlopig kunnen we ons althans enigszins behelpen met de hypothese dat er in ongeveer een derde van de gevallen van encephalitis de mogelijkheid van blijvende schade bestaat; d.i. dus bij ± 1 op de 3000 mazelengevallen.

Tenslotte wil de commissie gaarne nogmaals gebruik maken van de permissie om uit het verslag der enquête van het Nederlandse Huisartsen Genootschap te citeren, en wel voor het vermelden van de conclusie waarmee dit verslag besluit. Deze luidt als volgt:

"Als de resultaten van dit onderzoek inderdaad algemeen geldend zijn voor het verloop van mazelen in Nederland, dan kunnen we daaruit een schatting maken voor geheel Nederland. Uitgaande van een jaarlijks geboortecijfer van ± 250.000 kunnen we aannemen dat in Nederland gemiddeld ook ± 250.000 kinderen per jaar mazelen krijgen. Dit zou betekenen, dat ± 25 kinderen per jaar aan mazelen sterven¹⁾).

Berekening van de jaarlijkse complicatie-frequentie zal het dichtst de waarheid benaderen, indien we hierbij uitgaan van de laagst gevonden complicatiefrequentie, nl. 16,1% in steden met meer dan 100.000 inwoners. Daar niet aan te nemen is, dat hier de huisarts inderdaad ook alle ongecompliceerde mazelengevallen zal zien, zijn ook deze cijfers als maxima te beschouwen. Omgerekend op deze 16,1% betekent dit, dat jaarlijks gemiddeld 40.250 kinderen een of andere mazelencomplicatie zullen krijgen. Hiervan is ongeveer de helft weinig ernstig, maar geeft bij de andere helft aanleiding tot een verlengde ziekte duur, die bij ± 2455 kinderen langer dan vier weken zal zijn. Een ziekte duur van twee tot vier weken mag verwacht worden bij ongeveer 41.730 kinderen. Voorts kan voor-

- speld -

1) De heer Van den Berg merkte hierbij op dat de populatie "at risk" voor mazeleninfectie lager geschat moet worden, en dat 210.000 hiervoor een betere benadering is. In feite bedroeg het gemiddeld aantal aangegeven sterfgevallen in de jaren 1962 t/m 1966: 22 (zie tabel X).

speld worden dat \pm 450 (1:555) een neurologische complicatie zullen krijgen, waarvan bij \pm 115 kinderen (1:2,174) een zo ernstige encephalitis zal optreden, dat opname in een ziekenhuis noodzakelijk is. Het optreden van convulsies tengevolge van mazelen mag men jaarlijks verwachten bij \pm 675 kinderen (1:370). Mazelen met complicaties van de luchtwegen kan men verwachten bij \pm 20.325 kinderen (1:12,3) met complicaties op KNO-gebied bij \pm 20.000 kinderen (1:12,5) en overige complicaties bij \pm 4250 kinderen (1:59). Dit betekent tevens dat vanwege mazelen jaarlijks \pm 2942 kinderen door een specialist gezien worden, waarvan er \pm 987 opgenomen moeten worden. Het juiste aantal verrichtingen van de huisarts is moeilijk te schatten, maar bij \pm 65.243 kinderen zal een jaarlijks aantal van drie of meer visites nodig zijn. Hiervan zal bij 25.340 kinderen het aantal benodigde visites vijf en meer zijn en bij \pm 2.861 meer dan zes. Hoewel dus in de grote meerderheid van de patiënten met mazelen, dit ongecompliceerd zal verlopen en deze kinderen binnen twee weken weer genezen zijn, is toch het aantal kinderen waarbij dit niet het geval is zeer beduidend. Eventueel opgetreden restverschijnselen zijn met dit onderzoek niet gemeten".

Uit het bovenstaande blijkt dat het risico, voortvloeiende uit het doormaken van mazelen en haar complicaties, hoewel in de huidige omstandigheden in Nederland niet bijzonder groot, toch ook niet geheel te verwaarlozen is.

Zou men dit risico door algemene toepassing van een vaccin met zekerheid kunnen uitschakelen of althans zéér sterk verminderen, dan zou daar alles voor te zeggen zijn.

Uit hetgeen volgt zal echter blijken dat wij zover nog niet zijn. Wij beschikken wel over diverse geïnactiveerde en levende vaccins, maar over de mate en de duur van de daarmee opgewekte immuniteit bestaat nog veel onzekerheid.

Ook zijn wij nog te weinig op de hoogte van de, zij het geringe, risico's van de vaccinatie met verschillende soorten vaccins als zodanig.

Tot welke conclusies dit alles leidt, zal in hoofdstuk 11 blijken.

9. Vaccins tegen mazelen.

Reeds vroeg in de geschiedenis heeft men getracht gevoeligen te beschermen tegen mazelen: van 1748-1759 verrichtte Francis Home in Edinburgh reeds "morbilisaties", waarbij hij met bloed van pas ziek geworden patiënten de huid van gevoeligen scarificeerde om zodoende een licht verlopende infectie te verkrijgen; verder zijn in de 19e eeuw pogingen gedaan om met neusslijm van patiënten kinderen te enten.

Essentiële vooruitgang was uiteraard pas mogelijk toen Enders en Peebles er in slaagden het mazelenvirus in grote hoeveelheid op relatief eenvoudige media te kweken.

In analogie met de ontwikkeling van entstoffen tegen poliomyelitis zijn ook hier twee mogelijkheden: men kan voor de vaccinbereiding of geïnactiveerd virus gebruiken of een verzwakte levende virus-stam. Terloops zij opgemerkt dat ook wordt gezocht naar vaccins tegen mazelen waarbij men uitgaat van de antigeen-verbandschap tussen het mazelenvirus en dat van de ziekte van Carré: men probeert entstoffen op basis van dit laatste virus.

De beide eerstgenoemde vaccins zijn blijkbaar zo succesvol geweest dat de farmaceutische industrie tot massaproductie is overgegaan, voornamelijk in de Ver. Staten. De eerste licenties voor de produktie van geïnactiveerde en verzwakte entstoffen tegen mazelen werden aldaar in het voorjaar van 1963 verleend (7).

Een groot aantal vaccins is inmiddels ontwikkeld en gedeeltelijk in produktie (zie tabel XII).

Tabel XII.

Vaccinsoorten voor actieve bescherming tegen mazelen,
ontwikkeld in de Verenigde Staten van Noord-Amerika en Europa.

1. Levende, geattenueerde vaccins

met de Edmonstonstam

virulentievermindering: na 26 mens.
nier, 28 amnion, 6-24 kippe-ei en
13 kippefibroblasten(KF) passages

geïsoleerd op menselijke nier-
cellen (Enders & Peebles, 1954)

Vaccin v.d.groep A: 6 kippe-ei en
13 KF-passages

Enders en medewerkers (1956-'58)

Vaccin v.d.groep B: 6 kippe-ei+13 KF
passages+6 kippe-
ei+4 KF-passages

Proefcharges (Enders en mede-
werkers)

Rubeovax (vaccin v.groep B+8 KF-pas-
sages bij 35°C)

Merck, Sharp and Dohme-USA,
licentie (Nat.Inst.Health,
maart 1963)

Lyovax (vaccin v.groep B+15 honde-
nier-passages)

Philips-Roxane-USA (licentie
NIH 1965)

Schwarz-vaccin (vaccin v.groep A+
77 passages op KF bij 32°C)

Pitman Moore-USA, licentie
(NIH 1965) Glaxo (Engeland),
Merieux (Frankrijk)

1) Beckenham-20 (vaccin v.groep B+71 KF-
passages bij 33°C)

Welcome (Engeland); proefcharges
1961-1965, licentie 1966

1) Belgrado-vaccin (vaccin v.groep B+
94 KF-passages met eind-
verduunningsmethode)

Milovanovic; proefcharges
1961-1964

Combinatievaccins: Mazelen-Pokken-
Gele koorts (levende entstof)

Proefcharges USA 1963.

2. Geïnactiveerde vaccins

Met formaline geïnactiveerde vaccins,
aan Al-fosfaat geadsorbeerd

a. Vaccin van groep A+apenieren-pass.

Chas. Pfizer, USA, licentie
(NIH), maart 1963

b. geattenueerde Edmonstonstam met
KF-passages

Ely Lilly Co, USA, proef-
charges, 1961-1965

- Vaccins -

1) verdere verzwakking van de entreactie nog niet definitief gelukt.

