

Rubella-epidemie 2004-2005: surveillance van congenitale gevolgen

Y. van der Veen¹, S. Hahné^{1*}, H. Ruijs², A. Timen², R. van Binnendijk³, T. van Loon⁴, H. de Melker¹

1) Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, CIB, RIVM

2) Bureau LCI, CIB, RIVM

3) LTR, CIB, RIVM

4) UMCU, CIB, RIVM

* e-mail: susan.hahne@rivm.nl

Samenvatting

In 2004-2005 vond er in Nederland een rubella-epidemie plaats. Het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (CIB/RIVM) heeft als taak de aard en omvang van de epidemie en de ziektelast van rubella, congenitale rubellavirusinfectie (CRI) en congenitaal rubellasyndroom (CRS) vast te leggen. De gehanteerde surveillancemethoden en de resultaten worden in dit artikel beschreven en bediscussieerd. Voor zover bekend werden 32 zwangeren geïnfecteerd, met 15 gevallen van CRI als gevolg. Daarvan vertonen 9 kinderen verschijnselen die met CRS geassocieerd kunnen worden. De surveillance van congenitale gevolgen van de rubella-epidemie is moeilijk, maar van groot belang voor behandeling, kennisontwikkeling en screenings- en vaccinatiebeleid.

Tussen september 2004 en september 2005 vond een rubella-epidemie plaats in Nederland. De eerste gevallen werden gemeld in Twente, waarna de epidemie zich verspreidde - via de regio's met een lage vaccinatiegraad - naar het zuidwesten van het land^{1,2} (zie figuur 1).

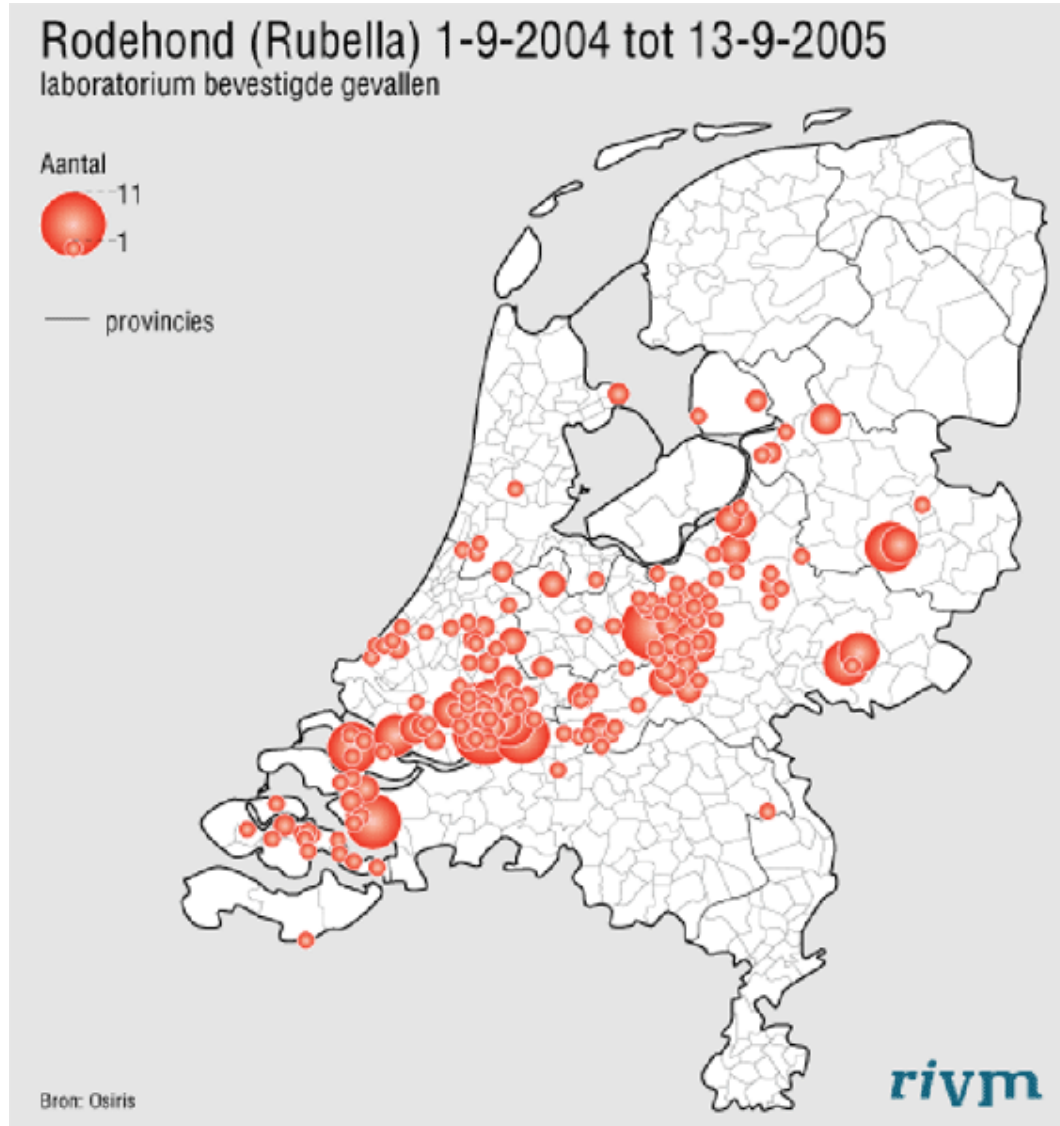
Rubella is een over het algemeen mild verlopende infectieziekte die echter in de zwangerschap kan leiden tot congenitale rubellavirusinfectie (CRI). CRI kan gepaard gaan met congenitale afwijkingen: het congenitaal rubellasyndroom (CRS). De kans op CRS is het hoogst wanneer besmetting vroeg in de zwangerschap optreedt. De ziekteverschijnselen bij CRS kunnen sterk uiteenlopen en van voorbijgaande of blijvende aard zijn. Deze verschijnselen kunnen zich uiten vanaf de geboorte tot op latere leeftijd.

