

Algoritme Exanthemen

Een praktische handleiding voor de diagnostiek bij (clusters van) exanthemen

Herziening 2019

Auteurs originele versie maart 2014 Rob van Binnendijk en Peter Jacobs.

Herzien 9 januari 2019 door Rob van Binnendijk, Henriëtte ter Waarbeek, Peter Jacobs en Rogier Bodewes.

Inhoud

Samenvatting.....	2
1. Algoritme exanthemen	3
2. Casusdefinities mazelen, rubella en vijfde ziekte.....	5
3. DD exanthemateuze ziekten	8
4. Overzicht van de routinediagnostiek per verwekker huisartsen	10
5. Instructie voor de afname van vingerprikbloed en speeksel	11
6. Voorbeeld exanthemen-aanvraagformulier	14
Bijlage 1. Achtergrond	14
Bijlage 2. Beperking keuze verwekkers	17
Bijlage 3. Inzet OGZ-diagnostiek.....	18
Bijlage 4. Ontwikkeling in de laboratoriumtechniek.....	19

Samenvatting

Deze praktische handleiding is bedoeld voor GGD'en als richtlijn voor de aanvraag van laboratoriumdiagnostiek bij (clusters van) exanthemen. De diagnostiek blijft hierbij beperkt tot de voor de openbare gezondheidszorg (OGZ) van belang zijnde verwekkers van exanthemen:

- 1) mazelenvirus
- 2) rubellavirus
- 3) parvovirus B19

Het algoritme is bedoeld voor de identificatie van de verwekker in het kader van de openbare gezondheidszorg (OGZ) bij (clusters van) exanthemen.

Het streven is bij de laboratoriumdiagnostiek zo veel mogelijk gebruik te maken van speeksel, afgenomen met een speekselspons. De afname van speeksel is laagdrempelig; zelfafname behoort ook tot de mogelijkheden. Speeksel wordt adequaat getest op mazelen en rubella middels PCR. Mits aan bepaalde criteria wordt voldaan, kan speeksel ook worden getest op de aanwezigheid van parvovirus B19-DNA om vijfde ziekte aan te tonen. Echter, om met enige betrouwbaarheid parvovirus B19 als oorzaak aan te kunnen wijzen bij een uitbraak van exantheem, moet bij ten minste 3 personen met een representatief ziektebeeld speeksel worden afgenomen binnen bij voorkeur 7 dagen na de eerste ziektedag (eventueel speeksel afgenomen binnen 14 dagen na eerste ziektedag). Dit in verband met een lagere sensitiviteit van parvovirus B19-DNA-bepalingen op speeksel.*

Het algoritme is niet bedoeld voor klinische indicaties bij patiënten bij wie er sprake is van ernstige verschijnselen of exanthemen bij zwangeren of immuungecompromitteerde personen, en waar een mogelijke behandeling aan vastzit. Deze dienen bij voorkeur via de reguliere klinische zorg en diagnostiek afgehandeld te worden.

* In het geval dat slechts 1 persoon kan worden bemonsterd voor onderzoek, met de vraag of hier sprake is van een infectie met parvovirus B19, is de afname van speeksel onvoldoende voor identificatie, en wordt geadviseerd (vingerprik-)bloed af te nemen t.b.v. een IgM-antistofbepaling.

Disclaimer: de detectie van parvovirus B19 middels PCR (op speeksel) is niet de gebruikelijke diagnostische methode om een patiënt met een acute parvovirus B19-infectie te diagnosticeren. De voorgestelde PCR-bepalingen zijn uitsluitend bedoeld voor surveillance doeleinden en dienen dan ook op cluster niveau te worden geanalyseerd en te worden geïnterpreteerd.

1. Algoritme exanthemen

Dit schema beperkt zich tot mazelen-, rubella- en parvovirus B19-infecties.

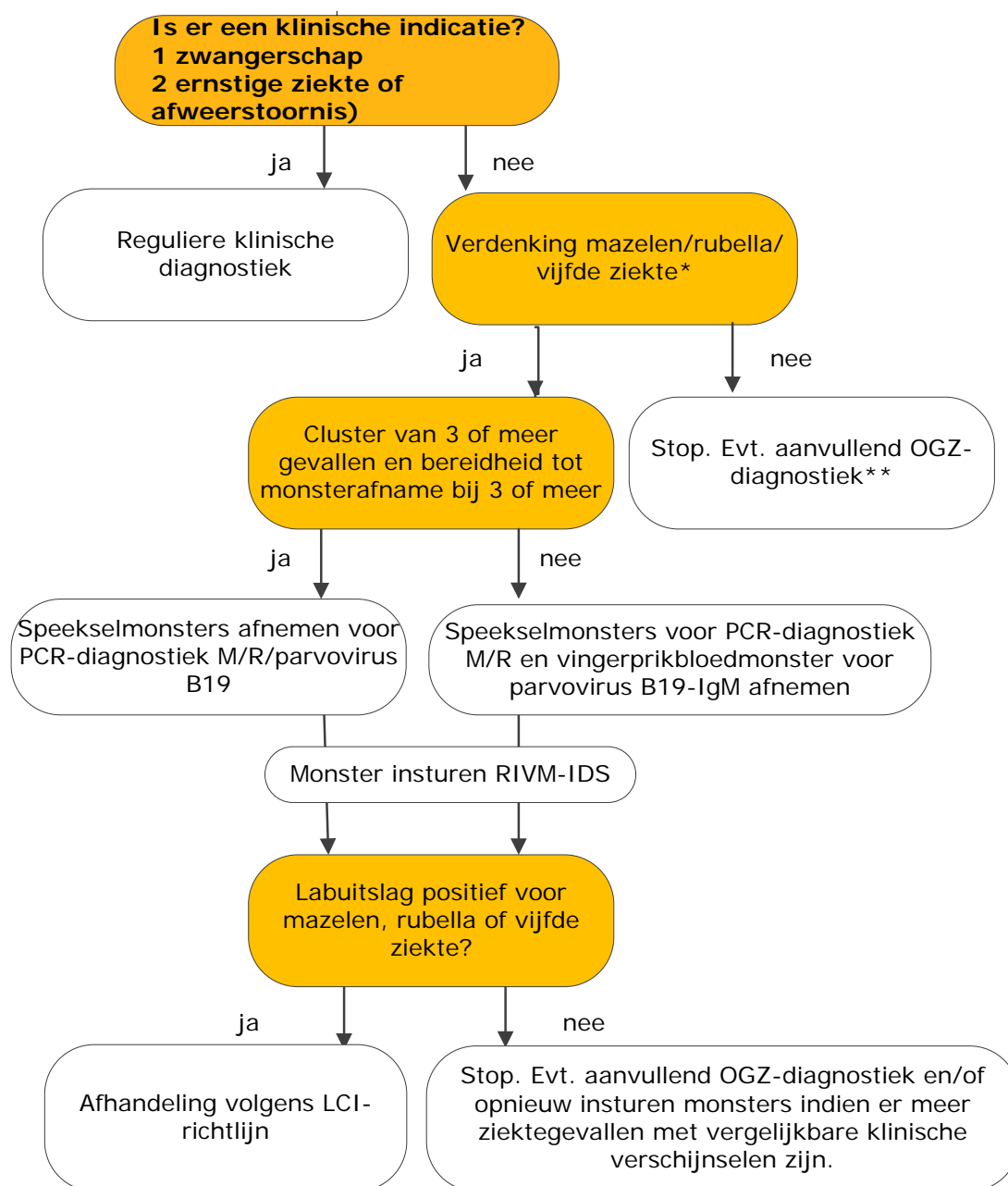
De melding komt binnen bij de GGD. Allereerst moet bepaald worden of er sprake is van een **klinische indicatie**: exantheem bij ernstige ziekte, een zwangere of iemand met verminderde immuniteit.