Vaccins op basis van splijtings-
produkten door Tween 80-aether.

a. gezuiverd haemaggl. (oppervl.
antigeen)

Norrby, Zweden, 1962-'64
Gard en Norrby, proefcharges in
1963-1965

lijn v.d. virulente Edmonston-
stam+passage in prim. honden-
niercellen

b. haemaggl. (oppervl. en viruskern-
gedeelten-antigeen v.d. mazelen-
stam 1677 Marburg)
(passage in prim. apeniercellen)
Vaccin met $Al(OH)_3$ adjuvans

geïsoleerd op menselijke nieren
Enders-Ruckle, 1960
Behring-Werke

c. Entstof-virus uit prim. apenier-
cultures

Proefcharges 1963-1966, getest
vlg. voorschriften NIH(USA)

Combinatievaccins (Geïnactiveerde
mazelen-polio, mazelen-DKT,
mazelen-DKTP)

Proefcharges van fabrieken in de
USA en de Behring-Werke

(Deze tabel werd ontleend aan H. Spiess en G. Enders-Ruckle in
H. Spiess "Schutzimpfungen", Springer Verlag, Stuttgart, 1966).

9.1. GEINACTIVEERDE VACCINS.

9.1.1. Algemeen.

Voor de bereiding van de geïnactiveerde vaccins tegen mazelen gaat men algemeen uit van de geattenuerde Edmonstonstam. Dit zaai-virus wordt dan meestal in cultures van apenieren, hondenieren of kippefibroblasten voortgekweekt: in principe dient derhalve rekening te worden gehouden met - behalve de gebruikelijke bacteriële verontreinigers en mycoplasmata - o.a. het herpesvirus simiae, het SV-40 virus en het LCM-virus bij gebruik van apenieren; leucose virus, het Roussarkoomvirus en het virus van de kippepokken bij kippefibroblasten en het virus van de ziekte van Carré ("hondeziekte") en dat van hondehepatitis bij hondenieren. Geen van deze virussen mag dan ook in het vaccin aanwezig zijn. De gewonnen virushoeveelheid wordt vervolgens met formaline 1 op 4000 gedurende 6 dagen bij $37^{\circ}C$ en één dag bij 5° geïnactiveerd. Met niet-geadsorbeerde vaccins behaalde men slechte resultaten; een zeer belangrijk onderdeel van de vaccinproductie is dan ook de concentratie (door praecipitatie) en zuivering en de daarop volgende adsorptie aan aluminiumhydroxyde; dit verhoogt

het antigeen-gehalte van de preparaten. De werkzaamheid van de vaccins wordt voor een belangrijk deel bepaald door de mate waarin deze concentratie gelukt. Niet bij alle preparaten schijnt dit vraagstuk op afdoende wijze te zijn opgelost.

Een andere weg die men kan inslaan om te trachten de hoeveelheid antigeen te vergroten, is o.a. het benutten van mazelenstammen die een hogere opbrengst in de weefselweek opleveren, zoals de stam 1677 (Enders-Ruckle).

Ook kan men gebruik maken van produkten van het mazelen-virus die vrijkomen bij een behandeling ervan met Tween 80 en aether. Sven Gard berichtte over experimenten op beperkte schaal met een vaccin op basis van het gezuiverde oppervlakte-antigeen (haemagglutinine). Van voordeel zou hierbij kunnen zijn dat men geen RNA-antigeen en lipoiden (van de kapsel) toedient die mogelijk geassocieerd zijn met inductie van chromosomenbeschadiging, resp. mutaties (55). Reeds na twee injecties met dit vaccin bereikte Gard een seroconversie van praktisch 100%. De hoogte van de antistoftiter welke optreedt na toediening van dit vaccin is gelijk aan die welke volgt na een natuurlijke infectie; daarna treedt een daling op die zich stabiliseert op een tamelijk laag, maar duidelijk aantoonbaar niveau dat bovendien sterk reageert op een boosterinjectie. Met dit type vaccin ontstaan zowel haemagglutinatie remmende als - mogelijk identieke - neutraliserende antistoffen (19).

In de praktijk heeft men vaccins van het geïnactiveerde type getest op twee wijzen: in de eerste plaats op de sero-conversie van de geïnten en in de tweede plaats op de bescherming welke - na enting - bestond ten opzichte van natuurlijke expositie. De vaccins welke tot de produktie werden toegelaten, moesten op tenminste 1000 kinderen een seroconversie van 90% bewerkstelligen. Ondanks deze seroconversie moet worden geconstateerd dat het antistoffengehalte - dat na toediening van één of meerdere malen geïnactiveerd vaccin ontstaat - een snelle neiging tot dalen heeft, althans sneller daalt dan men na toediening van geattenuerde vaccins zag: na drie tot zes maanden blijken veelal geen antistoffen serologisch meer aantoonbaar. Ook hier blijkt evenwel - evenzeer als dit bij poliomyelitisvaccinatie volgens Salk het geval is - na toediening van een hernieuwde

antigengift de antistoftiter tot hoge waarden te stijgen. Niet onlogisch is het derhalve aan te nemen dat ook na natuurlijke besmetting van personen die met geïnactiveerd vaccin zijn geënt, op soortgelijke wijze zal worden gereageerd zodat zij ook in de toekomst voor een reïnfectie met het natuurlijke mazelenvirus beschermd zullen zijn.

De bijwerkingen van geïnactiveerde vaccins zijn over het algemeen te verwaarlozen klein. Men kan ook dan een parallel trekken met geïnactiveerde poliomyelitisvaccins: deze behoren immers ook tot de meest veilige vaccins ter wereld. Men onte geen personen met dit type vaccin waarvan het bekend is dat zij - indien althans het virus op kippefibroblasten is gewonnen - overgevoelig zijn voor kippe-eiwit.

9.1.2. Wijze van toepassing van de geïnactiveerde vaccins.

De onschadelijkheidsproeven volgen in grote lijnen die van het poliomyelitisvaccin volgens Salk, terwijl de antigene werking in proefdieren wordt nagegaan.

De geïnactiveerde vaccins worden over het algemeen drie maal diep intra-musculair toegediend. Peck (Lilly Lab.) (51) toonde aan dat bij gebruik van een potent vaccin in 95% een seroconversie optrad. Met een dergelijk vaccin bleek ongeveer 75% der gevaccineerden één jaar na de enting nog aantoonbare hoeveelheden antistoffen te bezitten en na twee jaren nog 50%. Bovendien toonde deze onderzoeker aan dat er inderdaad een toestand van hyperreactiviteit ontstaat waarbij besmetting met natuurlijk mazelenvirus - blijkens controle in drie mazelenseizoenen - gevolgd wordt door een antistofreactie van een hoogte welke overeenkomt met die van een natuurlijke infectie.

Feldman (18) - die met vaccin van Pfizer werkte - gebruikte een geïnactiveerd vaccin dat niet zo potent was als de thans beschikbare. Na drie injecties - waarbij men verschillende schema's volgde - waren de sero-conversies in de orde van 90%. Na twee jaren bleken degenen, die een anamnese hadden waarin een natuurlijke expositie voorkwam, aantoonbare antistoftiters te hebben, terwijl degenen die niet waren blootgesteld, over het algemeen geen

aantoonbare antistoftiters bezaten.

Anamnestic bleek bovendien dat degenen, die aan een expositie waren blootgesteld, in 23% klachtenvrij waren gebleven; 62% maakten een milde of morbilloidachtige ziekte door en 15% kreeg niet-gemitigeerde mazelen. Dit gold voor gevaccineerden die drie injecties met een maand interval hadden ontvangen. Degenen, die 2 injecties kregen met een maand interval en de derde injectie vijf maanden later, reageerden beter: 54% van hen kregen geen ziekteverschijnselen na expositie, 38% een sterk gemodificeerd beeld en 4% normale mazelen.

Gegevens van de WHO over het gebruik van geïnactiveerde mazelen vaccins zijn te vinden in het Technical Report no.263, waarin belangrijke gegevens over geïnactiveerde en geattenuerde vaccins tegen mazelen zijn te vinden.

Kinderen beneden de leeftijd van zes maanden blijken op de enting met geïnactiveerd vaccin niet te reageren of soms met zeer lage antistoftiters. Van oudere personen, die reeds antistoffen tegen mazelen hadden, reageert 60% met een boostereffect. Eén of twee doses geïnactiveerd vaccin geven slechts in 50% een seroconversie; verhoogt men het aantal injecties tot drie - met een maand tussentijd - dan ontstaat bij 90% een conversie. De antistoftiters na 4-6 weken liggen gemiddeld iets lager dan na een natuurlijke infectie of na toedienen van geattenuerd vaccin (Edmonston B). De hoeveelheid antistoffen vermindert en na een periode van 6-12 maanden zijn zij meestal niet meer aantoonbaar; wel blijkt er hyperreactiviteit te zijn ontstaan.