Rubella is een groep C-ziekte, die door het laboratorium gemeld dient te worden indien de diagnose is bevestigd met virologisch onderzoek. Surveillance op basis van gemelde gevallen resulteert in een onderschatting van het werkelijke aantal infecties omdat rubella in de helft van de gevallen asymptomatisch verloopt. Op basis van seroprevalentiegegevens wordt geschat dat in Nederland minder dan 3% van vrouwen in de vruchtbare leeftijd seronegatief is voor rubella. Deze gegevens suggereren verder dat het percentage onbeschermden onder ongevaccineerde vrouwen van vruchtbare leeftijd niet hoger is dan onder gevaccineerde vrouwen, vermoedelijk doordat de ongevaccineerde vrouwen in het verleden aan rubellavirus zijn blootgesteld.³ Vaccinatie tegen rubella met BMR-vaccin is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd.

In het kader van het evalueren van de effecten van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) heeft het CIB/RIVM als taak de aard en omvang van de epidemie en de ziektelast van rubella, CRI en CRS vast te leggen. Inzicht in de verspreiding en ziektelast van de epidemie is van belang voor het vaccinatiebeleid en eventueel toekomstig beleid voor prenatale rubellascreening. Daarnaast kan het vroegtijdig diagnosticeren van CRS-gerelateerde

aandoeningen, zoals doofheid, bijdragen aan een effectievere begeleiding van het kind.

In dit artikel zullen de methoden en voorlopige resultaten van de surveillance van CRI en CRS worden beschreven. Uitgebreidere gegevens zullen in een later stadium gepubliceerd worden.



Figuur 1. Laboratoriumbevestigde gevallen (387) van rubella naar postcode, Nederland, 1-9-2004 tot en met 13-9-2005.

Methoden

Richtlijnontwikkeling

Het sinds lange tijd weer vóórkomen van rubella in de zwangerschap en de beschikbaarheid van nieuwe diagnostische methoden waren aanleiding tot het

opstellen van een aanvullende richtlijn bij het LCI-protocol 'Rubella'.⁴ Het doel van deze richtlijn is het bevorderen van optimale diagnostiek en begeleiding en infectiepreventie bij rubella in de zwangerschap, CRI en CRS. Daarnaast werden een adequate surveillance van CRI en CRS en verdere kennisontwikkeling met betrekking tot de gevolgen van rubella in de zwangerschap beoogd. De richtlijn werd besproken en goedgekeurd in het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding. Bureau LCI verspreidde deze aanvullende richtlijn begin juli 2005 onder GGD's.

Informeren van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Via vakbladen werden beroepsbeoefenaren opgeroepen alert te zijn op mogelijke rubella-infecties bij zwangeren en op congenitaal rubellasyndroom.^{2,5,6} In gebieden met een lage vaccinatiegraad informeerde de GGD huisartsen, verloskundigen, gynaecologen, kinderartsen, consultatiebureaus en microbiologische laboratoria over de aanvullende richtlijn en de daarin geadviseerde klinische en virologische diagnostiek.

Via het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) werden kinderartsen gevraagd om door middel van het NSCK-CRS-formulier melding te doen bij het RIVM van elke patiënt die, op grond van anamnestiche, epidemiologische, klinische of microbiologische informatie, (mogelijk) lijdt aan CRS (met of zonder defecten) en waarbij dit niet werd uitgesloten door serologisch onderzoek.⁷

En tot slot werden door de Federatie van Nederlandse Audiologische Centra de audiologische teams in deze centra alert gemaakt op het mogelijk vóórkomen van gehoorafwijkingen als gevolg van een congenitale rubellavirusinfectie. In februari 2006 werd dit nogmaals in een mailing aan de audiologische centra onder de aandacht gebracht.

