



GEZONDHEIDSRaad

ADVIES

inzake

DE ALGEMENE VACCINATIE TEGEN MAZELEN

AAN:

Zijne Excellentie
de Minister van Volksgezondheid
en Milieuhygiëne
Dr. Reijersstraat 12
LEIDSCHENDAM.

1092/65

Rijswijk,

1 - MAART 1973



Rapport betreffende de algemene vaccinatie tegen mazelenInleiding

Bij schrijven van 22 december 1967 (nr. 1092/65) heeft de Voorzitter van de Gezondheidsraad de toenmalige Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid geadviseerd over vaccinatie tegen mazelen. In dit advies werd aanbevolen de fabricage c.q. import van levende mazelenvaccins mogelijk te maken. Door een commissie uit de Gezondheidsraad werden de aan deze levende mazelenvaccins te stellen eisen vastgelegd (rapport nr. 20/68 van 10 oktober 1968). Ten vervolge op dit rapport werden bij beschikking van 27 december 1967 (gepubliceerd in de Nederlandse Staatscourant van 29 december 1967, nr. 253) de eisen vastgelegd, waaraan mazelenvaccinivirus moet voldoen.

Hiermede werd de mogelijkheid geschapen in individuele gevallen levend mazelenvaccin toe te passen. Ten aanzien van een van overheidswege te begeleiden algemene vaccinatie tegen mazelen werd destijds een afwachtende houding aangenomen. In het advies werd wel gepleit voor vaccinatie van bedreigde groepen. Tevens werd geadviseerd ernaar te streven deze vaccinatie in het algemene Rijksentingsprogramma in te passen hoewel het toen niet mogelijk bleek een bepaald vaccin als het meest geschikte voor dit nationale programma aan te wijzen.

In het licht van inmiddels bekend geworden gegevens verzocht de toenmalige Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid op 8 juni 1971 (adviesaanvraag als bijlage toegevoegd) nader advies uit te brengen met betrekking tot de volgende vragen:

1. of het gewenst is thans over te gaan tot massa-mazelenvaccinatie;
2. indien de vorige vraag bevestigend wordt beantwoord welke mazelenvaccins in het nationale vaccinatieprogramma kunnen worden opgenomen.

Tot beantwoording van bovengestelde vragen is een commissie ingesteld die als volgt werd samengesteld:

Prof.Dr. J. van der Veen, voorzitter

Dr. H. Bijkerk

Prof.Dr. R. Gispen

Prof.Dr. F. Dekking

Dr. W. Van Zeben

Dr. J. Huisman, secretaris

De commissie vergaderde tweemaal: op 15 mei 1972 en op 10 augustus 1972.

In het onderstaande worden beide vragen van de Staatssecretaris achtereenvolgens beantwoord.

1. Over de wenselijkheid thans over te gaan tot massavaccinatie tegen mazelen

1.1. Algemeen

Mazelen is een infectieziekte die gekenmerkt wordt door een zo hoge mate van infectiositeit dat van de kinderen in Nederland omstreeks 70% vóór de leeftijd van vijf jaar en ongeveer 98% vóór de leeftijd van 10 jaar de ziekte heeft doorgemaakt. De ziekte kan gepaard gaan met complicaties van de luchtwegen, het oor en het zenuwstelsel. Complicaties ten gevolge van secundaire bacteriële infecties kunnen over het algemeen met goed resultaat worden behandeld. De ernstigste complicatie is ongetwijfeld de post-infectieuze encephalitis. Over het vóórkomen van complicaties bij mazelen in Nederland werd door het Nederlands Huisartsen Genootschap (N.H.G.) een onderzoek ingesteld. In de periode van 1 oktober 1965 tot 1 mei 1966 werden door 247 huisartsen in totaal 10.702 gevallen van mazelen gemeld. Bij 2.144 (20%) van de patiënten werden één of meer complicaties waargenomen, hetgeen ongeveer driemaal zo hoog is als de frequentie in overeenkomstige Engelse onderzoeken. Als verklaring hiervoor wordt aangevoerd dat bij de Engelse onderzoeken pas vier weken na de aanmelding van het ziektegeval navraag naar complicaties werd gedaan, terwijl dit in het Nederlandse onderzoek terstond geschiedde.

