



# Mazelen Richtlijn

Morbilli



## Samenvatting

**Verwekker:** Mazelenvirus.

**Besmettingsweg:** Aerogeen.

**Incubatietijd:** Expositie tot begin van het exantheem: 7-18 (gemiddeld 14) dagen.

**Besmettelijke periode:** 4 dagen vóór tot 4 dagen na het begin van het exantheem.

**Maatregelen:** Bron- en contactonderzoek, contact vermijden met risico-contacten gedurende besmettelijke periode; immunisatie contacten op indicatie.

**Symptomen:** hoge koorts, hoesten, neusverkoudheid, oor- of oogontsteking. Grofvlekkig exantheem. In ernstige gevallen ook longontsteking of hersenontsteking.

**Overig:** Zeer besmettelijk. Vaccinatie tegen mazelen is in het RVP opgenomen (BMR)

## Versiebeheer

Vastgesteld door het LOI op 9 juni 2020. Met dank aan C.A.J. van Bokhoven-Rombouts, arts GGD Gelderland Zuid (auteur).

Commentaren van dr. Helma Ruijs (arts infectieziektebestrijding LCI/RIVM), NVOG, NVK en NHG.

NVMM (Diagnostiek) oktober 2019 vastgesteld door NVMM. Arboparagrafen tot stand gekomen met medewerking van het NCvB (2020).

### Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:

- Meer aandacht voor beeld bij partieel immune patiënten.
- Beschrijving meldingen in Europa/Nederland zoals afgelopen jaren gezien en SSPE-incidentie zoals in recente uitbraken gezien over de wereld en casuïstiek in NL.
- Dierlijke virussen beschreven.
- Meer aandacht voor zwangerschap.
- Indicaties immunoglobuline bij baby's waren voorheen 1) kinderen onder de 6 maanden geboren uit niet-immune moeders; 2) kinderen tussen de 4-6 maanden van gevaccineerde moeders. In de Engelse richtlijn (public health England) staat dat je alle kinderen onder de 6 maanden immunoglobulines moet geven omdat ook bij kinderen van immune moeders de bescherming na een aantal maanden verdwijnt (zie ook literatuur van Leuridan en Waaijenborg). Zij geven zelfs kinderen tot 8 mnd HNIG als binnen het gezin mazelen voorkomt. Ook omdat je geen vaccinatie wil geven onder de 6 maanden ivm interferentie van de eventueel nog wel aanwezige maternale antilichamen. Op grond van bovenstaande inzichten de groepen 1 en 2 uit de vorige richtlijn samengevoegd tot 'kinderen onder de 6 maanden'.
- Toegevoegd bij behandeling: Een verbeterde uitkomst voor behandeling met virusremmers als ribavirine wordt over het algemeen niet gezien (Barnard 2004, Hara 2003).
- Recente inzichten en studies n.a.v. vervroegd vaccineren zijn toegevoegd.

- Toegevoegd onder Contactonderzoek: tot 2 uur na het verlaten van een ruimte kan nog in de lucht mogelijke besmetting plaatsvinden.
- Het nieuwe meldingscriterium 'detectie van een significante stijging van mazelenspecifieke IgG-antistoffen of vingerprikbloed' vervangt het oude meldingscriterium 'detectie van een ten minste viervoudige titerstijging in mazelenspecifieke IgG-antistoffen in serum of vingerprikbloed'. Dit sluit aan bij de huidige diagnostische praktijk.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Mazelenvirus behoort tot de familie van de Paramyxoviridae, genus morbillivirus. Het mazelenvirus bestaat uit een enkelstrengs RNA-genoom dat wordt beschermd door virale eiwitten en omhuld door een lipidemembraan. Het virus is antigeen stabiel, waardoor het vaccin virus een goede bescherming geeft tegen alle thans circulerende wildtype-stammen (er zijn nu 24 coryza genotypen bekend) (Strebel 2018). Veterinair: dierlijke virussen verwant aan morbilli Aan mazelen verwante virussen uit dit genus zijn runderpestvirus en canine distempervirus (hondenziekte). Ook zijn verschillende morbillivirussen beschreven bij zeezoogdieren als zeehonden en dolfinen. Het runderpestvirus is sinds 2011 met succes geëlimineerd (Morens 2011).