Dataverzameling

Basisgegevens over zwangeren en pasgeborenen met een rubellavirusinfectie worden in het kader van de Infectieziektenwet door de GGD's anoniem gemeld in Osiris, een elektronisch registratiesysteem. Aanvullende informatie over de kinderen werd verzameld via het gegevensverzamelingsformulier uit de aanvullende richtlijn dat door de betrokken behandelaars werd ingevuld. Ook van kinderen die om klinische of epidemiologische redenen verdacht werden van CRS, maar die vanwege het ontbreken van virologische bevestiging niet in Osiris gemeld werden, werd via het gegevensverzamelingsformulier aanvullende informatie verzameld. Door ook deze gevallen te registreren worden de gevolgen van de epidemie completer in beeld gebracht.

In geval van verdenking op CRI/CRS waarbij geen (of een niet compleet) ingevuld gegevensverzamelingsformulier werd ingestuurd, werd in een enkel geval via GGD en consultatiebureau meer informatie ingewonnen.

Van kinderen gemeld door kinderartsen werden aanvullende gegevens verzameld via de NSCK.

Casusdefinities CRS

Ten behoeve van het beschrijven van de ziektelast werden de casusdefinities voor Congenitaal Rubella Syndroom van de WHO gehanteerd (zie kader).⁸

WHO-casusdefinities congenitaal rubellasyndroom

Klinisch bevestigde CRS

Een kind bij wie minimaal 2 van de symptomen in categorie A, of 1 symptoom in categorie A en 1 symptoom in categorie B, vastgesteld worden.

(A) cataract (uni- of bilateraal), congenitaal glaucoom, congenitale hartafwijking(en), gehoorverlies, gepigmenteerde retinopathie.

(B) Purpura, splenomegalie, microcefalie, mentale retardatie, meningo-encefalitis,

botafwijkingen, geelzucht beginnend binnen 24 uur na de geboorte.

Laboratoriumbevestigde CRS

Een kind met klinisch bevestigde CRS met positieve serologie voor rubellaspecifiek-IgM of waarbij rubellavirus is gedetecteerd.

Resultaten

In Osiris werden tijdens de epidemie 29 zwangeren met rubella gemeld. Daarnaast werden 3 kinderen met (verdenking op) CRS gemeld waarvan niet bekend was dat de moeder tijdens de zwangerschap rubella had doorgemaakt (2 via de NSCK en 1 via een audioloog). Alle 32 zwangeren komen uit de bevindelijk gereformeerde groep. Eénmaal was ook sprake van angst voor de bijwerkingen van de BMR-vaccinatie (wel DTP-vaccinatie geaccepteerd) en éénmaal speelde de overtuiging mee dat het beter is voor de immuniteitsopbouw om de infectie zelf door te maken.

Van 23 (72%) kinderen is de serologische status na de geboorte bekend: 15 kinderen waren positief voor IgM-antistoffen tegen rubellavirus, bij 8 kinderen kon geen anti-rubella IgM aangetoond worden. Van 9 kinderen is de serologische status niet bekend (zie tabel 1).

Van de 15 IgM-positieve kinderen waren er 4 gevallen van laboratoriumbevestigde CRS. Vijf rubellavirus IgM-positieve kinderen vertonen klinische verschijnselen die mogelijk op CRS duiden, maar die vooralsnog niet voldoen aan de definitie van klinisch bevestigde CRS. Bij de overige 6 IgM-positieve kinderen zijn geen afwijkingen gemeld. Twee zwangerschappen zijn geëindigd in een intra-uteriene vruchtdood. Er werden geen gevallen gemeld van actieve zwangerschapsbeëindiging.

Tabel 1. Overzicht van serologische en klinische status van kinderen met (verdenking op) CRI/CRS.

	Aantal
Rubellavirus IgM-positieve kinderen	15
IgM positief geboren kinderen met afwijkingen (WHO classificatie: laboratorium-bevestigde CRS)	4
IgM positief geboren kinderen met afwijkingen (niet volledig voldoende aan WHO criteria voor CRS)	5
IgM positief geboren kinderen zonder afwijkingen bij geboorte	6
Rubellavirus IgM-negatieve kinderen	8
Klinisch gezond kind	8
Serologische status onbekend (niet getest)	9
Intra-uteriene vruchtdood	2
Klinisch gezond kind	6
Klinische status kind onbekend	1
Totaal aantal gevallen van rubella tijdens de zwangerschap	32

Discussie

In 2004-2005 was er een grote epidemie met 387 gevallen van rubella voornamelijk onder niet-gevaccineerden. Hierbij werden voor zover bekend 32 zwangeren geïnfecteerd, met 15 congenitale rubellavirusinfecties als gevolg. Het aantal CRS-gevallen is relatief beperkt gebleven doordat de immuniteit van niet-gevaccineerden in de vruchtbare leeftijd nog hoog was dankzij viruscirculatie in het verleden.