Daarna volgt afweging van de **verdenking op mazelen, rubella of parvovirus B19**. Behoudens in de gebieden met een grote concentratie van personen die vaccinatie weigeren, is binnen Nederland de kans klein dat er sprake is van een mazelen- of rubella-infectie. Toch zal dit altijd eerst overwogen moeten worden, gezien het grote belang van deze infecties voor de volksgezondheid.

Bij ontbreken van een klinische indicatie is de onrust rondom het geval/cluster, gevoed door mogelijk onbemerkte contacten met zwangeren of immuungecompromitteerden, veelal bepalend of er verder onderzoek ingezet wordt om infecties met 1 van de 3 genoemde verwekkers uit te sluiten.

Algoritme exantheemen

Melding 1 of meer gevallen van exantheem



*Er is verdenking op mazelen of rubella als:

- De casus voldoet aan de klinische casusdefinitie voor mazelen of rubella en/of
- Er sprake is van exantheem bij een niet gevaccineerde persoon en/of
- Er sprake is van exantheem bij een persoon die in het buitenland is geweest in de periode 7-21 dagen voor het begin van het exantheem en/of
- Er sprake is van exantheem bij een persoon die in contact is geweest met een geval van mazelen/rubella in de periode 7-21 dagen voor begin van het exantheem.

NB De periode 7-21 dagen is afgeleid van de minimale en maximale incubatieperiode van mazelen (7-18 dagen) en rubella (14-21 dagen)

**Op indicatie van arts infectieziektebestrijding, kunnen bepaalde monsters worden bewaard of getest voor evaluatie van mazelen- en rubellasurveillance en/of andere onderzoeksvraagstellingen cq differentiaties)

2. Casusdefinities mazelen, rubella en vijfde ziekte

Cluster van exanthenen

2 of meer patiënten met exantheem, die contact hadden terwijl ten minste 1 van de patiënten in de besmettelijke fase was (vanaf 10 dagen voor aanvang symptomen tot 7 dagen na aanvang exantheem). Contact zodanig dat overdracht van rubella- en mazelenvirus waarschijnlijk is (bijvoorbeeld ten minste een half uur in dezelfde ruimte zijn of een gesprek voeren).

Mazelen

Laboratoriumcriteria	<ul style="list-style-type: none">- mazelen IgM-detectie in serum, gedroogd bloed, of speeksel <p>of</p> <ul style="list-style-type: none">- isolatie van mazelenvirus uit of detectie van mazelenvirus RNA in: bloed, nasofaryngeale swab of urine <p>of</p> <ul style="list-style-type: none">- significante mazelen IG-titer stijging in gepaarde sera.
Klinische criteria	<ul style="list-style-type: none">- koorts <p>en</p> <ul style="list-style-type: none">- een verheven maculopapuleuze uitslag <p>en</p> <ul style="list-style-type: none">- ten minste één van de volgende drie symptomen:- hoesten, neusverkoudheid, en/of conjunctivitis (rode ogen).
Laboratoriumbevestigd geval mazelen	Een persoon met klinisch mazelen, die bovendien voldoet aan de laboratoriumcriteria.
Epidemiologisch gelinkt geval	Een persoon met klinisch mazelen, die in contact was (zie clusterdefinitie) met een laboratoriumbevestigd geval in de periode 7-18 dagen voor aanvang ziektesymptomen.
Klinisch geval	Een persoon die voldoet aan de klinische criteria voor mazelen.

Rubella

Laboratoriumcriteria	- rubella IgM-detectie in serum, gedroogd bloed, of speeksel <i>of</i> - rubellavirusisolatie uit of rubellavirus RNA-detectie in: bloed, nasofarynx, swab of urine, <i>of</i> - een significante rubella IG-stijging in gepaarde sera.
Klinische criteria	- Acuut ontstane, gegeneraliseerde maculopapuleuze uitslag <i>en</i> - Ten minste 1 van de volgende 5 symptomen: cervicale lymfadenopathie, sub-occipitale lymfadenopathie, post-auriculaire lymfadenopathie, artralgie, artritis.

Laboratoriumbevestigd geval rubella	Een persoon met klinisch rubella, of een epidemiologische link, die bovendien voldoet aan de laboratoriumcriteria.
Epidemiologisch gelinkt geval	Een persoon met klinisch rubella, die in contact was (zie clusterdefinitie) met een laboratoriumbevestigd geval in de periode 14 - 21 dagen voor aanvang ziektesymptomen.
Klinisch geval	Een persoon die voldoet aan de klinische criteria voor rubella.