### Dierlijke virussen verwant aan morbilli

Aan mazelen verwante virussen uit dit genus zijn runderpestvirus en canine distempervirus (hondenziekte). Ook zijn verschillende morbillivirussen beschreven bij zeezoogdieren als zeehonden en dolfinen. Het runderpestvirus is sinds 2011 met succes geëlimineerd (Morens 2011).

### Pathogenese

Mazelen kent een bifasisch verloop.

In de eerste fase infecteert het mazelenvirus de mens via het respiratoire epitheel. Lokale vermeerdering van het virus vindt plaats in de lymfoïde weefsels in de luchtwegen.

In de tweede fase volgt viremie als gevolg van het circuleren van virusgeïnfecteerde lymfocyten in het bloed. Vrij virus is bij mazelen vrijwel nooit aanwezig. De viremie resulteert in een gegeneraliseerde infectie waarbij het virus repliceert in lymfocyten van alle lymfoïde weefsels en organen en zich verspreidt naar endotheelcellen, epitheelcellen, dendritische cellen en keratinocyten. repro

Het exantheem ontstaat waarschijnlijk door infectie van het vasculaire endotheel, waarbij vasodilatatie en permeabilisatie optreedt. Het hoesten en verkoudheid ontstaan door beschadiging van de respiratoire mucosa.

### Incubatieperiode

De incubatieperiode van expositie tot begin van de prodromale fase duurt 7 tot 14 dagen (gemiddeld 10 dagen). De incubatieperiode van expositie tot begin van het exantheem bedraagt 7 tot 18 dagen (gemiddeld 14 dagen) (Burgmeijer 2007).

## Ziekteverschijnselen

Mazelen begint plotseling met algemene malaise, koorts, conjunctivitis, verkoudheid en hoesten. De koorts neemt in de loop van 2 tot 3 dagen geleidelijk toe tot meer dan 39°C (prodromale fase). Aan het einde van de prodromale fase, net voor het ontstaan van het exantheem, kunnen bij 30% van de patiënten Koplikse vlekjes (kleine witte vlekjes op het mondslijmvlies) ontstaan die pathognomonisch zijn voor mazelen. Ze verdwijnen binnen enkele dagen (Strebel 2018, Mandell 2014).

3-7 dagen na ontstaan van de klachten ontwikkelt zich een gegeneraliseerd grofvlekkig exantheem dat ruw aanvoelt (als schuurpapier). Het begint achter de oren en langs de haargrens en breidt zich in 3 dagen uit via gezicht, nek, borst, romp naar de ledematen. Na enkele dagen verbleekt het weer. In totaal duurt deze exanthemateuze fase meestal 7-10 dagen.

## Complicaties

De complicaties die bij mazelen optreden hangen samen met het effect van het mazelenvirus op de luchtwegen en op het immuunsysteem. Na het doormaken van mazelen zijn de patiënten enkele maanden tot jaren verhoogd vatbaar voor andere infecties (Gadroen 2018, Laksono 2018).

De meest voorkomende complicaties zijn:

- otitis media (5-10% van de mazelenpatiënten)
- laryngotracheobronchitis (5-10% van de mazelenpatiënten)
- bronchiolitis (5-10% van de mazelenpatiënten)
- pneumonie (1-5% van de mazelenpatiënten). Longontsteking kan veroorzaakt worden door het mazelenvirus zelf of door een bacteriële superinfectie.
- encefalitis (0,1% van de mazelenpatiënten). Hiervan zijn verschillende vormen bekend:

1. mazelenencefalitis
2. acute postinfectieuze encefalitis
3. subacute scleroserende panencefalitis (SSPE). Dit is een progressieve, fatale hersenontsteking. De klinische symptomen van SSPE manifesteren zich meestal pas een aantal jaren (gemiddeld 4 tot 10 jaar) na de infectie. SSPE ontwikkelt zich bij 4-11 op de 100.000 mazelenpatiënten (Campbell 2007). Bij kinderen die voor de leeftijd van 1 jaar een mazeleninfectie krijgen is het risico groter: 18 per 100.000 (Miller 2004). Een Duitse studie schat het risico op 30-59 per 100.000 mazeleninfecties bij kinderen onder de 5 jaar (Schönberger 2013).