Onderschatting vóórkomen CRI/CRS

Het aantal CRI/CRS-gevallen dat wij rapporteren is mogelijk een onderschatting van het totale (werkelijke) aantal. Redenen hiervoor zijn ten eerste dat afwijkingen zich op latere leeftijd kunnen presenteren (bijvoorbeeld gedragsvisus-, of gehoorstoornissen). Verder zijn asymptomatische rubellavirusinfecties in de zwangerschap niet gemeld en niet gevolgd. Ten derde geldt dat het bereiken van een hoge sensitiviteit en specificiteit in de surveillance van CRS moeilijk is, omdat het een syndroom is met een breed scala aan klinische verschijnselen, welke ieder afzonderlijk andere oorzaken kunnen hebben. Omdat CRS in Nederland erg zeldzaam is, is de kennis van het ziektebeeld beperkt. Kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap rubella doormaakte, konden tot juni 2006 worden geboren. Het aantal CRI/CRS-gevallen wijkt overigens niet veel af van de verwachtingen op basis van seroprevalentiegegevens van vrouwen in de vruchtbare leeftijd (<3% seronegatief voor rubella).³

Knelpunten diagnostiek

De classificering van CRI en/of CRS kan in sommige gevallen nog niet worden gemaakt, omdat er geen volledige (klinische of serologische) diagnostiek heeft plaatsgevonden. Om definitief te kunnen vaststellen of er sprake is van CRI is tijdige laboratoriumbevestiging bij ieder kind dat hier risico op heeft gelopen noodzakelijk. Echter, indien het kind bij de geboorte gezond lijkt, wordt het belang van onderzoek bij ouders, behandelaars en GGD's niet altijd ingezien. Dit kan resulteren in weigering van de ouders deel te nemen aan onderzoek of het niet tijdig en niet juist inzetten van diagnostische tests door behandelaars.

Vervolgonderzoek

Omdat de symptomen van CRS zich soms pas op latere leeftijd openbaren, is het zinvol om in het tweede levensjaar de ziektelast opnieuw te inventariseren. Informatie hierover zal worden verzameld in samenwerking met de GGD's.

Conclusie

De rubella-epidemie 2004-2005 bleek van grote omvang: alle regio's met een lage vaccinatiëgraad werden aangedaan. De congenitale gevolgen van de epidemie hebben zich, voor zover tot nu toe bekend, beperkt tot niet-gevaccineerden binnen de bevindelijk-gereformeerde bevolkingsgroep. De surveillance van congenitale gevolgen van de rubella-epidemie is moeilijk, maar van groot belang voor behandeling, kennisontwikkeling en vaccinatiebeleid. Ervaringen opgedaan tijdens deze epidemie in Nederland zijn van belang voor verbetering van laboratoriumdiagnostische methoden en surveillance van CRI en CRS wereldwijd.⁹

Literatuur

1. http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o1504n21466.html.
2. S. Hahné, H. Ruijs, F. Abbink, R. van Binnendijk, H. de Melker. Rubella-epidemie in Nederland. Infectieziekten Bulletin, jaargang 16 nummer 02 2005.
3. de Haas R, van den Hof S, Berbers GA, de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. Prevalence of antibodies against rubella virus in The Netherlands 9 years after changing from selective to mass vaccination. Epidemiol. Infect. 1999;123 (2):263-70.
4. Rubella in de zwangerschap en Congenitale Rubella Infectie: aanvullende richtlijnen gedurende een rubella-epidemie. LCI-protocol 'Rubella', Bijlage III. www.infectieziekteninfo.nl.
5. Hahné, S.J.M., Abbink, F., Van Binnendijk, R.S., Ruijs, W.L.M., Van Steenberghe, J.E., De Melker, H.E. Rubella-epidemie in Nederland in 2004/05: alertheid op congenitaal rubellasyndroom vereist. NTVG 2005 21 mei;149(21).
6. RVP nieuws; Rodehond in kaart gebracht. 3 maart 2005.

7. http://www.nvk.pedinet.nl/pdfs/ozprotocol_rubella.pdf.
8. WHO Recommended Standards for Surveillance of Selected Vaccine-Preventable Diseases. WHO/V&B/03.01. WHO, Geneva, 2003.
9. Best, J.M. et al. Reducing the global Burden of Congenital Rubella Syndrome. *J Infect Dis* 192:1890-1897, 2005.