Het beschermende effect van dit type vaccins tegen alle soorten mazelen was 80-88%, tegen typische mazelen 92-95%. Na 12-18 maanden bleek evenwel de beschermende werking van het vaccin te zijn gedaald tot 65% voor alle gevallen en tot 75% voor typische gevallen van de ziekte.

Na contact met natuurlijke mazelen volgt veelal een al of niet klinische infectie gepaard gaande met een boostereffect op de antistoftiters.

Met de tot dusverre gebruikte geïnactiveerde vaccins kon derhalve geen volledige bescherming gedurende het gehele leven

verkregen worden. Mogelijkerwijs kan door verdergaande antigeenconcentratie en/of zuivering een beter resultaat worden verkregen waarbij antistoftiters ontstaan die niet verschillen in hoogte en duur van de antistoffen na natuurlijke mazelen of na enting met een geattenuëerd vaccin.

9.2. GEATTENUËERDE VACCINS

9.2.1. Edmonston-vaccin.

Een belangrijk gedeelte van de geattenuëerde vaccins is afgeleid van de Edmonstonstam van het mazelenvirus. Deze stam werd in februari 1954 geïsoleerd uit bloed van patiënt Edmonston op de eerste dag van zijn exantheem. De attenuering vond vervolgens plaats door de stam 24 maal te passeren via primaire menselijke niercultures, 28 maal in primair menselijke amnioncellen en bovendien nog een aantal malen in de amnionholte van het bebroede kippe-ei en in cultures van kippe-embryocellen. De daarna ontstane stam - welke afhankelijk van het aantal passages in kippe-embryonen en kippe-weefsel-cultures Edmonston-A of -B werd genoemd - bleek bij Cynomolgusapen na intracerebrale toediening geen viraemie meer te veroorzaken. Ook het neussceet van de op deze wijze besmette dieren bleek niet infectieus, terwijl evenmin een exantheem optrad. Wel kon leucopenie worden aangetoond. Deze dieren bleken relatief immuun te zijn tegen reïnfectie met natuurlijk mazelenvirus: zij kregen geen viraemie maar scheidten het "wilde" virus wel uit in de neuskeelholte. Ook bij de mens ontstaat na subcutane toediening géén of nauwelijks een viraemie en de gevaccineerde is niet infectieus voor zijn omgeving.

Een overzicht van de belangrijkste in het laboratorium aantoonbare verschillen tussen virulent mazelenvirus en de geattenuëerde Edmonstonstam wordt in onderstaande tabel gegeven (deze tabel werd eveneens ontleend aan H.Spiess en G.Enders-Ruckle in "Schutzimpfungen" van H.Spiess, Stuttgart, 1966).

Tabel XIII.

<u>Eigenschappen</u>	<u>Virulent</u>	<u>Geattenuerd</u>
1. In cultures van: kippefibroblasten	kweekbaar: neen	ja ¹⁾
	mate van vermeerdering:	±
	plaquevorming:	klein
	interferonproductie:	ja
continue cellijnen van Primaten (bv. HELA)	kweekbaar: ja	ja
	mate van vermeerdering: + +	+
	plaquevorming: groot	klein
	interferonproductie: (±)	+
primaire Primaten- cellen	kweekbaar: ja	ja
	mate van vermeerdering: +	±
	plaquevorming: groot	klein
	interferonproductie ±	+
2. In proefdieren (antistof vrije Cynomolgus en Rhesusapen)	intranasaal: +	0
	subc/intramus.: +	+
	intracerebr.: +	+
	laesies CZS: +	±
	uitbreiding: +	0
	EEG normaal	normaal
	aantoonbaarh.v.virus in bloed: +	0
	keelslijm: +	0
	liquo CS: +	0
	Verschijselen: (±)	0
	besmettelijkheid: +	0
	vorming antistof: +	+

- Afhankelijk -

1) Dit kenmerk kan als het belangrijkste van de attenuering worden beschouwd.

Afhankelijk van de producent staan de commerciële vaccins enige - tot 10 - passages van het oorspronkelijke Edmonston-B-virus af. Evenals bij de geïnactiveerde vaccins het geval is, mag het vaccin geen verontreinigende virussen en antibiotica bevatten. Voor de productie mogen alleen die stammen worden gebruikt welke geïsoleerd en gekweekt zijn in primaire Primatenweefsels. Continue cellijnen komen hiervoor - in verband met het feit dat ze maligne getransformeerd zijn - niet in aanmerking. Ook diploïde cellijnen durft men vooralsnog voor dit doel niet te gebruiken. Voor het verder kweken van de entstammen moeten hetzij leucosevrije-kippefibroblasten -cultures, hetzij hondenierviruscultures (die eveneens vrij van verontreinigende virussen moeten zijn) worden gebruikt. Alvorens tot commerciële productie mag worden overgegaan moet de producent charges testen bij de mens: per charge dienen daartoe 10.000 (!) gevoelige personen te worden geënt en de reacties te worden beoordeeld, evenals het seroconversie-percentagc.

In totaal zijn in de USA momenteel 20 miljoen doses geattenuëerd mazelenvaccin verstrekt (43) en blijkens mededeling van de Public Health Service Advisory Commission on Immunization is het een zeer veilig vaccin (42). Het geeft in de praktijk een seroconversie van zeker 95%, met een antistofniveau zoals dat ook na een natuurlijke infectie optreedt en - voorzover thans bekend - ook eenzelfde titerdaling (observatieduur ongeveer 5 jaren).

Na de enting ontstaat in een belangrijk gedeelte der gevallen een licht verlopende, niet besmettelijke ziekte; tussen de 30-40% der gevaccineerden ontwikkelt omstreeks de zesde dag p.v. een koortsreactie van 39,5°C en hoger, welke twee tot vijf dagen duurt en over het algemeen met weinig ernstige algemene verschijnselen gepaard gaat (conjunctivitis, hoesten). Ongeveer 30-60% krijgt een min of meer ernstig exantheem dat pas bij het dalen van de temperatuur begint.

Een overzicht van de belangrijkste kenmerken van de infectie met het natuurlijke mazelenvirus en het geattenuëerde virus (Edmonston-B) bij de mens geeft de onderstaande tabel, welke aan dezelfde bron is ontleend als de tabellen XI en XII.

Tabel XIV

Kenmerken van infectie met natuurlijk en met geattenuueerd
mazelenvirus (Edmonston-B) bij de mens

	<u>Natuurlijk virus</u>	<u>Entvirus</u>
Wijze van infectie:		
nasaal/conjunctiv./tracheaal:	+	0 (\pm)
parenteraal:	+	+
Incubatieperiode:	10-12 dagen	7-8 dagen
Aantoonbaarheid van het virus in:		
bloed	+	0- (\pm)
keelslijm	+	\pm
Koorts:	+	\pm
Catarrhale verschijnselen:	uitgesproken	zwak
Leucopenie:	+	+
Koplikse vlekken	+	0?
Exantheem:	+	\pm
Gevoel van ziek zijn:	uitgesproken	gering
Besmettelijkheid:	groot	ontbreekt
Afwijkend EEG:	51%	0
Duur der verschijnselen:	7-10 dagen	3-5 dagen
Antistofvorming:	+	+
Duur der bescherming:	levenslang	minstens 5 jaar
Complicaties:		
bacteriële	5-15%	zelden
CZS	0,1-0,25%	af en toe koortsconvul- sies

Door de toepassing van normaal gammaglobuline kan aantal en ernst van deze entingscomplicaties worden verminderd tot ongeveer 15% (koorts hoger dan 39,5°C). Bovendien ziet men dan korter durende koorts, minder exanthenemen minder convulsies.

De seroconversie is gelijk aan die welke ontstaat na enting zonder gammaglobuline. Het niveau dat de antistoffen bereiken ligt iets lager dan dat na natuurlijke mazelen. Zij blijven tenminste vijf jaren bestaan en ook de bescherming tegen natuurlijke mazelen bleek gelijk aan die welke na eenzelfde periode bestaat indien enting zonder gammaglobuline plaats vindt.

