

Er heerst weer mazelen

Wim Opstelten, W.L.M. (Helma) Ruijs, Adilia Warris, Rob S. van Binnendijk, Tom F.W. Wolfs en Susan J.M. Hahné

DAMES EN HEREN,

Hoewel in Nederland sinds 1976 gevaccineerd wordt tegen mazelen, blijft deze kinderziekte af en toe de kop opsteken.¹ Momenteel is onder niet-gevaccineerden in de reformatorische gezindte een epidemie gaande, die de laatste epidemie onder deze groep (1999-2000) kan overtreffen. Aan de hand van 2 patiënten bespreken wij het klinisch beeld en de diagnostiek van mazelen en gaan we in op de maatregelen om de gevolgen van de epidemie te beperken.

Patiënt A is een 10-jarige jongen die op grond van religieuze overwegingen van zijn ouders niet gevaccineerd is. Sinds een dag is hij ziek: hij heeft hoge koorts en rode ogen. Zijn moeder vermoedt mazelen en belt de huisarts, die aan het eind van de dag een visite aflegt. Hij treft een zieke jongen met een temperatuur van 40°C. Opvallend zijn zijn rode ogen en lichtschiuwheid door conjunctivitis. Hij heeft geen nekstijfheid. Er is een rood, licht verheven exantheem verspreid over zijn hele lichaam. Zijn wangslijmvlies is rood met witte vlekjes. Hierop bevestigt de huisarts het vermoeden van moeder en adviseert om haar zoon goed te laten drinken en paracetamol te geven bij pijn of ongemak. Ook adviseert hij opnieuw contact op te nemen bij braken, sufheid of benauwdheid. De volgende dag meldt de huisarts de patiënt bij de GGD, die de diagnose laat bevestigen met een PCR-onderzoek van speeksel. Na 4 dagen knapt patiënt op en verdwijnt de uitslag. Een week later krijgt zijn eveneens ongevacceerde zusje mazelen.

Patiënt B is een om religieuze bezwaren ongevacceerde 9-jarige jongen. De huisarts verwijst hem naar de kinderarts wegens toenemende sufheid. Sinds 5 dagen heeft hij klinisch mazelen waarvan hij leek te herstellen. In de ochtend voor de opname hadden zijn ouders hem aangehouden terwijl hij huilend op de grond lag. Daarna had hij nog normaal gespeeld, maar aan het begin van de middag had hij aangegeven niet lekker te zijn. Hij was naar bed gebracht. Aan het eind van de middag was hij niet goed wekbaar. Patiënt had geen hoofdpijn of koorts en braakte niet.

Bij lichamelijk onderzoek zijn de vitale functies intact. Patiënt heeft een EMV-score van 10 (E3M5V2). Er is een maculopapuleus exantheem over het hele lichaam. Patiënt is apathisch zonder focale neurologische afwijkingen. Bloedonderzoek toont een niet-afwijkend bloedbeeld en niet-afwijkende lever- en nierfuncties, zonder verhoogde

Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht.

Dr. W. Opstelten, huisarts.

Centrum voor Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Dr. W.L.M. Ruijs, arts infectieziektebestrijding; dr. R.S. van Binnendijk, viroloog; dr. S.J.M. Hahné, arts-epidemioloog. Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Kindergeneeskunde, Nijmegen.

Dr. A. Warris, kinderarts-infectioloog/immunoloog.

Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.

Dr. T.F.W. Wolfs, kinderarts-infectioloog/immunoloog.

Contactpersoon: dr. W. Opstelten (w.opstelten@nhg.org).

ontstekingsparameters. De antistofbepaling is positief voor mazelenspecifiek-IgG en -IgM; ook de PCR van een keeluitstrijk is positief voor mazelen. Een CT-scan van het cerebrum laat geen afwijkingen zien. Bij lumbaalpunctie loopt heldere liquor af met een geringe pleiocytose (14/ μ L), niet-afwijkende glucoseconcentratie (3,1 mg/l), een licht verhoogde eiwitconcentratie (0,5 g/l) en een negatieve PCR voor mazelen. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose 'mazelenencefalitis' wordt patiënt opgenomen. Gedurende de nacht verslechtert zijn conditie en de volgende ochtend is er sprake van een EMV-score van 6 (E2M3V1). Er is nu dubieuze meningeale prikkeling en een hypotoon hemibeeld links. Gezien de lage EMV-score wordt patiënt geïntubeerd en overgebracht naar de kinder-IC, waar hij geïsoleerd wordt verpleegd. Hij krijgt gedurende 2 dagen vitamine A 200.000 IE per dag. Omdat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van intraveneuze immunoglobuline en ribavirine voor een primaire mazelenencefalitis, wordt van deze behandeling afgezien. 4 weken na opname is patiënt nog steeds comateus met uitgebreide afwijkingen op de MRI van het cerebrum. Omdat er mogelijk sprake is van postinfectieuze encefalitis krijgt patiënt immunotherapie (methylprednisolon en immunoglobuline). Dit leidt echter niet tot klinische verbetering. Patiënt wordt binnenkort overgeplaatst naar een revalidatiecentrum.