Vijfde ziekte (Erythema infectiosum, parvovirus B19)

Laboratoriumcriteria	<ul style="list-style-type: none">- parvovirus B19 IgM-detectie in serum, gedroogd bloed of- detectie van parvovirus B19-dna in bloed/speeksel (PCR).
Klinische criteria	<p>Prodromale fase een kort, mild, non-specifiek ziektebeeld: koorts malaise, spierpijn, hoofdpijn en jeuk.</p> <p>5 tot 7 dagen later: fijnvlekkig, vlindervormig exantheem dat begint in het gezicht: 'slapped cheeks' of appelwangen. Het exantheem kan zich uitbreiden over de romp en de extremiteiten, waarbij vooral de strekzijde is aangedaan. Door vervloeiing en centrale ophelderingen heeft het een kantachtig of netvormig karakter. Exantheem van de handpalm en voetzolen is eveneens beschreven.</p> <p>Het exantheem verdwijnt gewoonlijk binnen een week, maar kan gedurende drie weken herhaaldelijk terugkomen als reactie op warmte, kou, inspanning of stress.</p> <p>Bij kinderen in 5 tot 10% van de gevallen gewrichtsklachten van handen, voeten, knieën en polsen. Bij volwassen patiënten staan gewrichtsklachten op de voorgrond, vooral bij vrouwen.</p>

Laboratoriumbevestigd geval	Een persoon met klinisch parvovirus B19, die bovendien voldoet aan de laboratoriumcriteria
Epidemiologisch gelinkt geval	Een persoon met klinisch parvovirus B19, die in contact was (zie clusterdefinitie) met een laboratorium bevestigd geval in de periode 7 tot 21 dagen voor aanvang ziektesymptomen
Klinisch geval	Een persoon die voldoet aan de klinische criteria voor parvovirus B19.

3. DD exanthemateuze ziekten

ziekte	Mazelen <i>morbilli</i>	Rubella <i>rodehond</i>	Erythema infectiosum <i>vijfde ziekte</i>	Roodvonk	Exanthema subitum <i>roseola infantum,</i> <i>zesde ziekte</i>	Hand-voet- mondziekte
micro-organisme	mazelenvirus	rubellavirus	parvovirus B19	groep-A-streptokok <i>(Streptococcus pyogenes)</i>	humaan herpes virus 6/7	Coxsackie A- virus type 9/16 Enterovirus type 71
wijze van besmetting	druppelinfectie	druppelinfectie intra-uterien	druppelinfectie intra-uterien (hydrops foetalis) via bloedtransfusie	druppelinfectie <i>(dragerschap keel)</i>	druppelinfectie via transplantatie	feco-oraal
incubatietijd	10-14 dagen (7-18 LCI-ri)	12-23 dagen (10-12 LCI-ri)	4-20 dagen	2-7 dagen	10-15 dagen	7-14 dagen
Besmettelijkheid	hoog	gemiddeld	gemiddeld	gemiddeld	beperkt	hoog
besm. periode	4 dagen vóór tot 4 dagen na begin rash	10 dagen vóór rash tot 7 dagen na begin rash	7 dagen voor tot aan begin rash	10-21 dagen na de rash	niet goed bekend	7 dagen vóór tot maanden na begin ziekte
epidemiologie	uitbraken (ongevacc) import	uitbraken (ongevacc) import	endemisch, in clusters	endemisch	endemisch	endemisch import (zuidoost Azië)
leeftijd	alle leeftijden (ongevacc.)	alle leeftijden (ongevacc.)	met name 4-10 jaar	vanaf 3 jaar	6 maanden-3 jr	alle leeftijden
type exantheem	maculopapulair grofvlekkig confluerend	maculopapulair fijnvlekkig	felrode wangen maculopapulair op lichaam	maculopapulair fijnvlekkig, erytheem huid voelt als "fijn zand" periorale bleekheid	maculopapulair fijnvlekkig	maculopapulair fijnvlekkig
specificiteit klinische diagnose	gemiddeld	laag	gemiddeld	gemiddeld/hoog	laag/gemiddeld	laag
specifieke klin. kenmerken	hoge koorts Koplik vlekjes (mond) conjunctivitis	milde koorts lymfeklierzwellingen (vooral retro-auriculair)	soms gewrichtsklachten soms anemie	hoge koorts faryngitis/tonsillitis frambozentong vervelling na 1-2 weken	hoge koorts, voorafgaand aan exantheem lymfadenopathie	blaasjes in mond later op handen en voeten diarree meningeale prikkeling
behandeling/	symptomatisch/	symptomatisch/	symptomatisch	antibiotica	symptomatisch	symptomatisch

preventie	vaccinatie	vaccinatie	foetale bloedtransfusie			
labdiagnostiek						
- serum	IgM, ΔIgG	IgM, ΔIgG	IgM	AST / ASD	IgM, ΔIgG	x
- keeluitstrijk	PCR, virusweek	PCR, virusweek	PCR, aanvullend op IgM	bacteriële kweek	x	virusweek, PCR
- speeksel	PCR	PCR	PCR (surveillance)	x	PCR, aanvullend op IgM	x
- urine, feces	PCR, virusweek	PCR, virusweek	x	x	x	virusweek, PCR
- overig	typering (bronopsporing)	typering (bronopsporing)	x	x	x	typering (uitsluiten poliovirus)
OGZ-alternatief *						
- vingerprikbloed	IgM (gangbare test)	IgM (gangbare test)	IgM (gangbare test)	x	x	x
- speeksel	IgM (specifieke test)	IgM (specifieke test)	PCR	x (PCR?)	x (PCR)	x (PCR)
prioriteit	hoog	hoog	hoog	laag/ gemiddeld	laag	laag/ gemiddeld
referentie- diagnostiek	Ja (RIVM, EMC)	Ja (RIVM)	nee	In overleg (o.a. RIVM)	nee	Ja (TypeNed)

* gevalideerd voor MV/RV, beperkt gevalideerd voor parvovirus B19

X geen specifieke laboratoriumtest beschikbaar

ΔIgG IgG-antistoftiterstijging (≥ 4x)

Bronnen: Microbiologie en Infectieziekten Sybil Geelen/ Rob van Binnendijk 2010

4. Overzicht van de routinediagnostiek per verwekker huisartsen

Dit overzicht omschrijft de routinediagnostiek zoals die momenteel door huisartsen wordt uitgevoerd in geval van vermoeden van een van de genoemde ziekten. **Dit staat los van de cluster- en outbreakdiagnostiek via de GGD zoals omschreven in dit algoritme.** De huisarts stuurt de monsters naar het reguliere lab, dat zorgdraagt voor eventueel doorsturen naar referentielab.