## Sterfte

De case fatality rate voor kinderen <5 jaar is wereldwijd gemiddeld 3,3%, maar laat een grote spreiding zien (Portnoy 2019, Pinkbook). In Nederland is de kans om aan mazelen te overlijden naar schatting ongeveer één op de 10.000 patiënten, gebaseerd op de epidemieën van 1999/2000 en 2013/2104 en gecorrigeerd voor onderrapportage (Woudenberg 2020).

Inlage-inkomenslanden en conflictgebieden heeft mazelen in combinatie met ondervoeding vaak een ernstig verloop. De ziekte kan in die omstandigheden naast de gebruikelijke complicaties leiden tot hemorragisch exantheem, huidinfecties, diarree, dehydratie, keratitis en blindheid. De mortaliteit bedraagt in deze landen tussen de 5-10%, in sommige gebieden nog hoger.

## Mild verloop bij partiële immuniteit

Bij partieel immune personen kan mazelen wel asymptomatisch of mild verlopen. Partieel immune personen zijn:

- baby's die nog gedeeltelijk beschermd zijn door maternale antistoffen;
- mensen die laat of onvoldoende immuunglobuline hebben gekregen na contact met een mazelenpatiënt;
- secundair vaccinfalen (waning immunity) (Hahne 2016)

Bij mild verlopende mazelen kunnen exantheem, koorts, hoesten, verkoudheid en conjunctivitis minimaal of afwezig zijn (Mandell 2014). Ook Koplikse vlekjes zijn gering in aantal of afwezig. Het exantheem volgt het normale patroon voor mazelen, dus beginnend achter de oren en uitbreidend via gezicht en romp naar de extremiteiten, maar de vlekken confluëren meestal niet. De kans op secundaire transmissie van gevaccineerden die mazelen doormaken, is uitermate gering (Hahne 2016, Cherry 2018, De Serres 2013).

### **Asymptomatische infectie**

Asymptomatisch beloop van mazelen komt bij niet-immune mensen niet voor. Indien een persoon met een vaccingeïnduceerde immuniteit geïnfecteerd wordt met mazelen, geeft dit een booster van de mazelenvirus specifieke antistoftiter en verloopt de infectie in de regel asymptomatisch (Hahné 2016).

### **Natuurlijke immuniteit**

Het doormaken van mazelen geeft doorgaans levenslange immuniteit.

Vanaf het moment dat het exantheem verschijnt zijn er veelal virusspecifieke IgG- en IgM-antistoffen aantoonbaar. De IgM-titer stijgt tot een maximum op de 10e dag en daalt vervolgens. Na 6 tot 12 weken is IgM niet meer te detecteren. De IgG-titer stijgt tot de 30e dag, en blijft dan levenslang aantoonbaar. De concentratie mazelenvirus specifieke neutraliserende antilichamen in serum is een goede graadmeter voor bescherming tegen mazelenvirusinfectie: concentraties van meer dan 120 mIU/ml zijn voldoende voor bescherming (Chen 1990, Samb 1995).

### **Maternale antistoffen**

Baby's van tegen mazelen gevaccineerde moeders zijn gemiddeld 3-4 maanden (beschermd door maternale antistoffen (Leuridan 2010, Gagneur 2006, Waaijenborg 2013). Bij baby's van moeders die mazelen hebben doorgemaakt duurt de bescherming tot ongeveer 6 maanden.

Waar virusneutraliserende antistoffen voldoen voor bescherming tegen infectie, worden voor het klaren van een mazelenvirusinfectie cytotoxische T-lymfocyten van cruciaal belang geacht. Dit wordt mede geïllustreerd door het feit dat patiënten met een gecompromitteerde cellulaire immuunrespons ernstige complicaties ontwikkelen na mazelenvirusinfectie, terwijl patiënten met agammaglobulinemie normaal kunnen herstellen van mazelen (Good 1956).

### **Reservoir**

De mens is de enige natuurlijke gastheer van het mazelenvirus, maar apen kunnen ook met het virus besmet worden.

## Besmettingsweg

Meestal via druppelinfectie vanuit de neus- en keelholte van de patiënt.

Andere besmettingswegen:

- direct contact;
- indirect contact (handen, deurknoppen);
- verspreiding via de lucht door middel van druppelkernen.