BESCHOUWING

Mazelen (morbilli) is een virale infectieziekte, die zich voornamelijk door de lucht verspreidt via druppels uit neus- en keelholte. Mazelen kent een bifasisch verloop. In de eerste fase infecteert het virus de luchtwegen en vindt lokale vermeerdering plaats in de lymfoïde weefsels.



FIGUUR 1 Foto van een patiënt met iets verheven exantheem bij mazelen.

Daarna komen lymfocyten in het bloed die met het virus geïnficeerd zijn. Dan ontstaan ook de prodromale ziekteverschijnselen. Omdat de lymfocyten betrokken zijn bij de virusrepletie, gaat mazelen gepaard met een tijdelijke immuunsuppressie. Complicaties zijn dan ook vaak het gevolg van secundaire infectie. De tijd tussen blootstelling aan het virus en het begin van de prodromale fase is gemiddeld 10 dagen, en tot het begin van het exantheem gemiddeld 14 dagen. Geïnficeerde personen zijn besmettelijk van 4 dagen vóór tot 4 dagen na het begin van het exantheem. Een asymptomatisch beloop van mazelen komt bij niet-immune kinderen zelden voor. Bij partieel immune kinderen verloopt mazelen meestal ongecompliceerd.² Het doormaken van mazelen geeft levenslange immuniteit. Een specifieke therapie voor mazelen bestaat niet. Omdat bij gecompliceerde mazeleninfecties lage concentraties van vitamine A zijn gevonden, wordt geadviseerd om vitamine A te suppleren bij kinderen die opgenomen worden voor een mazeleninfectie.³

ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN

Mazelen kenmerkt zich door een acuut optredende algehele malaise, koorts, conjunctivitis, rinitis en hoesten. De koorts neemt in de loop van enkele dagen toe tot boven de 39°C. 3 tot 7 dagen na het begin van de klachten ontstaat een grofvlekkig, iets verheven exantheem, dat begint op het hoofd, meestal achter de oren, en zich vervolgens in enkele dagen uitbreidt naar romp en ledematen (figuur 1). Vaak voelt de huid wat ruw aan en soms is er jeuk. Het exantheem is soms lastig te onderscheiden van andere virale exanthenen.⁴ Na enkele dagen verbleekt het exantheem, dat meestal 7 tot 10 dagen zichtbaar is. Pathogno-



FIGUUR 2 Foto van het wangslimvlies van een patiënt met mazelen. Op het rode wangslimvlies zijn koplik-vlekken zichtbaar: witte, speldenknopgrote vlekjes die pathognomonisch zijn voor mazelen.

monisch voor mazelen zijn de koplik-vlekken: witte, spelknopgrote vlekjes op een rood wangslimvlies, die vóór het verschijnen van het exantheem zichtbaar kunnen zijn en na enkele dagen weer verdwijnen (figuur 2).

COMPLICATIES

De meest voorkomende complicaties van mazelen zijn otitis media, laryngotracheobronchitis en bronchiolitis (5-10%). Bij 1-5% van de mazelenpatiënten treedt een pneumonie op en bij 0,1% een acute encefalitis, vaak met blijvende gevolgen, zoals bij patiënt B. Complicaties kunnen worden veroorzaakt door het mazelenvirus zelf of door een bacteriële superinfectie. De sterfte ten gevolge van mazelen is sterk afhankelijk van de leeftijd en het hoogst bij jonge kinderen (0,1% bij kinderen jonger dan 1 jaar) en meestal het gevolg van een fulminant verlopende pneumonie.³ Tijdens de laatste mazelenepidemie overleden 3 kinderen.

DIAGNOSTIEK

Tijdens een epidemie is mazelen vaak goed te herkennen op het klinische beeld.