	Bloed (stolbuis) (serologie IgM)	Keelwat (droge wat in virus transportmedium) of speeksel (PCR) Speeksel spons wsch. even gevoelig als keelwat, maar spons is niet altijd voorhanden	Urine (PCR)	Ander
	Resultaat binnen 1 week	Resultaat binnen 1 week	Resultaat binnen 1 week	
Bof	<p>Ja Serologie zeker tot 4 weken na 1e ziektedag (EZD).</p> <p>Bij ongevaccineerden is de IgM goed gevoelig, bij gevaccineerden niet (maar 10-30% pos.) → bij eerder tegen bof gevaccineerde patiënten vooral PCR aanvragen.</p>	<p>Ja Liefst < 1 week na EZD (80-90% pos)</p>	<p>Ja Liefst < 1 week na EZD</p> <p>Gevoeligheid urine: speeksel = 1:3 Urine is 2e keuzemateriaal t.o.v. keel- of speeksel spons. Er wordt weinig antigeen via de urine uitgescheiden (30% positief bij bof gevaccineerden)</p>	liquor PCR bij meningitis
Mazelen	<p>Ja *</p> <p>t/m 4 weken na EZD</p>	<p>Niet direct (bij serum IgM-pos serologie: PCR materiaal opsturen naar RIVM, liefst < 1 week na EZD)</p>	<p>Niet direct (bij serum pos: PCR materiaal opsturen naar RIVM, liefst < 1 week na EZD)</p>	
Rodehond (betreft niet de congenitale vorm of bij zwangere vrouw)	<p>Ja *</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM onbetrouwbaar, dikwijls fout positief! - Liefst 4-voudige titerstijging IgG - Vanaf 2 d (≈50% pos) na EZD tot 6 weken daarna positief - Specificiteit en gevoeligheid van Rubella in de combinatie IgM 'dried blood spot' en PCR van speeksel/keel is 95% 	<p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR materiaal < 1 week na EZD afnemen (75% pos 2 d na EZD tot 10% 15 d. na EZD) 	<p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR materiaal < 1 week na EZD afnemen (75% pos 2 d na EZD tot 10% 15 d. na EZD) 	
Vijfde ziekte (parvovirus B19)	<p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM-serologie, vanaf de EZD tot ongeveer 2-6 maanden daarna 	<p>Ja, speeksel (PCR), maar alleen voor surveillancedoeleinden</p>	<p>Nee</p>	Aanvullend: PCR (bloed/serum)

*Kan ook m.b.v. gedroogd vingerprikbloed ('dried blood spot') bepaald worden in het RIVM (gevoeligheid 90-95%).

Bron: Overzicht routine laboratoriumonderzoek voor huisarts (H. Bijmer / R. van Binnendijk 18-01-2011)

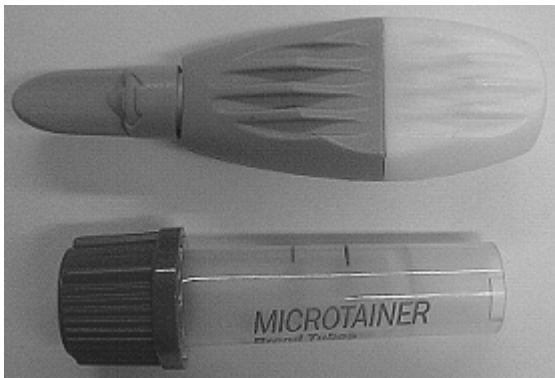
5. Instructie voor de afname van vingerprikbloed en speeksel

Deze instructie voor monsterverzameling bij exanthemen is bedoeld voor (huis)arts, verpleegkundige of doktersassistent. De benodigde afnamematerialen zitten in de groene RIVM envelop. Het onderzoekformulier en de afnamematerialen zijn per envelop voorzien van een uniek RIVM-onderzoeksnummer.

Voor elke patiënt een groene envelop naar het RIVM terugsturen met:

- ingevuld onderzoekformulier;
- vingerprikbloed en speeksel, afgenomen met de daarvoor beschikbare afnamematerialen.

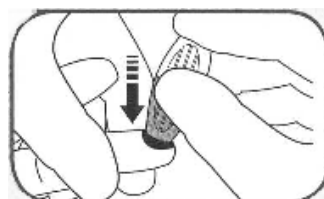
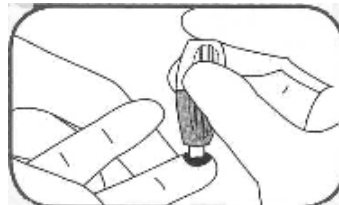
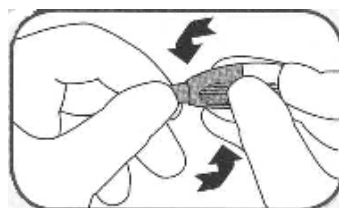
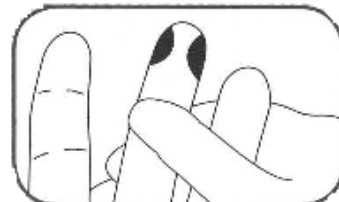
Vingerprikbloed (materiaal: microtainer buisje en lancetnaaldje)



Waarschuwing! Deze lancetnaalden mogen niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 maanden. Overleg bij kinderen < 1 jaar met lab of poli kindergeneeskunde.

Hoe te gebruiken

- Reinig de vinger met zeep en bepaal de gewenste punctieplaats (aangegeven in bijgaand figuur).
- Draai de dop van het microtainer buisje af en zet het microtainer buisje klaar voor gebruik.
- Draai het lipje van de lancetnaald af en gooi het weg.
- Hou het lancetnaaldje tussen de vingers en plaats het tegen de punctieplaats zoals afgebeeld.
- Om te activeren, druk het lancetnaaldje stevig tegen de punctieplaats. Verwijder het lancetnaaldje pas nadat u een klik hebt gehoord.



- Draai de handpalm van de patiënt naar beneden.
- Plaats het microtainer buisje direct onder de afnameplaats.
- Masseer de vinger zacht, zodat het microtainer buisje zich kan vullen met enkele druppels bloed.