## Besmettelijkheid

Mazelen is één van de meest besmettelijke infectieziekten. Het aantal secundaire ziektegevallen dat een patiënt met mazelen in een volledig vatbare populatie veroorzaakt (basale reproductiegetal  $R_0$ ) is 12 tot 18 ([Guerra 2017](#)). Het mazelenvirus kan enkele uren in druppeltjes in de lucht overleven. Besmetting tijdens kortdurende expositie (bijvoorbeeld in de wachtruimte van een huisartsenpraktijk) is beschreven.

## Besmettelijke periode

4 dagen vóór tot 4 dagen na het van het begin van het exantheem.

## Diagnostiek

Zie mazelenvirus in het [Diagnostisch vademecum \(RIVM.nl\)](#). **Hoofdstuk Diagnostiek vastgesteld 7 oktober 2019.**

## Diagnostiek

Door een arts die ervaring heeft met mazelen is een klassiek mazelenbeeld met hoge koorts, hoesten, conjunctivitis, Koplikse vlekjes en een grofvlekkig exantheem beginnend achter de oren en in het gezicht te herkennen. Mazelen is echter een zeldzame ziekte geworden en verloopt lang niet altijd volgens het klassieke patroon, waardoor mazelen klinisch gemakkelijk verward kan worden met andere exantheemziekten. Bij patiënten met een donkere huidkleur is het exantheem vooral voelbaar. Daarom is bij het vermoeden van mazelen laboratoriumbevestiging geïndiceerd.

## Microbiologische diagnostiek

### Directe diagnostiek

Moleculaire diagnostiek (RT-PCR) is geschikt voor keeluitstrijk, speeksel, urine (bij voorkeur sedimenteren) en eventueel bloedmonsters (bij voorkeur EDTA-volbloed om witte bloedcellen te verkrijgen). De sensitiviteit van de RT-PCR is bij materiaal verkregen binnen 3 dagen na het optreden van exantheem, hoger dan 80%. Bij later verkregen materiaal daalt de sensitiviteit snel (50% na 2 weken en lager dan 20% na 3 weken) (WHO 2008). In sommige gevallen kan viraal RNA worden gedetecteerd tot wel 5 (urine) en 7 (speeksel) weken na optreden exantheem (Van Binnendijk 2003).

Virusisolatie door middel van kweek wordt niet routinematig voor diagnostiek uitgevoerd. Detectie van virus door kweek is minder gevoelig dan RT-PCR (WHO 2008, Van Binnendijk 2003).

### Indirecte diagnostiek

Recente infecties met mazelenvirus kunnen worden aangetoond door de aanwezigheid van mazelenvirus-specifieke IgM-antistoffen. Mazelenvirus-specifieke IgM-antistoffen uit serum, vingerprikbloed of speeksel kunnen tot 6 weken na ontstaan van exantheem worden aangetoond. De sensitiviteit van IgM is >60-70% bij monsters verzameld binnen 0-3 dagen na optreden exantheem en >90% bij monsters verzameld tussen 4 en 28 dagen (WHO 2008). Foutpositieve IgM-uitslagen zijn mogelijk, onder andere door de aanwezigheid van reumafactor (WHO 2017). Bij enkel positieve serologie, zonder duidelijke epidemiologische link met een mazelenuitbraak, is bevestiging middels RT-PCR daarom zeer raadzaam. Bij combinatie van directe (RT-PCR) en indirecte (serologie) diagnostiek is mazelen in meer dan 99% van de gevallen te diagnosticeren. Confirmatie van laboratoriumuitslagen kan plaatsvinden bij het mazelen- en rodehondreferentielaboratorium van de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in Nederland, te weten RIVM-IDS en Erasmus MC-Viroscience.

Een recente mazeleninfectie kan ook bewezen worden door een seroconversie of een significante stijging van mazelen-specifieke IgG-antistoffen in gepaarde acute en convalescente serummonsters. Ook hier geldt dat wanneer er geen epidemiologische link is met een bevestigde mazelenpatiënt of een uitbraak, aanvullende diagnostiek middels RT-PCR raadzaam is.

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

Genotypering is mogelijk via het RIVM-IDS en Erasmus MC-Viroscience. Genotypering wordt in combinatie met epidemiologische gegevens gebruikt om transmissieketens te identificeren, en zo vast te stellen of er sprake is van een geïmporteerde of import-gerelateerde infectie, danwel of er endemische transmissie is van het virus (Rota 209).