Laboratoriumdiagnostiek is geïndiceerd als het beeld nog niet voldoende ontwikkeld is of wanneer dit consequenties heeft voor isolatie of behandeling. Daarnaast vragen GGD-en in het kader van surveillance om de eerste patiënten in een nieuw cluster, zoals een school of een dorp, met laboratoriumonderzoek te bevestigen. Er kan immers ook sprake zijn van een andere exanthemateuze infectieziekte met andere bestrijdingsmaatregelen. PCR op speeksel, eventueel door ouders afgenomen, is hiervoor het onderzoek van eerste keus; dit heeft een sensitiviteit van ongeveer 90% indien afgenomen binnen 3 dagen na het optreden van het exantheem. Daarna daalt de sensitiviteit snel.⁵ Mazelenspecifieke-IgM-antistoffen kunnen direct na het optreden van het exantheem bepaald worden (sensitiviteit > 60%) in serum, bloed uit een vingerprik of speeksel en blijven 6 weken aanwezig.

MELDINGSPLICHT

Mazelen is een meldingsplichtige ziekte. Een arts of laboratorium moet een patiënt met mazelen binnen een werkdag aan de GGD melden bij een passend klinisch beeld en bevestiging door laboratoriumonderzoek of een epidemiologische link.² Meldingen van mazelen zijn de belangrijkste bron van gegevens voor de surveillance, die van groot belang is om de ziektelast en verspreiding van de epidemie te documenteren en de effectiviteit van de bestrijdingsmaatregelen te onderzoeken.

VERSPREIDING VAN MAZELLEN

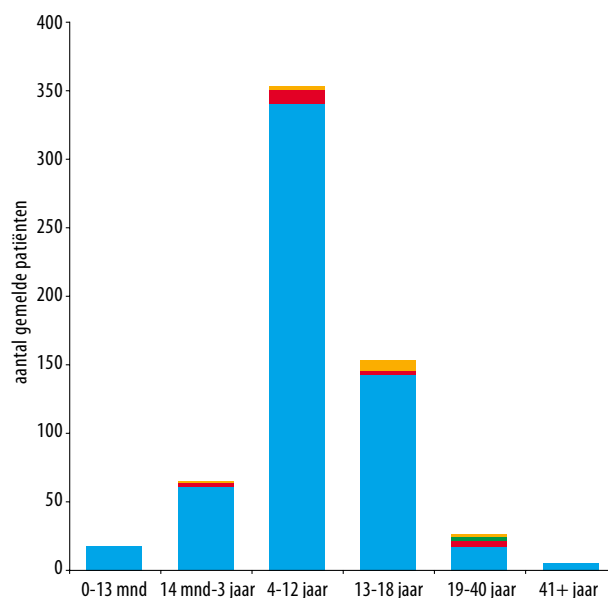
Mazelen is een van de besmettelijkste infectieziekten. Het aantal secundaire ziektegevallen dat een mazelenpatiënt in

een volledig vatbare populatie veroorzaakt is 12 tot 18. Ter vergelijking: deze zogenoemde R_0 -waarde ligt voor de eveneens erg besmettelijke waterpokken op 8 tot 10.

In 1976 is mazelenvaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma: tot 1987 separaat en daarna in combinatie met vaccins tegen bof en rubella (BMR). Het vaccin wordt gegeven op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar. Het mazelenvaccin is een levend verzwakt vaccin, dat in Nederland alleen als BMR gegeven wordt. Een serie van 2 vaccinaties leidt bij meer dan 95% van de gevaccineerden tot beschermende antistofvorming.² Niet-immune individuen worden bij een hoge vaccinatiegraad in de populatie beschermd omdat de mensen die hen omringen wel gevaccineerd zijn. Voor mazelen moet de vaccinatiegraad hoger dan 95% zijn om deze zogenoemde groepsimmunitet te bereiken. De vaccinatiegraad in de reformatorische gezindte bedraagt echter circa 60%.⁶ Mede door de sterke sociale clustering zal het mazelenvirus zich dan ook snel kunnen verspreiden in deze gemeenschappen, zoals momenteel wordt waargenomen (figuur 3 en 4).