Bij het onderzoek van het N.H.G. werden in 8,6% van de gevallen otitis media, in 10,1% complicaties van de luchtwegen en in 0,52% neurologische complicaties gevonden. Deze laatsten werden

verdeeld in convulsies (0,31%), gedragsstoornissen (0,03%), encephalitis en gestoord bewustzijn (0,15%) en overige neurologische afwijkingen (0,08%).

Pre-existente afwijkingen (zoals idiotie, imbecilias, mongolisme, spastische paresen, asthma, chronische bronchitis en congenitale hartafwijkingen) bleken een ongunstig effect te hebben: de hogere frequentie van complicaties bij patiënten met deze afwijkingen was statistisch sterk significant.

In 19,4% van de gevallen was de ziekteduur van mazelen langer dan twee weken, in 1,3% langer dan 4 weken. Bij patiënten met gecompliceerde mazelen was dit resp. 46,7% en 6,1%. Het aantal visites van de huisarts was meer dan twee per patiënt bij 29,1% van alle kinderen en meer dan vier bij 5,1%; bij patiënten met gecompliceerde mazelen was dit resp. 66% en 22%. Bij 1,5% van alle patiënten werd een specialist in consult geroepen; 33,3% van deze kinderen werd daarna in een ziekenhuis opgenomen. Bij patiënten met complicaties waren de vergelijkbare percentages 7,1 en 33,3.

Voor de jaren 1966-1970 zijn verder nog enkele gegevens over de hospitalisatie en verpleegduur van patiënten met mazelen geregistreerd door de Stichting Medische Registratie.

Mazelen in Nederlandse Ziekenhuizen (1966-1970)^x

Jaar	Totaal aantal opgenomen pat. (alle oorzaken)	Mazelen (per miljoen opnamen)							
		Als hoofddiagnose					Als hoofd en neven-diagnose		
		Aantal	Man	Vrouw	Gem. verpl. duur	In ziekenhuis overl.	Aantal	Man	Vrouw
1966	303.813	543	326	217	20	0	905	530	375
1967	375.114	592	280	312	19	3	1013	531	483
1968	498.138	450	225	225	18	6	1038	592	446
1969	614.778	438	237	201	18	3	- ^{xx}	-	-
1970	705.457	464	268	198	19	3	-	-	-

^xVoor zover deelnemend aan deze landelijke registratie. Om tot een landelijke schatting te komen moet men aan de hier verstrekte gegevens nog $\frac{1}{4}$ toevoegen.

^{xx}Niet bekend.

De mortaliteit ten gevolge van mazelen bedraagt ongeveer 1 à 2 per 1.000.000 inwoners.

Bij ongeveer 1:6 patiënten treden complicaties op. De helft hiervan is weinig betekenend. Bij de andere helft geven de complicaties aanleiding tot een verlengde ziekteduur. Ongeveer 1:450 patiënten krijgt een neurologische afwijking; 1:2.200 een zo ernstige encephalitis dat opname in een ziekenhuis noodzakelijk is. Het optreden van convulsies ten gevolge van mazelen kan men bij ongeveer 1:370 patiënten verwachten, complicaties van de luchtwegen bij 1:12 en overige complicaties bij 1:60.

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat het risico ten gevolge van mazelen niet is te verwaarlozen.

1.2. Vaccinatie tegen mazelen

Vaccinatie tegen mazelen van kinderen beoogt een individuele bescherming tegen de ziekte. Het is gebleken dat 98% van de kinderen die boven de leeftijd van 12 maanden zijn gevaccineerd met levend verzwakt mazelenvirus antistoffen kunnen vormen. Dit percentage is bij vaccinatie beneden de leeftijd van één jaar geringer. De antistof-spiegel is na toediening van levend mazelenvaccin lager en daalt sneller dan die na natuurlijke infectie. In verscheidene landen is levend verzwakt mazelenvaccin een effectief middel gebleken ter bescherming tegen mazelen.

Tijdens mazelenepidemieën in Kansas (1970), Texas (1970), Cincinnati (1971) en Oxford (1971) werd een gemiddeld beschermingspercentage van resp. 91,4, 95,9, 83 en 83,7 onder gevaccineerde kinderen gevonden. Dit wijst op de mogelijkheid om de morbiditeit door vaccinatie aanzienlijk te verminderen.