Bij alle solitaire gevallen, en voor tenminste twee gevallen in ieder epidemiologisch cluster, wordt daarom gevraagd aan de GGD om te zorgen dat materialen voor PCR (urine, speeksel en keeluitstrijk) worden ingestuurd naar het RIVM-IDS of Erasmus MC-Viroscience.

### **Niet-microbiologische diagnostiek**

N.v.t.

## **Risicogroepen**

### **Verhoogde kans op infectie**

Iedereen die niet beschermd is door vaccinatie of nog geen doorgemaakte infectie mazelen heeft doorgemaakt kan mazelen krijgen. De kans is groter bij sociale of geografische clustering van niet-immune personen; clustering op scholen, kinderopvang, kerk of andere instellingen waar mensen die afzien van vaccinatie (vanwege religie of andere redenen) samenkomen.

- mensen die om religieuze, antroposofische of andere redenen niet gevaccineerd zijn;
- kinderen die hun eerste BMR-vaccinatie (op 14 maanden) nog niet hebben gekregen maar bij wie maternale antistoffen niet of niet meer aanwezig zijn.

### Wie is beschermd tegen mazelen?

Omdat mazelen zeer besmettelijk is, hebben de meeste volwassenen geboren voor 1965 de ziekte doorgemaakt en als gevolg daarvan natuurlijke immuniteit verworven. Volwassenen geboren tussen 1965 en 1975 zijn mogelijk minder goed beschermd omdat er in hun kinderjaren ten gevolge van de vaccinatie minder circulatie van het mazelenvirus was.

Wie hebben mazelen en/of BMR-vaccinaties aangeboden gekregen?

- Geboren na 1-1-1975 en voor 1-1-78: 1x mazelenvaccin
- Geboren na 1-1-1978 en voor 1-1-83: 1x mazelenvaccin (14 mnd) 1x BMR (9 jaar)
- Geboren na 1-1-1983 en voor 1-1-86: 2x BMR (inhaalcampagne)
- Geboren na 1-1-1986: 2x BMR, bij 14 mnd en 9 jaar (regulier RVP)

Wie zijn er beschermd tegen mazelen?

>>> Personen die een mazeleninfectie hebben doorgemaakt

- Personen geboren voor 1965 (toen was er uitgebreide circulatie van mazelen)
- Personen geboren tussen 1965 en 1975 die anamnestic mazelen hebben doorgemaakt
- Ongevaccineerde kinderen en volwassenen binnen de reformatorische gezindte die anamnestic mazelen hebben doorgemaakt
- Ongevaccineerde personen met een gedocumenteerde immuniteit tegen mazelen (IgG tegen mazelen positief)

>>> Personen geboren vanaf 1975 die gevaccineerd zijn volgens het Rijksvaccinatieprogramma

- 1 mazelen- of BMR-vaccinatie geeft 95% bescherming
- 2 mazelen- of BMR-vaccinaties geven 99% bescherming

>>> Personen die (gedocumenteerd) gevaccineerd zijn buiten het Rijksvaccinatieprogramma

- Personen geboren voor 1975 die via de huisarts gevaccineerd zijn
- Personen met vaccinatiebewijs

### Verhoogde kans op ernstig beloop

- Zeer jonge kinderen: (< 1 jaar), vooral pasgeborenen van niet-immune moeders hebben een verhoogde kans op ernstige complicaties en sterfte. Zie verder onder mazelen en zwangerschap.
- Volwassenen: met de toename van de leeftijd is er een verhoogde kans op complicaties.
- Immungecompromitteerde personen, bijvoorbeeld personen met leukemie of personen die behandeld worden met cytostatica: risico op progressieve infectie met fatale afloop. Bij patiënten met een verminderde cellulaire immuniteit kan mazelen een zeer ernstig verloop vertonen; mortaliteit van 40-70% is beschreven voor kanker- en aidspatiënten (Mandell 2014, Kaplan 1992, Permar 2006). Bij deze patiënten kan de ziekte atypisch verlopen (zonder optreden van exantheem) maar met een hoog percentage complicaties zoals pneumonie (82%) en encefalitis (27%) (Strebel 2018).

- In lage-inkomenslanden en conflictgebieden heeft mazelen in combinatie met ondervoeding vaak een ernstig verloop. De ziekte kan in die omstandigheden naast de gebruikelijke complicaties leiden tot hemorragisch exantheem, huidinfecties, diarree, dehydratie, keratitis en blindheid. De mortaliteit bedraagt tussen de 5-10%, in sommige gebieden nog hoger.