Met betrekking tot de complicaties constateert het eerder genoemde "Advisory Committee" dat bij gezonde kinderen eigenlijk geen ernstige complicaties zijn waargenomen. Katz (28) merkt evenwel op dat - hoewel op zeer grote schaal vaccin van het type Edmonston-B is gebruikt (hij noemt 5 miljoen doses in 14 maanden) - geen uitgebreide surveillance - zoals na het vrijgeven van het poliomyelitisvaccin - van overheidswege volgde. Men kan derhalve slechts spreken van zéér incidentele waarnemingen van complicaties. Dit maakt een zuivere beoordeling van het vaccin bijzonder moeilijk. Men kan blijkbaar alleen zeggen dat weinig ernstige complicaties bekend zijn geworden. Incidenteel worden evenwel toch berichten over complicaties gemeld. Men neemt over het algemeen aan dat het vaccinvirus geen aanleiding geeft tot encephalitis. De soms optredende convulsies worden toegeschreven aan de bij de enting optredende koorts. Katz (1.c.) vermeldt in zijn overzichtsartikel een convulsiefrequentie van 2,1% voor de Edmonston-B-stam, 0,6% voor Edmonston-B met gammaglobuline, 1% voor de Schwarz-stam, 1,1% voor de Belgradostam en 1% voor de Beckenhamstam. Over het algemeen kan men zeggen dat de reactie op het vaccin sterk varieert met de leeftijd, voedingstoestand en omgevingshygiëne van de geënte personen. Dit geldt zeker ook voor de convulsies. In de USA werden deze weinig waargenomen: 12 koortsconvulsies op meer dan $4\frac{1}{2}$ miljoen vaccinaties: dat is 1 : 375.000. Ook tijdens het onderzoek van de Medical Research Council dat in februari 1966 werd gepubliceerd, bleek dat bij de geënten - maar ook in de controlegroep - convulsies voorkwamen. In de groep die met levend vaccin werd geënt (groot 9.755 personen) kwamen 14 maal convulsies voor (1,9 per 1.000). Bij dit onderzoek werd een vaccin van het Schwarz-type gebruikt (Glaxo). Katz merkt op dat - hoewel niet stelselmatig werd gezocht - toch een aantal complicaties is gemeld, hetzij door de entende artsen, hetzij door een klein team van de Am. Public Health Service, hetzij door de producenten. In de periode dat ongeveer 5 miljoen doses werden toegediend bleken slechts twee ernstige complicaties te zijn waargenomen: één geval van acute myoglobulinurie bij een jongen van $4\frac{1}{2}$ jaar die dit ziektebeeld 5 dagen p.v. ontwikkelde, en een tweede geval bij een drie jaar oud meisje dat 17 dagen na vaccinatie met geattenuëerd vaccin met gammaglobuline een

syndroom ontwikkelde van haemolytische anaemie, nierschorsnecrose en thrombocytopenie. Het is niet mogelijk gebleken deze verwikkelingen aan het mazelenvaccin toe te schrijven maar evenmin bleek het mogelijk dit uit te sluiten. Andere - voornamelijk cerebrale - complicaties bleken bij analyse voor een belangrijk deel aan intercurrente infecties te moeten worden toegeschreven. Echter werd één geval bekend van encephalopathie en één met een myelitisachtig beeld (op IJsland, 1962) bij enting met Edmonston-B-vaccin (met gammaglobuline) van resp. een volwassene van 44 jaar en een meisje van 15 jaar. Beiden herstelden volledig (25).

De frequentie van convulsies na vaccinatie werd in het WHO-rapport nader geanalyseerd (34). Van in totaal 14 goed gecontroleerde onderzoeken welke in 10 verschillende landen plaats vonden, zijn gegevens in onderstaande tabel vermeld. Opgemerkt zij dat het hier voornamelijk kinderen van 0 tot 3 jaren betrof zodat de resultaten waarschijnlijk niet representatief zijn voor andere leeftijdsgroepen.

Tabel XV

Convulsies bij gevaccineerden en bij controles
(14 onderzoeken)

Groep	Aantal personen	Convulsies	
		aantal	%
Edmonston-B-vaccin	1201	25	2,1
Idem + gammaglobuline	2646	17	0,6
Verder verzwakte stammen	490	1	0,2
Controles	1957	3	0,15

Over een aantal andere afwijkingen van het centrale zenuwstelsel is minder duidelijk inzicht te verkrijgen. Een vijftal gevallen van "encephalitis" werd waargenomen op 160.000 vaccinaties: er zijn evenwel geen klinische of andere gegevens bekend van deze gevallen evenmin als trouwens het voorkomen van dergelijke ziektebeelden onder de controles. Eén dodelijk verlopend geval van encephalitis werd bekend dat pathologisch-anatomisch werd onderzocht; men vond geen beeld dat op een mazelenencephalitis geleek.

Tenslotte delen Enders en Katz in 1966 enkele gegevens mee (12) over 15 miljoen doses mazelenvaccin die in de USA in 2 jaar en 8 maanden werden verstrekt (Edmonston-B- en Schwarz-vaccin vormden hiervan de overgrote meerderheid). De beschermende werking blijkt goed te zijn, het aantal ernstige complicaties laag: "ongeveer twee dozijn" waaronder vijf sterfgevallen; het verband met de vaccinatie van deze gevallen is mogelijk, doch niet bewezen. De auteurs merken op dat in dezelfde periode meer dan 1.200 doden en 863 gevallen van encephalitis door mazelen werden geregistreerd - alle in niet geënte kinderen.

Merkwaardigerwijs is het optreden - vooral in de experimenten met het vaccin van Milovanovic in Yougoslavië - van een exsudatieve pharyngitis in een frequentie tot 15% ten opzichte van die in de controles. Bacteriologische analyse van deze gevallen leverde weinig aanknopingspunten op (40).

Opgemerkt zij dat de tuberculineractie na toediening van geattenuëerd mazelenvirus minder sterk c.q. negatief wordt gedurende 2 à 3 weken. In hoeverre dit consequenties kan hebben voor de verbreiding van tuberculose - indien het vaccin massaal wordt toegediend - is onbekend. Invloed op het beloop van een chemo-therapeutische behandeling van tuberculose is niet beschreven.

Onze kennis over de complicaties kan nog niet volledig worden genoemd: af en toe kan men in de literatuur nieuwe mededelingen daarover vinden. Zo beschreven Dorfman en Herwig (11) onlangs een geval waarin een meisje van 11 maanden dat 13 dagen nadat zij met 0,5 ml Edmonston-B-vaccin in de linker bil was geënt een zwelling in de linker lies toonde en een temperatuur van 40°C had. In eerste instantie dacht men aan een bekleemde breuk, maar biopsie van de zwelling bracht een gezwollen lymphklier aan het licht, waarin veelkernige reuscellen aanwezig bleken te zijn.

9.2.2. Verder geattenuëerde en andere vaccins

Omdat de reacties welke optreden na toediening van het Edmonston-B-vaccin - hoewel mitigeerbaar door gammaglobuline - niet te verwaarlozen zijn, heeft men getracht deze stam door verder kweken nog meer te verzwakken. Zo werd een aantal vaccinstammen afgeleid van de

Edmonston-B-stam, nl.: Belgrado (Milovanovic); Beckenham 14-16 en -20; Schwarz en de stam welke door Philips wordt gebruikt. Bovendien is er een aantal vaccinstammen welke niet regelrecht van de Edmonston-stam zijn afgeleid zoals de Japanse Bikenstam en Denkenstam, en de Leningradstam.

De meestbelovende stam is zonder twijfel de Schwarz-stam die dan ook al op grote schaal is beproefd; het is een Edmonston-stam die 77 extra passages in kippe-embryo weefselcultures heeft ondergaan. Deze wordt in de USA sinds februari 1965 tot de produktie toegelaten. De koortsreacties welke volgen op toepassing van deze stam zijn duidelijk minder dan die welke volgen na de toepassing van Edmonston-B mét gammaglobuline. Koorts (hoger dan $39,5^{\circ}\text{C}$) trad slechts op bij 5-15% der geënten, ook de duur van de koorts was korter (2,5 dag); exantheem werd bij 3-15% der geënten gezien en convulsies in 1%. Seroconversie trad op bij 97% der geënten, terwijl ook de hoogte en het verloop van de antistoffen identiek is met hetgeen waargenomen wordt bij de geënten met de Edmonston-stam met gammaglobuline. Uit recent vergelijkend onderzoek in Rusland is nu gebleken dat in het algemeen de antistoftiters lager liggen naarmate de reacties geringer zijn (6). In dit onderzoek werden de Beckenham-20-, Edmonston-B, Belgrado- (Milovanovic), Smorodincev- en de Schwarz-stam vergeleken. Het bleek dat de Schwarz-stam het beste voldeed omdat hierna relatief de hoogste antistoftiters ontstonden met relatief de minste algemene klachten. De Smorodincev-stam (met gammaglobuline), vergeleken met de Edmonston-B-stam, bleek minder reacties te geven, maar ook minder hoge antistoftiters. Bovendien bleken de Milovanovic- en Smorodincev-stammen bij dit laatste onderzoek minder goed te voldoen dan bij voorafgaande experimenten (die ten dele ook onder auspiciën van de WHO plaats vonden). Men schrijft dit toe aan potentieverlies tijdens het transport (voor de Milovanovic-stam) en aan een slechte batch (voor de Smorodincev-stam).