Voor de opvatting dat door middel van vaccinatie tevens eradicatie van het virusreservoir zou kunnen worden verkregen bestaat nog geen voldoende grond. Het is zelfs de vraag of het scheppen van een regionaal vacuum ten aanzien van mazelenvirusinfecties een in elk opzicht gewenste toestand zou zijn. De betekenis van subklinische reïnfecties bij het onderhouden van post-vaccinale immuniteit in een bevolking is nog moeilijk te schatten. De door sommigen gevreesde verschuiving van mazelen-morbiditeit naar hogere leeftijdsklassen als gevolg van vaccinatie van jonge kinderen houdt hiermede verband. Een voortgezette circulatie van het "wilde" virus in een grotendeels gevaccineerde bevolking zou deze verschuiving tegen kunnen gaan.

Het doorstaan van natuurlijke mazelen geeft levenslange immuniteit ook in geïsoleerde streken waar mazelen niet endemisch is en reïnfectie met zekerheid kan worden uitgesloten. De duur van de immuniteit na enting van het vaccinvirus is niet bekend. Het is denkbaar dat deze mede afhankelijk zou zijn van kansen op reïnfectie met wild virus. In dit geval zou regionale eradicatie van het virusreservoir een nadeel kunnen zijn.

Mazelen-antistof na vaccinatie persisteert tenminste jarenlang in populaties waar het virus circuleert. Maar in Nederland - met mogelijk 90 à 95% gevaccineerde kinderen - lijkt een landelijke onderbreking van de circulatie allerminst denkbeeldig. Het is bekend dat vaccinatie-antistof in een mazelenvrij gebied wel een duidelijke titerdaling kan ondergaan. Een eventuele noodzakelijkheid van revaccinatie zou dan het gevolg zijn van de doeltreffendheid van het Nederlandse zuigelingen-vaccinatiesysteem.

1.3. Tijdstip van vaccinatie

Er is in Nederland voor zuigeling, kleuter en schoolkind een uniek systeem van immunisatie tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis opgebouwd: ± 95% van de zuigelingen wordt binnen het kader van de entgemeenschappen tegen deze ziekten geïmmuniseerd. Vaccinatie tegen mazelen zou in het bestaande systeem moeten worden ingepast, om een hoog accepteringspercentage te waarborgen. De immunisatiegraad voor wat betreft DKTP-vaccin mag hierbij niet nadelig worden beïnvloed.

Onder deze omstandigheden zou de vaccinatie tegen mazelen kort voor het bereiken van het eerste levensjaar en wel in de twaalfde levensmaand kunnen plaatsvinden, hetzij op het consultatiebureau voor zuigelingen en kleuters, hetzij bij de huisarts of kinderarts. Tussen de vierde DKTP-inenting en de vaccinatie met levend, verzwakt mazelenvaccin dient tenminste 14 dagen te liggen; tot gelijktijdige toediening kan vooralsnog niet worden geadviseerd.

1.4. Ziekteverschijnselen na vaccinatie tegen mazelen

Bij de ontwikkeling van levende vaccins is ernaar gestreefd om - met behoud van het immuniserend vermogen - virus te verkrijgen dat in virulentie is verzwakt.

De lokale en algemene verschijnselen die na toepassing van levende, verder verzwakte vaccins worden waargenomen zijn beperkt. Koorts (hoger dan 39°C) treedt bij maximaal 5-15% van de geënten op; de duur van de koorts is kort. Exantheem treedt bij 3-15% der geën-

ten op en convulsies bij maximaal 1%. De ziekte door vaccinatie ontstaan is aanzienlijk milder dan die bij natuurlijke mazelen.

1.5. Complicaties na gebruik van levende, verder verzwakte mazelen-vaccins

Post-infectieuze encephalitis is de meest gevreesde complicatie van natuurlijke mazelen; omstreeks één op de duizend patiënten met mazelen reageert op de infectie met post-infectieuze encephalitis. De kans op encephalitis na mazelenvaccinatie wordt in de Verenigde Staten geschat op slechts één geval per miljoen entingen.

In Engeland zijn onder andere omstandigheden 16 gevallen van encephalitis in verband gebracht met het gebruik van een levend mazelenvaccin dat bereid was met een bepaalde verzwakte stam (Beckenham-stam). Een verklaring van deze mogelijke samenhang is niet bekend.