### **Werkgerelateerde risicogroepen**

**Risicolopers:** niet-immune werknemers die frequent reizen naar of verblijven in endemische gebieden (zoals zakenreizigers, welzijnswerkers, medewerkers van luchtvaartmaatschappijen/cruiseschepen) en gezondheidswerkers/(para)medisch studenten die in contact kunnen komen met mazelenpatiënten (COUT09). Dit geldt vooral voor personen geboren tussen 1965 en 1975 (gebrek aan natuurlijke immuniteit en onvolledig of niet gevaccineerd). Ook werknemers op scholen/kinderdagverblijven (AI14) met name in regio's met een lage vaccinatiegraad.

**Risicovormers:** personen werkend met zeer jonge kinderen (m.n. pasgeborenen van niet-immune moeders/nog niet gevaccineerde kinderen van 6-14 maanden) of medisch kwetsbaren (niet-immune zwangeren en immuungecompromitteerden). Dit betreft personen werkzaam in de zorg (met name op de kinder-, neonatologie-, kraam- en verloskundeafdeling en afdelingen met immuungecompromitteerde patiënten), de kinderopvang en op consultatiebureaus.

Bij risicovormers (niet-immuun en werkend met kwetsbaren/niet beschermden) wordt in geval van onbeschermd blootstelling of bevestigde infectie een werkverbod geadviseerd, zie [Advies Bescherming tegen mazelen in de gezondheidszorg](#).

### **Risico's mazelen tijdens de zwangerschap**

#### **Risico zwangere (zelf)**

Er zijn aanwijzingen dat zwangeren een verhoogd risico hebben op een ernstig beloop van mazelen.

#### **Risico voor het ongeboren kind**

Mazelen veroorzaakt bij de foetus geen aangeboren afwijkingen, maar kan in zeldzame gevallen leiden tot spontane abortus of vroeggeboorte (Rasmussen 2015, Ornoy 2006, Morgan-Capner 2002, Eberhard-Phillip 1993).

#### **Risico pasgeborene**

Zeer jonge kinderen: (< 1 jaar), vooral pasgeborenen van niet-immune moeders hebben een verhoogde kans op ernstige complicaties en sterfte. Baby's van ongevaccineerde moeders zijn onbeschermd, baby's van gevaccineerde moeders hebben tot 3-4 maanden beschermende antistoffen en baby's van moeders die mazelen hebben doorgemaakt tot circa 6 maanden (Waaijenborg 2013).

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**



Intensieve vaccinatiecampagnes hebben ertoe geleid dat het aantal overledenen aan mazelen wereldwijd gedaald is. In 2018 had 85% van de kinderen wereldwijd ten minste één vaccinatie tegen mazelen gehad, in 2000 was dat 72%. Mazelen komt nog over de gehele wereld voor met een incidentie wereldwijd van 19 per miljoen (Dabbagh 2016). Ook in endemische landen treedt de ziekte meestal op in epidemieën. De omvang en frequentie van deze epidemieën is afhankelijk van het aantal vatbare personen in de bevolking (WHO 2019). Mazelen in sommige landen (met name conflictgebieden) nog steeds een van de belangrijkste doodsoorzaken voor kinderen onder de 5 jaar (WHO2016).

In gebieden met een hoog geboortecijfer en een lage vaccinatiegraad treden jaarlijkse grote epidemieën op onder jonge kinderen. In gebieden met een vrijwel volledig gevaccineerde populatie worden slechts incidenteel kleine uitbraken gezien, meestal onder wat oudere schoolkinderen. Primair vaccinfalen (het niet aanslaan van een levend vaccin bij een deel van de gevaccineerden) en clustering van niet-gevaccineerden speelt daarbij een belangrijke rol (Markowitz 1990).

In enkele Europese landen ligt de vaccinatiegraad echter ver onder de 95% die nodig is voor eliminatie van mazelen. Er zijn de laatste jaren in meerdere Europese landen mazelenuitbraken gerapporteerd in landen met een lage vaccinatiegraad (ECDC).