Bij een beperkt aantal vaccins is getracht een niet-parenterale toedieningsweg te kiezen (Philips, Biken). De resultaten van deze methode (intra-nasale verstuiwing, conjunctivale besmetting) blijken in de praktijk niet te voldoen: de seroconversie ligt met deze methoden lager terwijl de klinische reacties niet essentieel minder zijn.

9.3. Combinaties van geïnactiveerd en geattenuerd vaccin

Om te trachten de klinische verschijnselen na toediening van het geattenuerde vaccin te verminderen, heeft men een of twee injecties met het geïnactiveerde vaccin hieraan vooraf laten gaan. Bij de meeste experimenten lag tussen beide vaccinaties een aantal maanden dat varieerde van één tot 24. Uit de tot dusverre bekend geworden gegevens kan men afleiden dat door deze methode de klinische reacties worden teruggedrongen tot een niveau dat men ook vindt bij de "verder geattenuerde" vaccins (Schwarz). Minder dan 10% van de op deze wijze geënten had een temperatuurstijging van hoger dan 39,5°C. Exantheem was weinig frequent.

In het onderzoek van de British Medical Research Council werden twee groepen met elkaar vergeleken: geattenuerd vaccin (Schwarz) en geïnactiveerd (Pfizer) na een maand gevolgd door geattenuerd vaccin. Beide groepen (en een controlegroep) waren ongeveer 10.000 kinderen groot. Klachten kwamen voor in 61% van de kinderen die geattenuerd vaccin alleen, in 54% bij de kinderen die het gecombineerde schema volgden en in 38% bij de controlegroep. De beschermende werking van beide schema's wordt - voor een periode van 6 maanden volgend op de vaccinatie - gesteld op 85%. Dit lijkt een niet erg hoog percentage (56).

Uit een onderzoek in Alaska over het vóórkomen van en de immunisatie tegen mazelen - waarbij ook vele ouderen werden gevaccineerd - bleek dat na natuurlijke mazelen de hoogste antistoftiters gevonden worden, welke ook het langste aanhouden. Na geattenuerd vaccin - tezamen met gammaglobuline - ontstonden lagere titers maar in deze groep waren de titers toch weer hoger dan in de groep die geïnactiveerd vaccin kreeg, gevolgd door geattenuerd. In deze laatste groep ontstond een hoge begintiter die evenwel snel daalde. Maar bovendien bleek - bij expositie van deze groep aan natuurlijke mazelen - een stijging van de antistoftiter kon worden aangetoond zodat moest worden aangenomen dat infectie had plaats gevonden. Ook deze tweede titerstijging daalde mee. De conclusie van de auteurs is dan ook dat de toepassing van het geïnactiveerde vaccin de normale ontwikkeling van de antistoffen ten opzichte van mazelen heeft belemmerd. Een dergelijk verschijnsel werd ook waargenomen bij toepassing van geïnacti-

veerd vaccin gevolgd door intra-nasale toediening van geattenuëerd vaccin (8, 35 en 2). Interessant zou een analyse zijn van deze antistoffen in 19 S- en 7 S- componenten. Norrby, die onlangs nog een overzicht gaf van de vorderingen op het gebied van de geïnactiveerde vaccins (47), merkte in verband met het voorgaande op dat een beter inzicht is vereist in de kwalitatieve en kwantitatieve immuniteit welke volgt na natuurlijke mazelen en na immunisatie met geïnactiveerde vaccins. De invloed op deze laatste van het al of niet aanwezig zijn van adjuvantia van de antigeendosis en van de spatiëring van de verschillende injecties lijkt van groot belang. Tevens dient nader onderzoek plaats te vinden naar de merkwaardige lokale hyperergische reactie en de pneumonie welke kan optreden bij personen die na enting met geïnactiveerd vaccin worden blootgesteld aan een besmetting met natuurlijke mazelen of aan het geattenuëerde vaccinvirus.

9.4. Gecombineerd gebruik van mazelenvaccin en andere antigenen

De combinatie van verschillende vaccins is voor de praktijk van grote betekenis. Immers daardoor is het mogelijk het aantal bezoeken aan de medicus te reduceren, terwijl bovendien de administratie vereenvoudigd kan worden. Men heeft geïnactiveerd poliomyelitis vaccin gecombineerd met (geïnactiveerd) mazelenvaccin. Indien men gebruik maakt van vaccins van voldoende potentie blijkt het mogelijk, (bij een schema van drie injecties, telkenmale gescheiden door 4 weken) een antistoftiter te verkrijgen die niet lager ligt dan wanneer men de vaccins gescheiden geeft. Bij het combineren van geïnactiveerd mazelenvaccin met DKT (eventueel voor Nederlandse omstandigheden met DKTP) wordt men geconfronteerd met het feit dat voor de kinkhoestcomponent de vaccinatie zo spoedig mogelijk dient te beginnen, maar dat dan de mazelencomponent - door de nog aanwezige moederlijke antistoffen niet volledig tot zijn recht komt. Het is nog onvoldoende bekend of kinderen welke op deze wijze zijn geënt, op een herhalingsinjectie na een aantal maanden met een boosterreactie zullen reageren.

Brown (9) beschrijft een experiment waarbij 65 kinderen werden geënt met een gecombineerd mazelen-poliomyelitisvaccin van Pfizer op

de leeftijd van 3 tot 5 maanden. Zij ontvingen een drietal injecties met een interval van 2 maanden. Indien moederlijke antilichamen aanwezig waren, werd de vorming van antilichamen onderdrukt. Gaf men evenwel een boosterinjectie op de leeftijd van 18 maanden dan stegen de antistoffen bij 96% van de geënte kinderen. Toepassing van geattenuëerd vaccin in plaats van geïnactiveerd bleek geen wezenlijk voordeel te bieden.

Karelitz en medewerkers (27) combineerden de geïnactiveerde mazelenvaccinatie bij 3-6 maanden oude zuigelingen met DKTP-vaccin in een ander lichaamsdeel. Hoewel de antistofvorming gering was, bleken toch - bij herenting met geattenuëerd mazelenvaccin op de leeftijd van 9 maanden - de reacties milder te zijn dan bij een controlegroep die niet met geïnactiveerd mazelenvaccin was vóóргеënt. Tot een min of meer vergelijkbaar resultaat kwam o.a. Krugman (30) bij zuigelingen van 1-4 maanden oud. Ook deze kinderen werden op één plaats geënt met geïnactiveerd mazelenvaccin en op een andere plaats met DKTP-vaccin. Hoewel er geen antistoffen aantoonbaar waren ten opzichte van mazelen, bleek ook hier een zekere bescherming te bestaan ten opzichte van de klinische verschijnselen van de dosis geattenuëerde entstof welke een jaar later werd toegediend. De antistoftiters welke daarop ontstonden, waren hoger dan in een groep die geen vóórenting ontving.

Enders-Ruckle c.s. (15) combineerden mazelen-, polio-, tetanus-, difterie- en kinkhoestvaccin tot een vijffactorenvaccin. Zij verkregen hiermede even goede serologische reacties als met de monovaccins (drie injecties met een maand tussentijd). Zij menen dat na een dergelijke basisserie levend mazelenvaccin kan worden gegeven.

Het zou ten zeerste zijn toe te juichen indien het ook voor Nederland - met zijn unieke organisatie van zuigelingen- en kleuterentingen - zou gelukken om tot een vijffactorenvaccin te komen.

Voor West-Europa minder aantrekkelijk, maar voor ontwikkelingslanden waarschijnlijk praktisch noodzakelijk, is de combinatie van geattenuëerd mazelenvaccin met pokkenvaccin en gele koortsvaccin (37), naar het schijnt met goed resultaat.

9.5. Contra-indicaties tegen het gebruik van mazelenvaccins

Zoals reeds opgemerkt, bestaan ten opzichte van de geïnactiveerde mazelenvaccins nauwelijks of geen contra-indicaties. Men ente geen personen waarvan het bekend is dat zij uitgesproken allergisch zijn voor kippe-eiwit of voor hondehaar (indien het een vaccin betreft, vervaardigd op hondeniercellen).