- Nadat de bloedstroom gestopt is, het buisje sluiten door de dop er stevig op te drukken (controleer of de dop goed vast zit, zo niet druk de dop verder naar beneden).
- Gooi de lancetnaald niet weg maar stuur deze mee in de groene RIVM-retourenvelop.
- Leg het buisje en de lancetnaald in de blister.

Speeksel (materiaal: spons in een plastic houder)

Instructie voor het gebruik van de speeksel-spons en verzending van de groene envelop. Deze instructie is bedoeld voor de patiënt en/of de ouders of verzorgers van het patiëntje.



Doe de spons tussen tandvlees en wang van onder- en bovengebit.
Beweeg heen-en-weer (niet op bijten). Doe dit 1 minuut lang.
Stop daarna de spons in het plastic buisje en druk de dop er goed op.

Leg dan het buisje in het harde plastic omhulsel waarin een voorgevormde ruimte voor de buis zit.
Klik die dicht.

Stop dit in het doorzichtig plastic zakje (de 'Safety Bag').

Trek de witte plakstrip van het plastic zakje af en plak het zakje dicht (is zelfklevend).

Nu kan het zakje in de groene envelop.

Zorg ervoor dat het witte etiket in het venstertje van de groene envelop met het RIVM-adres naar buiten toe ligt.

Controleer of de naam en geboortedatum op het bijkomende formulier goed ingevuld zijn.

Stop deze ook terug in de groene envelop.

Rits de groene envelop dicht en doe deze op de post. Een postzegel is niet nodig.

6. Voorbeeld exanthemen-aanvraagformulier

Een minimale dataset van de patiënt is nodig om als lab een goede interpretatie te kunnen doen. Belangrijke gegevens die vaak ontbreken bij aanvraag diagnostiek zijn: BMR-vaccinatiestatus, 1e ziektedag (gedefinieerd volgens casusdefinitie), epidemiologie (summier), en elders uitgevoerd laboratoriumonderzoek.



Rijksinstituut voor
Volksgezondheid
en Milieu (RIVM)

Aanvraagformulier Exanthemen diagnostiek (versie 3/28-september-2012)

Invullen en insturen met de klinische materialen in de onderzoeksenvelop

GGD:
Aanvrager (arts/vpk):
Adres:
Postcode / plaatsnaam:

RIVM nummer:

Datum afname monsters : .../.../.....

Patiënt

Naam:
Adres:
Postcode en plaatsnaam:
Geslacht: M / V
Geboortedatum: .../.../.....

Naam school
Plaats school
Klas

Klinische diagnose (aankruisen)

- mazelen
 rubella
 vijfde ziekte (parvo)
 onbekend
 anders, nl:

Eerste ziektedag (datum) .../.../.....

Eerste dag vlekjes (datum) .../.../.....

Symptomen (omcirkelen)

- Ja / nee exanthemateuze vlekjes
Ja / nee koorts,° C
Ja / nee conjunctivitis
Ja / nee neusverkouden
Ja / nee gezwollen hals- en/of nekklieren
Ja / nee hoesten
Ja / nee gewrichtspijn / artritis

Complicaties

- Ja / nee pneumonie
Ja / nee otitis media
Ja / nee andere, nl:

Ziekenhuisopname:

Ja / nee

VIR-F305

BMR gevaccineerd? (aankruisen)

- ja, → aantal doses
→ datum laatste vacc. .../.../.....
 nee, reden:
 onbekend

Hoe werd de vaccinatiestatus geverifieerd?

- via vaccinatieboekje
 via RIVM-RCP Praeventis (entadministratie)
 anamnestic

Epidemiologie (aankruisen)

Wat is de mogelijke bron of plaats van besmetting?
(meerdere antwoorden mogelijk)

- gezin
 school,(naam, plaats school)
 overig,

Zijn er gerelateerde ziektegevallen? Zo ja, hoeveel?

- Ja → hoeveel..... nee onbekend

Zijn er zwangeren in de omgeving?

- Ja nee onbekend

Behoort de patiënt of ouders/verzorgers tot één van de volgende groepen? (meerdere antwoorden mogelijk)

- bevindelijk gereformeerden
 antroposofische levenshouding
 kritische houding t.o.v. vaccineren
 onbekend
 nee

Is de patiënt in het buitenland geweest in de maand voorafgaand aan de eerste ziektedag ?

- ja nee onbekend

→ zo ja, welk land?

→ zo ja, terugkomst in NL (datum): .../.../.....

Wordt elders laboratorium-onderzoek verricht?

- ja / nee → zo ja, welke test:
→ zo ja, waar:

Inzending (aankruisen)

- Bloed: microtainer
 Speeksel Overig,

Bijlage 1. Achtergrond

Regelmatig krijgt de GGD meldingen van exanthemen ('vlekjesziekten'), solitair en als clusters. Soms leidt dat tot onrust, vooral als er zwangeren, ongevacineerden of immuungecompromitteerden bij betrokken zijn.

Bij een zwangere kan op basis van een IgG-antistofbepaling tegen rubellavirus of parvovirus B19 worden vastgesteld of zij eerder met één van deze verwekkers in contact is geweest, dan wel gevaccineerd werd tegen rubella en dus beschikt over de benodigde antistoffen.

Wanneer er een klinische indicatie is zal de behandelaar in principe de diagnostiek inzetten. Los van de klinische indicatie, zijn er op dit moment vier verwekkers van exantheem waarbij er ook een publiek gezondheidsbelang is bij diagnostiek: het waterpokken-, mazelen-, rubella- en B19-virus. Waterpokken kan (eenvoudig) op klinische gronden worden vastgesteld omdat het exantheem overgaat in jeukende blaasjes. Van de overige drie komt B19-virus veruit het meest voor. In geval dat het exantheem zich voordoet bij een persoon die in het buitenland is geweest, dient, ondanks de vaccinatie, nog steeds rekening te worden gehouden met mazelen. In dat geval kan ook diagnostiek naar andere verwekkers van belang zijn voor de volksgezondheid. Denk aan vectoroverdraagbare aandoeningen als chikungunya, zika, etc. Verder dient in geval van meer gelokaliseerd exantheem rond de mond, hand of voet aan enterovirussen of parechovirussen te worden gedacht. Hiervan zijn er een aantal die exantheem kunnen geven en soms treden er ook neurologische aandoeningen op als meningitis.