## Voorkomen in Nederland

Voor de invoering van mazelenvaccinatie maakte vrijwel iedereen in Nederland voor de basisschoolleeftijd al mazelen door en was er om het jaar was er een grote, landelijke epidemie. Vanaf 1945 was de letaliteit tijdens de epidemieën gemiddeld 16 per 100.000 gevallen. 5% van de patiënten kreeg complicaties zoals pneumonie en andere ernstige respiratoire aandoeningen. De incidentie van encefalitis nam toe met de leeftijd: 1/14.000 gevallen bij 0-4-jarigen en 1 per 2500 gevallen bij >10 jaar. Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE), een jaren later optredende en altijd dodelijke complicatie van mazelen, kwam 10-15 keer per jaar voor (Beersma 1988).

Na invoering van vaccinatie tegen mazelen in 1976 nam de incidentie snel af. In dat jaar werden 2500 gevallen van mazelen bij de Inspectie voor de Volksgezondheid gemeld, 3 jaar later nog maar 56.

Een mazelenuitbraak kan ontstaan op plekken waar de immuniteit minder dan 90% is. Die clustering van vatbaren in geografische gebieden of sociale groeperingen komt voor in regio's waar veel bevindelijk gereformeerden bij elkaar wonen, op antroposofische scholen en op kinderdagverblijven waar vatbare baby's bij elkaar verblijven die nog te jong zijn om gevaccineerd te worden.

In 1983, 1987-1988 en 1992-1993 waren er uitbraken onder ongevaccineerden. Daarbij viel op dat een verschuiving plaatsvond naar oudere leeftijdscategorieën.

In 1999-2000 was er een landelijke epidemie die bijna een jaar duurde. Er werden 3300 patiënten met mazelen gemeld van wie 95% niet gevaccineerd was. De belangrijkste complicaties waren otitis media (7%) en pneumonie (5%). Drie personen overleden tijdens de epidemie aan mazelen (Hof 2002, Binnendijk 2003). Er is ook een vierde sterfgeval gerelateerd aan deze epidemie: een 17-jarige jongen die overleed aan SSPE die hij tijdens de epidemie van 1999-2000 als 4-jarige opliep (Hepp 2015).

In 2008 was er een uitbraak in de regio Den Haag, met circa 100 ziektegevallen zonder sterfgevallen, rond indexpatiënten die om antroposofische redenen niet gevaccineerd waren. De patiënten waren 10-48 jaar (Hahné 2010).

In 2013-2014 was er een landelijke epidemie, vooral onder ongevaccineerden uit de Biblebelt. Er werden 2700 patiënten met mazelen gemeld. De mediane leeftijd was 10 jaar, met een spreiding van 0-68 jaar. De meeste patiënten waren tussen de 4-17 jaar. De leeftijd lag daarmee hoger dan tijdens de epidemie van 1999-2000. De waarschijnlijke verklaring is dat de interepidemische periode langer was dan tussen de voorgaande epidemieën. Tijdens de epidemie overleed een 17-jarig meisje aan de complicaties van mazelen. 4 jaar later overleed nog een kind aan SSPE. In 2019 is nog een kind met SSPE gediagnosticeerd. Anders dan bij de eerdere uitbraken in Nederland werd in gemeenten met een lage vaccinatiegraad vervoegde vaccinatie geadviseerd voor kinderen tussen de 6 en 14 maanden (Woudenberg 2017, Opstelten 2013).

Buiten de epidemieën worden er in Nederland 10-20 mazelenpatiënten per jaar gemeld: (2015: 7, 2016: 6, 2017: 16, 2018: 24) meestal betreft dit infectie die in het buitenland zijn opgelopen. Hier ligt momenteel ook het grootste risico, gezien de momenteel lopende epidemieën in diverse landen.

## Preventie

### Actieve immunisatie

### Voor BMR-vaccinaties zie Factsheet BMR.

#### Vaccinatie als uitbraakmaatregel

In het RVP worden kinderen met 14 maanden gevaccineerd. Kinderen tussen 6-14 maanden die een reëel risico lopen op mazelen kunnen [vervroegd gevaccineerd worden met BMR](#) (voor jongere kinderen is passieve immunisatie geïndiceerd na blootstelling). Voorbeelden van een reëel risico zijn een reis naar een land waar mazelen veel voorkomt of contact met een mazelenpatiënt. Ook asielzoekerskinderen die in een COA-opvanglocatie verblijven krijgen de BMR vervoegd aangeboden. ([Zie RVP-richtlijn](#)). Bij een landelijke epidemie neemt het Outbreak Management Team een besluit over al dan niet aanbieden van vervoegde vaccinaties.