Er behoeft geen angst te bestaan voor allergisering ten opzichte van de bij de vaccinbereiding toegepaste antibiotica of voor een allergische reactie bij vooraf ten opzichte van bijvoorbeeld penicilline gesensibiliseerde kinderen daar de geïnactiveerde vaccins - althans volgens de Amerikaanse voorschriften - geen penicilline mogen bevatten.

Voor de verzwakte mazelenvaccins gelden wél contra-indicaties. Zo beschreef Mitus (41) een geval van een "giant-cell pneumonia" na vaccinatie bij een kind met een acute leucaemie. Bovendien vertoonde dit kind een exantheem dat een maand duurde en een koortsreactie welke drie maanden aanhield. De aanwijzing van de Public Health Service Advisory Committee om patiënten met leucaemieën, maligne lymphomatosen en andere gegeneraliseerde maligniteiten niet met geattenuëerd vaccin te behandelen, lijkt dan ook zeer reëel. Verder beveelt deze commissie aan geen patiënten te enten die worden behandeld met weerstandverminderende geneesmiddelen zoals steroïden, antimetaboliëten of die worden bestraald. Ook dienen geen kinderen te worden geënt die aan een koortsende ziekte lijden. Tenslotte lijkt vaccinatie van zwangeren evenmin aangewezen ofschoon geen mededelingen bekend zijn waaruit blijkt dat complicaties zijn voorgekomen. Evenwel vanuit het algemene principe dat - behoudens absolute noodzaak - geen levende entstoffen aan gravidæ dienen te worden gegeven, kan men deze contra-indicatie zeker onderschrijven.

De invloed van mazelen op tuberculose is bekend. Het zou derhalve mogelijk kunnen zijn dat een dergelijke invloed ook van de geattenuëerde mazelenvaccins uitgaat: de tuberculinereactie wordt tijdelijk zwakker of negatief na toediening daarvan. Kinderen die lijden aan tuberculose en tegen mazelen moeten worden geënt, dienen voor hun tuberculeuze infectie te worden behandeld.

Het "Committee" beveelt evenwel aan niet speciaal - tijdens massa-campagnes - te gaan zoeken naar kinderen met een actieve tuberculose. Zij meent dat het risico van het natuurlijke mazelenvirus groter is dan dat van het vaccinvirus. Overgevoeligheid ten opzichte van kippe- of honde-eiwit geldt ook voor verzwakte vaccins als contra-indicatie.

Binnen 6 weken na gammaglobuline-toediening dient evenmin een toediening van verzwakt mazelenvaccin plaats te vinden, daar dan storingen in het tot stand komen van de immuniteit kunnen worden verwacht.

10. Wenselijkheid van vaccinatie tegen mazelen

In eerste instantie dient onderscheid te worden gemaakt tussen individuele en massa-vaccinatie. De individuele vaccinatie kan in twee categorieën worden verdeeld, nl. een gerichte en niet gerichte. Over de noodzaak van een individuele gerichte vaccinatie zal weinig verschil van mening bestaan. Het is bekend dat voor patiënten lijdende aan bepaalde ziekten, c.q. afwijkingen, mazelen zeer ernstig kan verlopen. Patiënten met congenitale hartafwijkingen, chronische aandoeningen van de luchtwegen, mucoviscidosis, tuberculose, asthma, maligniteiten, oorafwijkingen, cerebrale stoornissen en mongoloïde idiotie blijken uiterst kwetsbaar te zijn voor een infectie met het natuurlijke mazelenvirus. Zou men in Nederland alleen de kinderen van een jaarklasse lijdend aan congenitale misvormingen en aan mongoloïde idiotie inenten dan zou men volgens Van den Berg (5) ongeveer 50% van de jaarlijkse sterfte aan mazelen kunnen voorkómen (ongeveer 11 sterfgevallen). Bij de individuele niet gerichte vaccinatie wordt het geheel aan het inzicht van ouders en behandelende artsen overgelaten het kind al dan niet tegen mazelen te beschermen; van enige Overheidsbegeleiding is dan geen sprake. In dit geval laat de Overheid het in de handel brengen van mazelenvaccins onder bepaalde voorwaarden vrij.

Ten aanzien van de massa-vaccinatie dient men feitelijk per land een beslissing te nemen. Zo zal de noodzaak voor vaccinatie in een ontwikkelingsgebied veel klemmender zijn dan in West-Europa en de Verenigde Staten van Noord-Amerika. In de ontwikkelingslanden is de mazelensterfte zo hoog dat iedere maatregel welke hierin verbetering brengt, zal moeten worden aangegrepen. In de industrielanden zal men minder geneigd zijn de complicaties van de enting te aanvaarden. De vraag doet zich evenwel voor of de complicaties van de natuurlijke mazelen ook in geïndustrialiseerde landen niet reeds een voldoende reden zijn om de zuigeling en kleuter tegen deze ziekte te beschermen. Indien men deze vraag bevestigend beantwoordt, dient men zich te realiseren dat weinig of niets bekend is van het gedrag van het mazelenvirus in een partieel geïmmuni-

seerde zuigelingen- en kleuterbevolking. Met name is het gedrag van het virus niet te voorspellen in een bevolking waarvan een aantal jaarklassen (in het gunstigste geval 90% gevaccineerden met een beschermende werking van 80 à 90%) voor een groot gedeelte immuun kan worden geacht (omstreeks 80%) maar waar het virus zonder twijfel kans krijgt om zich te handhaven. Indien hierdoor een vertraagde immunisering van de groep niet geënten zou plaatsvinden (waardoor de ziekte gemiddeld op een latere leeftijd optreedt), dan moet dit als een nadeel van deze massavaccinatie worden beschouwd; in de huidige Nederlandse omstandigheden worden de vatbaren immers door de ziekte getroffen op een leeftijd waarop de complicaties relatief weinig frequent optreden. Absoluut is de totale hoeveelheid complicaties van mazelen, gezien het feit dat bijv. geen individu aan mazelen ontkomt, bijzonder hoog¹⁾. Bovendien is weinig bekend hoe mazelen bij partieel immune personen verloopt. Is de kans op encephalitis - ook in Nederland zonder twijfel een belangrijke indicatie voor massavaccinatie - bij deze groep gelijk, minder of groter dan bij niet gevaccineerden? In de Ver. Staten is men geneigd te kiezen voor een vaccinatiesysteem waarbij een zo groot mogelijk percentage vatbaren wordt geënt. Het reeds eerder aangehaalde "Committee" van de American Public Health Service constateert in dit verband zonder meer dat "highly effective vaccins are available" en "all susceptible children should be immunized". Enders (12) deelde mede dat via de "Federal Immunization Act" fondsen beschikbaar zijn om mazelenvaccin gratis ter beschikking te stellen aan alle kinderen die nog niet op school gaan. Vele Staten hebben dan ook al organisaties in het leven geroepen om dit inentingsprogram uit te voeren.

- In -

1) Volgens het rapport van het Nederlands Huisartsen Genootschap zou bij ongeveer 1 op de 2.200 kinderen een zo ernstige encephalitis optreden dat opname in een ziekenhuis noodzakelijk is (zie blz. 29). Daarbij dient echter te worden opgemerkt dat de in het N.H.G.-rapport genoemde complicatiefrequenties als maxima moeten worden beschouwd omdat niet alle aperte mazelengevallen door huisartsen gezien worden en er bovendien vermoedelijk infecties zijn die niet tot aperte ziekteverschijnselen aanleiding geven.

In Engeland is men nog niet verder gegaan dan het verrichten van experimenten op grotere schaal. Het vaccin is daar wel in de handel verkrijgbaar maar er is nog geen algemene campagne gestart om alle vatbaren te enten, zoals dit in de USA plaats vindt.

Er moet worden overwogen op welke wijze deze enting in het kader van het algemene inentingsprogramma van een land past. Zo kan men stellen dat in Nederland een unieke organisatie bestaat waardoor het tot dusverre mogelijk is gebleken een zeer hoog percentage van een jaarklasse in te enten tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis, door middel van een combinatie van vaccins tegen deze ziekten. (Het polio-vaccin in deze combinatie is geïnactiveerd). Deze organisatie en de daarmee behaalde resultaten dienen als een groot goed te worden beschouwd. Het zou dan ook van buitengewone betekenis moeten worden geacht indien men erin zou slagen, een vijffactorenvaccin te ontwikkelen waarin een geïnactiveerd mazelencomponent is opgenomen, welks immuniserend vermogen niet zou onderdoen voor dat van een verzwakt (levend) vaccin. Onderzoek in deze richting vindt reeds plaats in het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid.