BEZWAREN TEGEN VACCINATIE

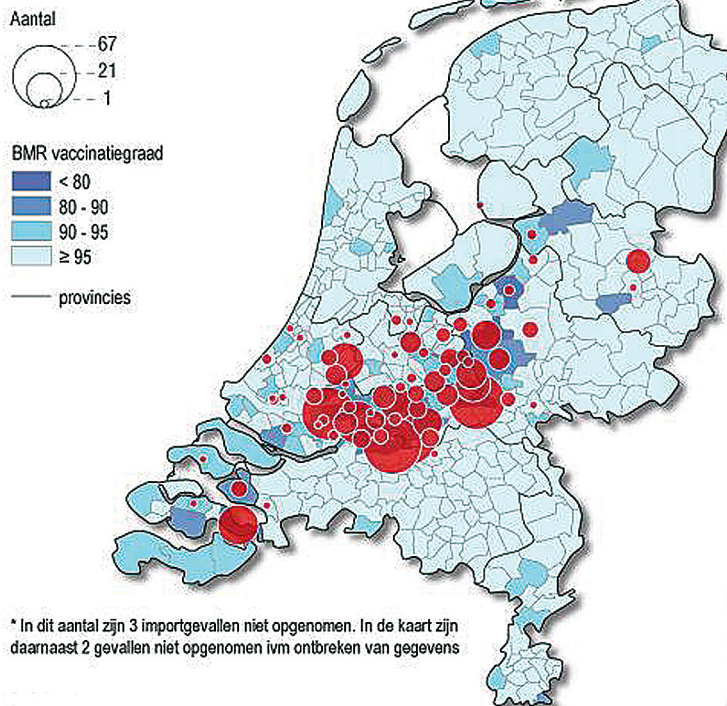
De huidige mazelenepidemie manifesteert zich vooral binnen de reformatorische gezindte, waar het virus zich door sterke sociale clustering snel kan verspreiden. Binnen deze gezindte wordt verschillend gedacht over vaccinatie. Veel ouders die hun kinderen niet laten vaccine-



FIGUUR 3 Mazelenmeldingen bij de GGD tussen 1 mei en 24 juli 2013 (n = 613) in verschillende leeftijdsgroepen. Vaccinatiestatus: (■) niet gevaccineerd, (■) 1 dosis, (■) 2 doses, (■) onbekend.

Mazelen 1 mei 2013 tot 24 juli 2013

per gemeente, N = 613*



FIGUUR 4 Aantal patiënten met mazelengevallen en BMR-1-vaccinatiegraad per gemeente, van 1 mei tot 24 juli 2013, op basis van meldingen aan de GGD (n = 613). Bron: RIVM, www.zorgatlas.nl.

ren volgen vooral de traditie binnen hun kerkverband en geven aan dat vaccinatie indruist tegen de goddelijke voorzienigheid. Ouders die wel kiezen voor vaccinatie daarentegen beschouwen vaccinatie als een geschenk van God dat in vertrouwen gebruikt mag worden.⁶ Ook veel antroposofen staan afwijzend tegenover vaccineren, omdat zij het doormaken van kinderziekten zien als een essentiële stap in de ontwikkeling van een kind. Daarnaast uiten de 'kritische prikkers' bezwaren tegen vaccinaties, vooral wegens de – vermeende – schadelijke gevolgen daarvan.⁷

Het is belangrijk om de motieven te kennen van ouders die besluiten hun kind niet te laten vaccineren. Medische informatie speelt daarbij vaak een ondergeschikte rol. Daarom wordt medische professionals geadviseerd om in gesprekken met ouders vooral te stimuleren dat zij een weloverwogen keuze maken die ze tegenover hun kinderen kunnen verantwoorden.⁶ Hiervoor zijn speciale brochures ontwikkeld.^{7,8}

HUIDIGE MAATREGELEN

Kinderen onder de 14 maanden lopen het grootste risico op een ernstig ziektebeloop. Kinderen van gevaccineerde moeders zijn de eerste 4 maanden door maternale antistoffen beschermd en kinderen van natuurlijk geïnfecteerde moeders ongeveer 6 maanden.⁹ Vanaf het moment dat de maternale antistoffen verdwijnen tot aan de eerste BMR-vaccinatie op 14 maanden zijn kinderen dus vatbaar voor mazelen. Vooral om de nog ongevaccineerde kinderen onder de 14 maanden tegen mazelen te beschermen stelde het RIVM enkele maatregelen in.

Zo wordt kinderen uit de reformatorische gezindte van 6-14 maanden een BMR-vaccinatie aangeboden. Dit geldt ook voor kinderen uit deze leeftijdsgroep die in gemeenten wonen met een vaccinatiegraad lager dan 90%. In de leeftijd van 6-12 maanden geldt deze BMR als een extra vaccinatie, van 12 tot 14 maanden als de vervroegde BMR van 14 maanden. Vaccinatie tegen mazelen vanaf 6 maanden is veilig. De optimale leeftijd van de eerste BMR-vaccinatie ligt waarschijnlijk echter rond de 15 maanden.¹⁰ Uit onderzoek blijkt dat de humorale