Er wordt vanuit de huisartspraktijk zelden of nooit verdere diagnostiek verricht in geval van exanthemateuze ziekte, vooral omdat er voor de persoon in kwestie zelden medische consequenties zijn, of een benodigde behandeling. Maar ook omdat huisartsen en ouders vaak een kind niet willen onderwerpen aan het benodigde bloedonderzoek. Zelfs met het aanbod van vingerprikbloed blijkt die barrière nog steeds te groot te zijn.

Voor de openbare gezondheidszorg is de identificatie van een aantal verwekkers van exantheem echter wel van belang, om eventuele besmettingen naar personen die een risico lopen te identificeren dan wel te voorkomen. Bij GGD'en worden exanthemateuze ziekten gemeld in het kader van artikel 26 (Wet publieke gezondheid) en in het geval dat er zwangeren in het spel zijn. Daarbij gaat het onder meer om de identificatie van rubellavirus en parvovirus B19, waarbij besmettingen kunnen leiden tot een congenitale infectie. Ook in het kader van de eliminatie van mazelen en rubella dient de aan- dan wel afwezigheid van de verwekkers te worden vastgesteld. Representatieve surveillance (2 per 100.000) conform de WHO vereist dat in Nederland ongeveer 300-400 exantheem meldingen per jaar dienen te worden onderzocht op mazelen en rubella om aan die eliminatienorm te kunnen voldoen.

In het verleden ontbrak het de GGD aan voldoende mogelijkheden voor uitgebreid onderzoek en diagnostiek, maar daar is verandering in gekomen. Enerzijds is er (OGZ) budget beschikbaar voor de diagnostiek. Hierbij is het RIVM/IDS vooralsnog enige aanspreekpunt/lab voor deze OGZ diagnostiek. Mazelen en rubella zijn grotendeels gedekt via directe vergoeding. Vijfde ziekte is niet opgenomen in de diagnostiek voor landelijke surveillance; vergoeding vindt plaats via het OGZ diagnostiekbudget waarbij het RIVM een rekening naar de betreffende GGD stuurt. Anderzijds is de drempel voor diagnostiek verlaagd door niet-invasieve monsternames als vingerprikbloed en speeksel, en is nu nagestreefd hierbij zo veel mogelijk gebruik te gaan maken van alleen speeksel. De laboratoriumbepalingen zijn hier inmiddels in meegegroeid, en is ook minder klinisch materiaal nodig. Alhoewel vingerprikbloed nog steeds het meest betrouwbare monster oplevert, en van bestaande laboratoriumapparatuur en testen

gebruik kan maken (WHO, WER 2008, No. 25, 2008, 83, 225–232), blijkt dit in de praktijk toch minder goed realiseerbaar voor de OGZ, vanwege eerder genoemde barrières. Bovendien vereist de afname van vingerprikbloed nog steeds een consult via een professional.

Speekselmonsters zijn het minst invasief en daarmee het meest kindvriendelijk. Bovendien kan speeksel via zelf-afname worden verkregen, dus zonder tussenkomst van een professional. Dit biedt logistieke voordelen. Echter vergt speeksel een aparte laboratoriumtechnologie en zullen hierdoor slechts in enkele gespecialiseerde laboratoria toepassing kunnen vinden. Voor mazelen en rubella is adequate diagnostiek beschikbaar op basis van de PCR (detectie van viraal RNA). Meerdere grote laboratoria waaronder het RIVM hebben een PCR beschikbaar die wordt toegepast op nasofaryngeaal materiaal als keeluitstrijk en speeksel. De PCR-diagnostiek op speeksel kan als een goed alternatief worden gezien voor de antistofbepaling op serum, mits afgenomen binnen de daarvoor gestelde termijn van 7 dagen na ontstaan van exantheem. Er zijn gespecialiseerde antistoftesten beschikbaar voor speeksel, onder meer voor mazelen en rubella, maar die bieden vooralsnog weinig logistieke voordelen, en worden vooralsnog aangeboden door de referentielaboratoria (RIVM, EMC).

Voor parvovirus B19 ligt dit anders. De huidige standaard voor parvovirus B19-diagnostiek is een IgM-antistofbepaling op bloed/serum, maar op speeksel werken deze antistoftesten niet goed. Alternatief is een PCR bepaling op speeksel. Echter dienen dan meer (≥ 3) patiënten uit een cluster te worden onderzocht om met enige zekerheid te kunnen zeggen of er al dan niet sprake is geweest van een infectie met parvovirus B19, vanwege lagere sensitiviteit van detectie. In de praktijk kan het echter voorkomen dat er maar een enkel kind in aanmerking komt voor diagnostiek, hetzij omdat er maar één kind is met een aanwijzing voor viraal exantheem, of een cluster waarbij er maar één kind kan worden benaderd. In dat geval is de afname van speeksel onvoldoende voor identificatie, en wordt geadviseerd (vingerprik-) bloed af te nemen t.b.v. een IgM-antistofbepaling. Echter, in geval van een uitbraak van exantheem mogen we uitgaan van een grotere bereidheid om deel te nemen aan onderzoek wanneer alleen een beroep wordt gedaan op de afgifte van speeksel.

De belangrijkste revisie van het eerder uitgebrachte exanthemen algoritme in 2013 is dan ook dat de surveillance van mazelen, rubella en parvovirus B19 zich nu zo veel mogelijk richt op de afname van speeksel. Met de keuze voor alléén speeksel en een laboratoriumanalyse gebaseerd op PCR wordt de logistiek een stuk eenvoudiger, maar dient er wel rekening te worden gehouden met de gegeven inperkingen voor parvovirus B19 dat identificatie alleen betrouwbaar is op cluster niveau. De afname van vingerprikbloed en daarbij behorende serologische bepaling is dan alleen nog voorbehouden wanneer het een individueel geval betreft en een specifiek beroep wordt gedaan op parvovirus B19-diagnostiek. Het vingerprikbloed blijft derhalve onderdeel van het algoritme en van het diagnostisch pakket (voor optioneel gebruik).

In het algoritme wordt een aanbeveling gedaan voor de inzet van minimaal invasieve technieken bij het onderzoek van exanthemen, ten behoeve van de publieke gezondheid.