De vraag doet zich voor of het aanbeveling verdient reeds thans tot massavaccinatie met verzwakt vaccin over te gaan. De leden waren van oordeel dat te weinig informatie ter beschikking staat om van Overheidswege een dergelijke actie te stimuleren. Met name zijn er nog te weinig exacte gegevens beschikbaar over de frequentie der complicaties en de duur der immuniteit¹⁾. Ook is het op dit ogenblik voor Nederland niet goed mogelijk om een keuze te maken tussen de verschillende soorten levend vaccin, die in de handel zijn en de verschillende procedures die bij toepassing daarvan gebruikt worden (bijv. al of niet combinatie met gammaglobuline, al of niet voorafgaande inenting met geïnactiveerd vaccin, etc.).

Bovendien bestaat bij een aantal leden de vrees dat het routineprogramma van de andere inenting in het gedrang zou komen.

- Weinig -

1) Op de conferentie over virus-vaccins die in november 1966 te Washington gehouden is, is door Enders één meer concreet cijfer genoemd, nl. een encephalitis-frequentie na vaccinatie van 1:33.000. Het "post of proptar" kan niet gedifferentieerd worden.

Weinig bezwaar ondervond evenwel de gedachte om in de komende periode (dus totdat de vaccinatie in het officiële rijksprogramma zal kunnen worden opgenomen), het vaccin in Nederland voor individueel gebruik toe te laten om derhalve te komen tot een individuele al dan niet gerichte vaccinatie. Aan de voor dit doel toe te laten geattenueerde en geïnactiveerde mazelenvaccins dienen uiteraard minimumeisen voor wat betreft vervaardiging en werkzaamheid te worden gesteld.

Volledigheidshalve zij gewezen op de noodzaak in sommige gevallen over te gaan tot een beperkte groepsvaccinatie indien mazelen wordt geïmporteerd in kinderziekenhuizen, internaten, vacantiëkolonies e.d. Zodra een eerste geval is geconstateerd kan van een enting met geattenuerd vaccin nog een remmende invloed op de ontwikkeling van een dergelijke lokale explosie worden verwacht.

11. Conclusies en aanbevelingen

11.1. Uit het voorgaande kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- a) Mazelen is een zeer infectieuze ziekte met praktisch 100% morbiditeit. Zij wordt gekenmerkt door een relatief groot aantal complicaties, waarvan een gedeelte - met name de complicaties van de oren en de luchtwegen - goed therapeutisch beïnvloedbaar zijn. De ernstigste complicatie is zonder twijfel de encephalitis, waarvan ook in Nederland de frequentie ongeveer 1:1.000 bedraagt.
- b) Nadat men er in slaagde het mazelenvirus te kweken, is het tevens gelukt het virus dusdanig te atteneren dat het bruikbaar bleek om als vaccin te worden toegepast. Sinds 1963 is geattenuerd vaccin, en sinds 1965 ook het iets later ontwikkelde "verder" geattenuerde vaccin - voor commerciële productie in de Ver. Staten toegelaten. Bovendien slaagde men er in geïnactiveerde vaccins te produceren waarvoor in de Ver. Staten in 1965 toestemming voor productie werd verleend.
- c) Toepassing van de geattenuerde vaccins ging gepaard met niet te verwaarlozen klinische reacties welke door gelijktijdige toediening van normaal gammaglobuline of voorenting met geïnactiveerd -

veerd vaccin konden worden verminderd. Bij de "verder" geattenueerde vaccins (o.a. van Schwarz) blijkt gelijktijdige toediening van gammaglobuline niet noodzakelijk omdat daarbij de klinische reacties tot een acceptabel percentage beperkt blijven.

- d) Bij de toepassing van geïnactiveerde vaccins zijn geen klinische reacties van enig belang gebleken.
- e) Ondanks het feit dat in de Ver. Staten tot november 1966 in totaal reeds 20 miljoen personen zijn geënt met het geattenueerde of "verder" geattenueerde vaccin, zijn er nog te weinig exacte gegevens beschikbaar over de omvang en ernst van de complicaties van deze enting.
- f) De na de enting ontstane immuniteit is - in het gunstigste geval - gedurende acht jaren vervolgd. Men is nog onvoldoende op de hoogte van de mate en de duur van deze immuniteit na toepassing van de verschillende soorten vaccins. Volgens voorlopige gegevens zouden deze niet alleen na het toedienen van "geattenueerde" vaccins maar ook van "verder geattenueerde" vaccins bevredigend zijn. Nadere gegevens moeten echter afgewacht worden.

Na toepassing van geïnactiveerde vaccins blijken afhankelijk van de leeftijd van de geënte en de kwaliteit van de gebruikte vaccins - na ongeveer vijf jaar geen of vrijwel geen antistoffen meer aanwezig te zijn. Dit bepaalt echter nog niet de mate van de resterende immuniteit, omdat deze afhankelijk is van een versneld effect op een volgend antigeen-contact. Ook hierover zijn nog onvoldoende gegevens bekend.

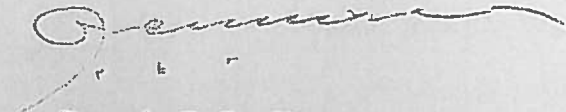
- g) Er zijn nog onvoldoende gegevens over de interactie van geïnactiveerde vaccins en het natuurlijke mazelenvirus, resp. het geattenueerde vaccinvirus. De mogelijkheid van sensibilisatie na toepassing van geïnactiveerd vaccin zou, volgens enkele literatuuropgaven, niet gehéél uit te sluiten zijn.
- h) Het is nog niet mogelijk voor Nederland een advies te geven of en hoe een algemene vaccinatie tegen mazelen moet worden gerealiseerd. Vooralsnog lijkt alleen een vaccinatie voor bedreigde groepen aan te bevelen. Hierbij ware vooral te denken aan personen met congenitale afwijkingen (hart, longen, hersenen).

11,2. Aanbevelingen

Kennis genomen hebbende van de beraadslagingen in de commissie, meen ik als Voorzitter van de Gezondheidsraad, Uwe Excellentie op grond van het bovenstaande de volgende aanbevelingen te mogen doen:

- a) Het is gewenst dat in Nederland de mogelijkheid geschapen wordt tot vaccinatie tegen mazelen.
- b) Er dient naar te worden gestreefd, deze mazelenvaccinatie in te passen in het algemene nationale vaccinatieprogramma.
- c) Ik acht het echter op dit moment onmogelijk, een bepaald type vaccin aan te wijzen als het meest geschikte voor een nationaal programma en beveel een nader onderzoek van vaccins aan, met name van geïnactiveerde. Van de uitslag van dit onderzoek zal de keuze moeten afhangen.
- d) Ik adviseer inmiddels de import of fabricage van mazelenvaccins - hetzij geïnactiveerd, hetzij geattenuëerd - hier te lande vrij te laten, mits deze voldoen aan door de Rijksoverheid vast te stellen eisen. Ik beveel aan deze eisen door een kleine commissie ad hoc van de Gezondheidsraad nader te laten beoordelen.
- e) De toepassing van de onder d) genoemde vaccins worde geheel overgelaten aan de beslissing van de individuele arts; voor de Overheid ligt hier mijns inziens geen taak. Wél stelle zij de eis dat op de bijsluiter de contra-indicaties voor deze vaccinatie met name worden genoemd.

De Voorzitter van de Gezondheidsraad,



Dr. A.J.C. Haex.