LEERPUNTEN

immuunrespons lager is wanneer de BMR-vaccinatie wordt vervroegd van 12 naar 6 maanden. Dit effect werd gezien bij kinderen met en zonder maternale antistoffen en werd maar deels hersteld door boostervaccinatie.¹¹ De cellulaire immuunrespons tegen mazelen was na vervroegde eerste BMR-vaccinatie vergelijkbaar aan die bij toediening op 12 maanden. Het is onduidelijk of de verminderde humorale immuniteit klinische consequenties heeft voor de bescherming tegen mazelen op latere leeftijd en of dit eventueel ook geldt voor de andere vaccincomponenten. Gezien dit potentieel negatieve effect van vervroegde vaccinatie wordt geadviseerd om deze alleen aan te bieden aan hen die een substantieel verhoogd risico op mazelen lopen. Voor kinderen jonger dan 9 jaar die eenmalig een BMR hebben gehad geldt geen extra vaccinatieadvies. Zij zijn immers meestal beschermd en mazelen verloopt bij eenmaal gevaccineerden doorgaans ongecompliceerd.

Dames en Heren, er heerst weer mazelen in een deel van Nederland. Anders dan tijdens de vorige epidemie worden nu extra vaccinaties aangeboden ter bescherming van jonge kinderen die een groot risico lopen op complicaties van deze ziekte. Zolang er sociaalgeografische clusters van ongevaccineerden bestaan, zal de ziekte ook in de toekomst blijven toeslaan.

J. Huisman, huisarts te Opeusden, leverde de beschrijving van patiënt A aan en T. van 't Klooster en H. Giesbers van het RIVM maakten figuur 3 en 4.

Belangenconflict: W. Opstelten, W.L.M. Ruijs, R.S. van Binnendijk, T.F.W. Wolfs en S.J.M. Hahné zijn lid van het Outbreak Management Team Mazelen van het RIVM. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

- **Sinds mei 2013 heerst er een mazelenepidemie in een deel van Nederland, vooral onder ongevaccineerde kinderen uit de reformatorische gezindte.**
- **Mazelen kan ernstig verlopen door directe virale effecten of door bacteriële superinfecties. Ongevaccineerde kinderen van 4-14 maanden lopen een groot risico op complicaties, met name otitis media en pneumonie.**
- **Ter bescherming wordt aan ongevaccineerde kinderen van 6-14 maanden uit de reformatorische gezindte of die wonen in een gemeente met een lage vaccinatiegraad een extra of vervroegde BMR-vaccinatie aangeboden.**
- **Bij veel vaccinatieweigeraars speelt medische informatie een ondergeschikte rol bij het maken van hun keuze om niet te vaccineren; ouders moeten daarom vooral gestimuleerd worden een weloverwogen keuze te maken die ze tegenover hun kinderen kunnen verantwoorden.**
- **Mazelen is een meldingsplichtige infectieziekte; de gegevens worden gebruikt voor de infectieziektebestrijding en surveillance.**

Aanvaard op 2 augustus 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6710

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Hahné S, te Wierik MJ, Mollema L, et al. Measles outbreak, the Netherlands, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:567-9.
- 2 Beaujean D, van Steenberghe JE, Timen A. LCI-Richtlijnen Infectieziektebestrijding. Bilthoven: RIVM-Cib, 2011.
- 3 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Aanvullend advies SPII mazelen voor kinderartsen 3-7-2013. <http://www.nvk.nl/Nieuws/Dossiers/Mazelen2013.aspx>, geraadpleegd op 5 augustus 2013.
- 4 Opstelten W, Eekhof JA, Knuistingh Neven A. Kinderziekten met vlekjes. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011;155:A3671.
- 5 Van Binnendijk RS, van den Hof S, van den Kerkhof H, et al. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands. *J Infect Dis.* 2003;188:898-903.
- 6 Ruijs WLM. Acceptance of vaccination among orthodox protestants in the Netherlands [proefschrift]. Universiteit Nijmegen; 2012.
- 7 Woonink F. Bezwaren tegen vaccinaties. Het perspectief van de weigeraar. Bilthoven: RIVM, 2010.
- 8 Ruijs H, van Klinken J. Vaccinatie: voorzienigheid, vertrouwen en verantwoordelijkheid. Nijmegen: Nederlandse Patiëntenvereniging en Academische Werkplaats AMPHI; 2013.
- 9 Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ.* 2010;340:c1626.
- 10 De Serres G, Boulianne N, Defay F, et al. Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. *Clin Infect Dis.* 2012;55:394-402.
- 11 Gans HA, Yasukawa LL, Sung P, et al. Measles humoral and cell-mediated immunity in children aged 5-10 years after primary measles immunization administered at 6 or 9 months of age. *J Infect Dis.* 2013;207:574-82.