Bijlage 2. Beperking keuze verwekkers

Er bestaat een scala aan bekende en onbekende verwekkers van exanthenen. De meest bekende zijn: adenovirus, enterovirus (coxsackie A en enterovirus type 71 als verwekker hand-voet-mondziekte), humaan herpesvirus (zesde ziekte/exanthema subitum), parvovirus B19-virus (vijfde ziekte/erythema infectiosum), rubella- en mazelenvirus. Op dit moment zijn vooral parvovirus B19, mazelen- en rubellavirus van belang voor de publieke gezondheid, ook vanwege bestaande bestrijdingsprogramma's en de mogelijkheden voor primaire en/of secundaire preventie.

Behoudens in de gebieden waar vaccinatie geweigerd wordt op grond van geloofs- of levensovertuiging, is gezien de goede vaccinatiegraad binnen Nederland de kans klein dat er sprake is van een mazelen- of rubella-infectie. De reden voor het inzetten van diagnostiek naar mazelen en rubella ligt in het grote volksgezondheidsbelang van deze infecties en voor beide ziekten geldt dat er een eliminatiedoel is. Bij een bevestigd mazelen- of rubellageval is er een noodzaak voor bron- en contactopsporing, eventuele vaccinatie van contacten en postexpositiebehandeling (immunoglobuline bij mazelen). Dit stelt bijzondere eisen aan de sensitiviteit van surveillance.

Erythema infectiosum (parvovirus B19) is een frequent voorkomende infectie. Vroege opsporing van parvovirus B19 in de zwangerschap is van belang omdat door vroege medische interventies de zwangerschapsuitkomst mogelijk kan verbeteren. (Ref de Jong, J Clin Virol. 2006, 36(1):1-7). De identificatie van parvovirus B19 is belangrijk om zwangeren die aan het virus werden blootgesteld, te monitoren of zij ook geïnfecteerd raken (parvovirus B19-seroconversie), dan wel of zij reeds immuun zijn voor parvovirus B19 (IgG positief).

Een aparte vermelding verdient de groep A streptokokken als verwekker van roodvonk. Zowel op grond van het klinisch beeld alsook door een frequente spraakverwarring met rodehond. Omdat het klinische beeld van roodvonk ('schuurpapier huid', 'frambozentong') met iets meer klinische zekerheid kan worden onderscheiden van rubella, mazelen en vijfde ziekte, is roodvonkdiagnostiek niet opgenomen in dit algoritme. Voor roodvonk is er een aparte LCI richtlijn genaamd "groep A streptokokkeninfecties". Gezien de mogelijke consequenties voor het individu verdient roodvonk wel de aandacht en zo nodig antibiotische behandeling.

Bijlage 3. Inzet OGZ-diagnostiek

Dit algoritme is met nadruk NIET bedoeld voor klinische indicaties, waarbij er sprake is van ernstige verschijnselen of exanthenen bij zwangeren en immuungecompromitteerden. Deze behoren via de reguliere klinische zorg en diagnostiek afgehandeld te worden. Voor de individuele zwangere/ immuungecompromitteerde kan via het reguliere circuit, zo nodig cito, vastgesteld worden of hij/zij beschikt over antistoffen op basis van het eerder doormaken van de betreffende infectieziekte.

Inzet van OGZ-diagnostiek is wel van toepassing op solitaire of clustermeldingen van exanthenen die de GGD veelvuldig ontvangt in het kader van artikel 26 meldingen. Vooral als er sprake is van onrust door aantal zieken, snelle uitbreiding of mogelijk contact met ongevaccineerden, zwangeren of immuungecompromitteerden.

Indien bij clusters van exanthenen besloten wordt laboratoriumdiagnostiek uit te voeren, kan worden volstaan met afname van speeksel bij minimaal 2, bij voorkeur 3 personen uit het cluster voor detectie van mazelenvirus en/of rubellavirus. Door de relatief lage sensitiviteit van de parvovirus B19-PCR op speeksel, is afname van speeksel van tenminste 3 personen uit het cluster vereist. Voor de identificatie van de genoemde verwekkers (mazelenvirus, rubellavirus en parvovirus B19), geniet de PCR hierbij de voorkeur. In geval van een PCR-positief resultaat kan het materiaal in de meeste gevallen ook worden getypeerd t.b.v. bron- en contactopsporing. In geval van een sterke verdenking op mazelen of bevestigde mazelen, is aanvullend klinisch materiaal als urine (of keeluitstrijk) aan te bevelen. Monsters voor een PCR-bepaling (speeksel, urine) moeten bij voorkeur binnen 7dagen na de 1e ziektedag worden afgenomen.

Optioneel kan (vingerprik-) bloed worden afgenomen. Hierop is een (IgM-) antistofbepaling mogelijk, wat *de facto* nog steeds de meest gebruikte klinische standaard is voor een laboratoriumbevestiging van mazelen, rodehond of vijfde ziekte. Bovendien is deze bepaling robuust vanaf 1-2 dagen tot ongeveer 4-6 weken na de eerste ziektedag.* In geval dat er sprake is van een relatief late melding na het ontstaan van exantheem (> 7 dagen) en een laboratorium bevestiging is gewenst, kan daarom beter van deze methode gebruik worden gemaakt.

Indien de verwekker niet parvovirus B19, rubella of mazelen blijkt te zijn, kan men in het kader van de openbare gezondheidszorg (OGZ) besluiten aanvullende diagnostiek te verrichten naar verwekkers met een andere ziekte-impact of epidemiologie dan in dit algoritme is vastgelegd. Voorbeelden hiervan zijn humaan herpesvirus 6 (HHV-6) en/of enterovirus. Hierbij dient men zich te realiseren dat:

- diagnostiek niet altijd eenduidig is. Bij gebruik van PCR-diagnostiek is een goed onderscheid tussen acuut en chronisch niet altijd mogelijk. (Bijv. HHV6 IgM wordt aangetroffen in immunocompetente patiënten; over het algemeen zal het aantonen van IgM bij kinderen wel bij een recente infectie passen, bij volwassenen dient men met voorzichtigheid te interpreteren).
- met exanthenen als uitgangspunt de diagnostiek niet optimaal is op grond van de beschikbare samples. Voor enterovirusdiagnostiek is bij voorkeur fecesonderzoek gewenst .
- Nieuwe mogelijkheden in de diagnostiek en verdere automatisering op het gebied van de serologie en PCR bieden hiervoor goede handvatten, deels in ontwikkeling (microarray multiplex serologie) en deels uitontwikkeld (multiplex PCR, flow).