Andere complicaties van belang na mazelenvaccinatie van gezonde kinderen zijn niet beschreven. Hierbij moet worden opgemerkt dat niet - zoals bij de toepassing van levende poliomyelitisvaccins in de Verenigde Staten - stelselmatig naar complicaties is gezocht.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen mazelen en subacute scleroserende panencephalitis (SSPE). De vraag of vaccinatie tegen mazelen de kans op SSPE verhoogt of of verlaagt, is voorlopig niet te beantwoorden onder meer vanwege de zeer lage frequentie van SSPE en de lange incubatietijd.

1.6. Contra-indicaties voor levend, verzwakt mazelenvaccin

Uitsluitend gezonde kinderen komen voor vaccinatie tegen mazelen in aanmerking. Met name dienen geen patiënten lijdende aan leucaemieën, maligne lymphomatosen en andere gegeneraliseerde maligniteiten te worden geïmmuniseerd. Aangeboren immunologische deficiënties en verminderde immunologische weerstand ten gevolge van immunosuppressieve middelen zoals bestraling, antimetaboliëten en steroïden vormen eveneens een contra-indicatie bij vaccinatie tegen mazelen.

Binnen zes weken na toediening van immunoglobuline dient geen toepassing van levend mazelenvaccin plaats te vinden. Na pokkenvaccinatie dient vier weken en na DKTP-inenting twee weken te worden gewacht alvorens tegen mazelen wordt gevaccineerd. Omgekeerd dient na mazelenvaccinatie vier weken te worden gewacht alvorens tegen pokken of met DKTP wordt geënt.

Een allergie ten opzichte van het celsysteem waarin het vac-

cinvirus gekweekt is of ten opzichte van de antibiotica in het vaccin vormt een contra-indicatie tegen vaccinatie. Hetzelfde geldt voor zwangerschap.

1.7. Seroconversie na de vaccinatie

In het algemeen mag een seroconversie na de vaccinatie worden verwacht. Een wisselend maar klein deel van de kinderen die met levende, verzwakte mazelenvaccins zijn geënt, reageert niet met de vorming van antistoffen. Mogelijk is dit het gevolg van een mislukte infectie. Door labiliteit van het virus en bewaren van het vaccin bij te hoge temperatuur kan althans het percentage "mislukkingen" oplopen.

1.8. Revaccinatie tegen mazelen

De commissie meent dat het op dit moment niet mogelijk is een uitspraak te doen over de duur van de immuniteit na vaccinatie. Herinfectie met natuurlijk mazelenvirus bij gevaccineerden met lage antistoftiters blijkt veelal zonder klinische symptomen te verlopen.

Onderzoek bij gevaccineerden naar het vóórkomen van klinische gevallen van mazelen en het beloop van antistoftiters in de loop der jaren zal aanwijzingen kunnen leveren of revaccinatie tegen mazelen noodzakelijk is.

1.9. Registratie van mazelen

Om enig inzicht te krijgen in het mogelijke optreden van mazelenachtige ziektebeelden bij gevaccineerden en om - in het algemeen - het epidemiologische beloop van mazelen na invoering van algemene vaccinatie te kunnen volgen, is het van belang om mazelen op te nemen in de lijst van infectieziekten die - in het kader van de uitvoeringsbepalingen van de besmettelijke ziektenwet (1928) - moeten worden aangegeven.

1.10. Geïnactiveerde mazelenvaccins

Naast vaccins die op basis van levend, verzwakt mazelenvirus worden vervaardigd, zijn ook vaccins van geïnactiveerd mazelenvirus geproduceerd. Proeven in de Verenigde Staten toonden aan dat het immuniserende vermogen van dit type vaccins te beperkt was. Bovendien zijn na revaccinatie met levend, verzwakt mazelenvaccin en na expositie aan natuurlijk mazelenvirus atypische mazelen en overgevoeligheidsverschijnselen van het vertraagde type waargenomen onder kinderen die tevoren met geïnactiveerd vaccin waren geënt. De

verschijnselen bestonden uit hoge koorts, atypische exantheem, oedeem van de extremiteiten, pneumonitis en - soms - vochtuittrekking in de pleuraholte en buikpijn.