L I T E R A T U U R L I J S T

1. Adams, J.M., C. Baird and L. Tilloy (1966). Inclusion bodies in measles encephalitis. J. Amer. med. Ass. 195, 290
2. Alexander, E.R., and I. Emanuel. The effect of Prior inactivated Measles Vaccine on Clinical and Serologic Response to Intranasal Edmonston Virus Passaged Only in Human Kidney and Amnion, read before the Post-Congress Symposium during the 11th International Congress on Pediatrics, Kyoto, Japan, November 1965.
Geciteerd in:
Measles Vaccine Studies (Editorial) (1966).
J. Amer. Med. Ass. 196, 792
3. Babbot, F.L., N.S. Galbraith, J.C. McDonald, A. Shaw and A. J. Zuckerman (1953). Deaths from measles in England and Wales in 1961.
Mth. Bull. Min. Hlth. Lab. Serv. 22, 167
4. Bech, V. (1965). The measles epidemic in Greenland in 1962.
Arch. ges. Virusforsch. 16, 53.
5. Berg, J.W.H. van den (1966). Persoonlijke mededeling
6. Bolotovskiy, V.M., L.A. Nefedova, B.G. Gelikman, A.T. Zargaryants, L.P. Zetilova and K.T. Nastasina (1966).
Comparative studies of measles vaccines in a controlled trial in the USSR.
Bull. Wld. Hlth. Org. 34, 859
7. Bonin, O. (1965). Masernschutzimpfungen. In: A. Herrlich, Handbuch der Schutzimpfungen, Springer, Berlin enz., blz. 511.
8. Brody, J.A., E.R. Alexander and M.L. Hanson (1966) Measles vaccine field trials in Alaska III. Two year follow-up of inactivated vaccine followed by live, attenuated vaccine and of immune globulin with live, attenuated vaccine
J. Amer. Med. Ass. 196, 757
9. Brown, G.C. (1965)
Immunologic response of infants to combined inactivated measles-poliomyelitis vaccin.
Arch. ges. Virusforsch. 16, 353
10. Celers, J. (1965). Problèmes de santé publique posés par la rougeole dans les pays favorisés.
Arch. ges. Virusforsch. 16, 5
11. Dorfman, R.F., and J.C. Herweg (1966). Live, attenuated measles virus vaccine.
Inguinal lymphadenopathy complicating administration
J. Amer. Med. Ass. 198, 320

12. Enders, J.F., en S.L.Katz. Mededeling op de Internationale conferentie over vaccins tegen virus- en rickettsiaziekten van de mens, Washington D.C., 7-11 november 1966
13. Enders, J.F., and T.C.Peebles (1954). Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 86, 277
14. Enders-Ruckle, G. (1965). Methods of determining immunity, duration and character of immunity resulting from measles. Arch.ges.Virusforsch. 16, 182
15. Enders-Ruckle, G., H.Spiess und H.Wolf (1966) Erste Ergebnisse mit einem Fünffachimpfstoff gegen Masern, Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis. Dtsch.med.Wschr. 91, 575
16. Engelhardt, J. (1964). Congenitale a - of hypo - gammaglobuli-naemie
In: Reerink en Van Zeben, Kinder-geneskunde, Agon/Elsevier, Amsterdam/Brussel, blz.427 e.v.
17. Enquête mazelenonderzoek Nederlands Huisartsen Genootschap. Niet gepubliceerd. (Secretaris-rapporteur H.Hoevenaars).
18. Feldman, H.A. (1965)
Immunization with inactivated measles virus-vaccine. Arch.ges.Virusforsch. 16, 329
19. Gard, S., G.Carlstrom, R.Lagercrantz and E.Norrby (1965)
Immunization with inactivated measles virus vaccine Arch.ges.Virusforsch. 16, 315
20. Gibbs, F.A., E.L.Gibbs, Ph.R.Carpenter and H.W.Spies (1959).
Electroencephalographic abnormality in "uncomplicated" childhood diseases.
J.Amer.Med.Ass. 171, 1050
21. Gibbs, F.A., E.L.Gibbs, H.W.Spies and P.R.Carpenter (1964).
Common types of childhood encephalitis.
Arch.Neurol. 10, 1
22. Goldberger, J., and J.F.Anderson (1911). An experimental demonstration of the presence of the virus of measles in the mixed buccal and nasal secretions.
J.Amer.Med.Ass., 57, 476.
23. Gresser, I. (1965). Some aspects of the pathogenesis of measles.
Arch.ges. Virusforsch. 16, 138

24. Gresser, I., and C.Chany (1963). Isolation of measles virus from the washed leucocytic fraction of blood. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 113, 695
25. Gudnadottir, M., and F.L.Black (1965) Measles vaccination in adults with and without complicating conditions Arch. ges.Virusforsch. 16, 521
26. Jong, J.G.de (1965). The survival of virus measles in air, in relation to the epidemiology of measles. Arch.ges.Virusforsch. 16, 97
27. Karelitz, S., A.Schluederberg, P. Kanchanavatee, M.Arai~~x~~ and H.Aes (1965) Killed measles vaccine prior to seven months of age followed by attenuated live virus vaccine at nine months. Arch. ges.Virusforsch. 16, 343
28. Katz, S.L. (1965) Immunization with live attenuated measles virus vaccines: five years experience Arch.ges.Virusforsch. 16, 222
29. Kempe, C.H., and V.H.Fulginiti (1965). The pathogenesis of measles virus infection. Arch. ges. Virusforsch. 16, 103
30. Krugman, S. (1965) Measles immunization: combined vaccinations Arch.ges.Virusforsch. 16, 339
31. Krugman, S., J.P.Giles, H.Friedman and S.Stone (1965). Studies on immunity to measles. J.Pediat. 66, 471
32. Maeyer, E.de, and J.F.Enders(1965). Growth characteristics, interferon production and plaque formation with different lines of Edmonston measles virus. Arch.ges.Virusforsch. 16, 151
33. Mauler, R., and W.Hennessen (1965). Virus induced alterations of chromosomes. Arch. ges.Virusforsch. 16, 175
34. Measles vaccines; report of a WHO scientific group (1963) Genève, W.H.O. Techn.rep.series, 263
35. Measles vaccine studies.(Editorial 1966) J.Amer.Med.Ass. 196, 792
36. Medoff, H.S. A.R.Hunt, F.E.Karpinski, S.Salitsky and J.E.Wheeler (1964) Epidemiologic study of inactivated measles vaccine J.Amer.Med.Ass. 189, 723

37. Meyer, H.M. (1965)
Field experience with combined live measles smallpox. and
yellow fever vaccines
Arch.ges.Virusforsch. 16, 365
38. Miller, D.L. (1964). Frequency of complications of measles, 1963
Brit.Med.J. 2, 75
39. Miller, H.G., J.B.Stanton and J.L.Gibbons (1956).
Quart.J.Med. 25, 427 (Geciteerd naar ²⁴₃₈),
40. Milovanovic, M.V. (1965)
Live measles vaccine trials in Yugoslavia
Arch. ges.Virusforsch. 16, 231
41. Mitus, A., J.F.Enders, G.Edsall and A.Holloway (1965)
Measles in children with malignancy problems and prevention
Arch. ges.Virusforsch. 16, 331
42. Morb. and mort. weekly rep. (1966)
15, 136
43. Morb. and mort. weekly rep. (1966)
15, 425
44. Morley, D. (1965). The public health problem created by
measles in developing countries.
Arch.ges. Virusforsch. 16, 19
45. Nichols, W.W., and A.Levan (1965). Measles associated
chromosome breakage.
Arch.ges. Virusforsch. 16, 168
46. Norrby, E. (1962). Haemagglutination by measles virus. IV.
A simple procedure for production of high potency antigen
for haemagglutination-inhibition (H.I.) tests.
Proc.Soc. Exp. Biol.Med. 111, 814
47. Norrby, E. Mededeling op de Internationale conferentie over
vaccins tegen virus- en rickettsiaziekten van de mens,
Washington, D.C., 7 - 11 november 1966
48. Norrby, E.C.J., P.Magnusson and M.Grönberg (1965).
The nucleic acid of measles virus.
Arch. ges.Virusforsch. 16, 81
49. Notification of infectious diseases.
Mth.Bull. Min.Hlth. Lab. Serv., passim.
50. Pampiglione, G. (1964). Prodromal phase of measles:
Some neuro-physiological studies.
Brit.Med.J. 2, 1296

51. Peck, F.B. (1965)
Immunization against measles with inactivated vaccine
Arch. ges. Virusforsch. 16, 324
52. Schluederberg, A. (1965) Modification of immune response
by previous experience with measles.
Arch. ges. Virusforsch. 16, 347
53. Schluederberg, A. and S.Karelitz (1965). Suppression of
measles 19 S antibody formation as evidence of immunity.
J. Amer. Med. Ass. 191, 1064
54. Schütz, F. (1925). Die Epidemiologie der Masern.
Gustav Fischer, Jena
55. Spiess, H., und G. Enders-Ruckle (1966)
Immunisierung gegen Masern.
In: Schutzimpfungen; hrsg. von H. Spiess
Stuttgart, Thieme, p. 233
56. Vaccination against measles: a study of clinical reactions
and serological responses of young children; a report to the
Medical Research Council by the Measles vaccines Committee
(1965)
Brit. Med. J. I, 817
57. Waterson, A.P. (1965). Measles virus.
Arch. ges. Virusforsch. 16, 57
58. World Health Statistics Annual 1962, Vol. II, Infectious
Diseases; cases, deaths and vaccinations. .
Genève, 1965