* WHO Measles and Rubella laboratory Manual. Second edition

http://www.who.int/immunization_monitoring/laboratory_measles_resources/en/index.html

Bijlage 4. Ontwikkeling in de laboratoriumtechniek

Routinediagnostiek

De gangbare laboratoriumdiagnostiek voor mazelen, rubella en vijfde ziekte is gebaseerd op detectie van IgM-antistoffen in serum (gouden standaard). Tegenwoordig zijn de meeste IgM-testen gebaseerd op de ELISA, handmatig of door een robot. Momenteel wordt vanuit de huisartsenpraktijk en vanuit de kliniek nog het meest serum aangeboden aan het laboratorium voor een antistofbepaling, daar dit het beste aansluit bij de praktische operationele mogelijkheden van de meeste laboratoria (zie bijlage 2b).

Enkele laboratoria, waaronder het referentie laboratorium voor mazelen en rubella (RIVM Bilthoven / Erasmus MC Rotterdam) hebben daarnaast ook methoden beschikbaar voor het aantonen van de verwekker in o.a. speeksel, keeluitstrijk of urine d.m.v. een nucleïnezuur amplificatietechniek, zoals de RT-PCR. Deze laatste methode is een goed alternatief voor serologische diagnostiek, mits de klinische monsters kunnen worden afgenomen binnen ongeveer 7-10 dagen na het begin van de klachten.

De RT-PCR diagnostiek is tevens de basis voor typering, en levert daarmee belangrijke informatie op om de bron van de infectie op te sporen en onderzoek te doen naar mogelijke verspreiding van het virus. Deze typering is namelijk van belang om de effectiviteit van het Rijksvaccinatieprogramma te kunnen evalueren en voor risico-evaluaties bij eventuele zwangere contacten. Daarnaast is de virustypering een belangrijk instrument in de monitoring van het streven van de WHO om mazelen en rubella te elimineren binnen Europa, en waarvoor de afzonderlijke Europese lidstaten, w.o. Nederland, zich aan hebben gecommitteerd*.

Surveillancediagnostiek (niet-invasieve alternatieven)

Er zijn voor mazelen, rubella en voor vijfde ziekte diagnostische alternatieven beschikbaar die minder invasief zijn voor de patiënt dan laboratoriumbepalingen op veneus bloed. Alternatieven die de WHO omarmt zijn onder meer vingerprikbloed en speeksel. Ook voor regionale bestrijdingsdoelstellingen is men gebaat bij een meer frequente diagnostiek van exanthemen met minder belastende monsternames, met name voor rubella en vijfde ziekte. Mits aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan, bieden zowel IgM-antistofdetectie op vingerprikbloed of in speeksel, en virusdetectie in speeksel (op basis van de PCR) voldoende sensitiviteit t.b.v. de surveillance en de bestrijding.** Hoewel deze bepalingen niet zijn bedoeld als vervanging voor de diagnostiek bij de individuele patiënt, bieden de alternatieven onder bepaalde omstandigheden gelijkwaardige specificiteit en sensitiviteit t.o.v. een IgM-antistofbepaling op serum (de gouden standaard) en worden ze ook dienovereenkomstig ingezet, vooral de RT-PCR. Deze alternatieven zijn voor mazelen, rubella en vijfde ziekte onderzocht op het RIVM, en voor wat betreft mazelen en rubella ook internationaal voldoende geaccepteerd als alternatief voor veneus bloed ([WHO](#)).

Speeksel is het minst invasief en kent het voordeel van zelfafname. Echter, voor speeksel kunnen enkele laboratoria alleen adequate diagnostiek aanbieden voor mazelen en rubella en op basis van RT-PCR, mits klinische monsters ook binnen 7-10 dagen na het begin van de klachten kunnen worden afgenomen. Serologische bepalingen op speeksel zijn alleen voorhanden voor mazelen en rodehond, maar relatief duur, en daardoor weinig interessant voor de meeste laboratoria.

Voor humane parvovirus B19 is een antistofbepaling op serum de standaard. Een antistofbepaling op vingerprikbloed biedt hierbij gelijkwaardige specificiteit en sensitiviteit als op serum, mits het laboratorium een adequaat protocol voorhanden heeft voor de opwerking van gedroogd bloed (opgevangen op een kaartje), of in staat is om serum af te nemen en te testen dat afkomstig is van enkele druppeltjes bloed opgevangen in een buisje. Mits aan bepaalde criteria wordt voldaan, kan speeksel ook worden getest op de aanwezigheid van parvovirus B19-DNA om vijfde ziekte aan te tonen. Echter, om met enige betrouwbaarheid parvovirus B19 als oorzaak aan te kunnen wijzen bij een uitbraak van exantheem, moet bij ten minste 2 (liefst 3) personen met een representatief ziektebeeld speeksel worden afgenomen binnen 7 dagen na de eerste ziektedag. Dit in verband met een lagere sensitiviteit van parvovirus B19-DNA-bepalingen op speeksel (68%, Van Binnendijk, Bodewes en collega's, gebaseerd op data afkomstig uit het mazelen/rubella surveillance programma 2004-2018)

Ten slotte heeft Het RIVM eerder multiplex-serologie ontwikkeld en gevalideerd op basis van microarray specifiek gericht op de doelziekten mazelen, rodehond en vijfde ziekte. Hiermee is een differentiële diagnose realiseerbaar van deze 3 ziekten op basis van de afname van serum of van vingerprikbloed, en ook met een sensitiviteit en specificiteit op het niveau van individuele commerciële EIA testen. Het voordeel van microarray is dat kan worden volstaan met slechts een enkele druppel (vingerprik-) bloed. Verder brengt dit ook kostenbesparing met zich mee t.o.v. individuele bepalingen. Momenteel wordt de microarray beperkt ingezet of er wordt uitgeweken naar een commerciële test (parvovirus B19) vanwege het beperkte aantal aanvragen waarbij nog (vingerprik-) bloed wordt afgenomen.

*WHO Euro surveillance guidelines 2009, http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/79020/E93035.pdf

**Van Binnendijk et al. (2003). *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.Inf.Dis 188, 989-903*

***Van Binnendijk et al, ongepubliceerde data afkomstig uit het mazelen/rubella surveillance programma 2003-2017