Op het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid is een geïnactiveerd vaccin tegen mazelen ontwikkeld waarbij een bereidingswijze is toegepast die, naar men hoopt, deze allergiserende factoren elimineert. Ideaal voor de omstandigheden in Nederland zou een geïnactiveerd mazelenvirus zijn dat als vijfde component in het bestaande DKTP-vaccin kan worden geïncorporeerd. Dit vaccin verkeert thans nog in de experimentele fase. De leden van de commissie hebben kennisgenomen van voorlopige resultaten van een onderzoek naar het immuniserende vermogen van geïnactiveerd mazelenvaccin en van de daarbij gevolgde vaccinatieschema's. Naar de mening van de commissie verdient het aanbeveling het onderzoek met DKTP-M vaccin, gevolgd door toediening van levend, verzwakt mazelenvirus, voort te zetten. Bij gunstig resultaat bestaan belangrijke organisatorische voordelen, daar het levende mazelenvaccin dan - waarschijnlijk in de 11e levensmaand - gelijktijdig met de vierde DKTP-injectie kan worden gegeven, terwijl bij gebruik van levend mazelenvaccin alléén, het vaccin op zijn vroegst 14 dagen na de vierde DKTP-injectie kan worden gegeven. Bovendien zou bescherming tegen mazelen in het 4e levenskwartaal een extra winstpunt kunnen zijn.

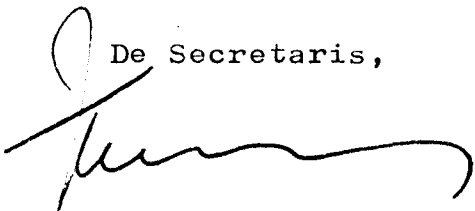
1.11. Conclusie betreffende de wenselijkheid van massavaccinatie

In het licht van hetgeen hierboven genoemd is, adviseert de commissie om thans over te gaan tot massavaccinatie van jonge kinderen tegen mazelen.

2. Over de keuze van toe te passen mazelenvaccins

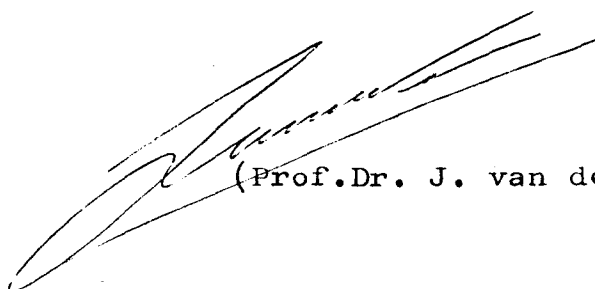
De commissie is van oordeel dat de levende, verder verzwakte mazelenvaccins kunnen worden gebruikt die op grond van de in Nederland van kracht zijnde eisen zijn vervaardigd.

De Secretaris,



(Dr. J. Huisman.)

De Voorzitter,



(Prof. Dr. J. van der Veen.)



M49

MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN EN VOLKSGEZONDHEID
'S-GRAVENHAGE, ZEESTRAAT 73 - TELEFOON: 070-18.32.20 - TELEGRAMADRES SOZA
DIRECTORAAT-GENERAAL VAN DE VOLKSGEZONDHEID

Aan

de Voorzitter van de Gezondheidsraad
Dr. Kuiperstraat 8
's - G R A V E N H A G E

F

11741

GEZONDHEIDSRaad
11 JUNI 1971
552

[Handwritten signature]

Uw kenmerk

Uw brief van

Ons kenmerk nr. 110672
Hoofdafd. G.M.B.

Onderwerp Mazelenvaccinatie

Datum 8 juni 1971

Bijgaand doe ik u in copie toekomen een schrijven van:

- a. de Directeur van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Rotterdam dd. 5 februari 1971;
- b. prof. v.d. Veen te Nijmegen dd. 24 maart 1971.

Mede met het oog op het feit, dat door de Gezondheidsraad bij zijn advies van 22 december 1967, nr. 1092/65, werd gewezen op het belang van de inpassing van de mazelenvaccinatie in het algemene nationale vaccinatieprogramma, zal ik gaarne het nadere advies van de Gezondheidsraad ontvangen met betrekking tot de vragen:

- 1. of het gewenst is thans over te gaan tot massa-mazelenvaccinatie;
- 2. indien de vorige bevestigend wordt beantwoord, welke mazelenvaccins in het nationale vaccinatieprogramma kunnen worden opgenomen.

Uw advies dienaangaande zie ik gaarne zo spoedig mogelijk tegemoet.

DE STAATSSECRETARIS VAN SOCIALE ZAKEN EN VOLKSGEZONDHEID,

[Handwritten signature]