Vanwege de grotere kans op vaccinfalen ten gevolge van nog aanwezige maternale antistoffen en een verminderd immuunsysteem, moet bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar de vaccinatie na de eerste verjaardag herhaald worden (zie [Afweging BMR-vaccinatie gegeven voor de leeftijd van 14 maanden](#)).

Een meta-analyse naar de immunogeniciteit van mazelenvaccinatie onder de 9 maanden laat zien dat de seroconversie 50% (95% CI 29-71) is bij kinderen die op de leeftijd van 4 maanden gevaccineerd werden en 85% (69-97) bij kinderen die op 8 maanden gevaccineerd werden (Lochlainn 2019). Uit onderzoek in Nederland is gebleken dat vervoegd gevaccineerde kinderen ook na de BMR1-vaccinatie op 14 maanden wat minder antistoffen in hun bloed hadden dan kinderen van wie de BMR-1 hun eerste vaccinatie was, en dat het aantal antistoffen ook wat sneller daalde (Brinkman 2019).

Daarnaast is er een indicatie voor BMR-vaccinatie als postexpositieprofylaxe, zie paragraaf Postexpositieprofylaxe.

### Vaccinatie (arbo)

Een éénmalige vaccinatie is voor volwassenen in Nederland, zo lang de vaccinatiegraad rond de 95% ligt, voldoende, behalve voor medewerkers in de gezondheidszorg: zie [Advies Bescherming tegen mazelen in de gezondheidszorg \(CDC\)](#).

## Passieve immunisatie

### Samenstelling

Mazelenimmunoglobuline heeft een specifieke immuniserende werking tegen het mazelenvirus. De antistoffen neutraliseren het virus, waardoor het niet meer kan binden aan de targetcellen. In Nederland is echter geen mazelenimmunoglobuline verkrijgbaar. Daarom wordt ter voorkoming van mazelen in bijzondere gevallen binnen 1 week na blootstelling aan het virus humaan gammaglobuline gegeven ([Public Health England](#), Follin 2008).

### Doseringsschema humaan gammaglobuline

- Voor zuigelingen van niet-immune moeders is de dosering 0,6 ml per kg, met een maximum van 5 ml, intramusculair.
- Voor niet-immune zwangeren is de dosering 15 ml, intramusculair ([PHE 2009](#))
- Postexpositieprofylaxe voor immuungecompromitteerden altijd in overleg met de behandelend arts.

#### GammaQuin

GammaQuin bevat relatief hoge concentraties anti-mazelenantistoffen wanneer je dit vergelijkt met de concentraties van immunoglobulinepreparaten zoals gedocumenteerd in het PEP-document van de HPA/UK (HNIG), maar ook die van verschillende IVIG-preparaten van Sanquin. Ten opzichte van het gemiddelde van de PEP-batches van de HPA (range 23-39 IU/ml) en die van IVIG van Sanquin (range 22-35 IU/ml), zijn de anti-mazelenconcentraties van GammaQuin ruim 3x hoger. Gezien de hoge anti-mazelentiters voldoet GammaQuin ruimschoots aan de voor mazelen gestelde doseringen.

#### Bescherming

Het is niet duidelijk hoe lang de immunoglobuline beschermt. De halfwaardetijd is 21 dagen, maar er zijn grote individuele verschillen. Als er sprake is van voortdurende blootstelling ten tijde van een epidemie dient de toediening na 4 weken te worden herhaald.

## Algemene preventieve maatregelen

Aangezien mazelen zeer besmettelijk is, zijn algemene maatregelen zoals handen wassen en hoesthygiëne niet voldoende om transmissie te voorkomen.

Personen met een verhoogd risico op ernstig beloop van mazelen, met name (nog) ongevaccineerde jonge kinderen, niet-immune zwangeren en immuungecompromitteerden wordt geadviseerd contact met zieken te vermijden. In de klinische setting wordt strikte isolatie van de patiënt met FFP2-masker toegepast. Hiervoor geldt de WIP-richtlijn 'Strikte isolatie' of 'Strikte isolatie kinderen'.

## Algemene preventieve maatregelen in relatie tot arbeid

Van werknemers met een verhoogd beroepsrisico op mazelen dient bij herhaling goede voorlichting te worden gegeven over infectierisico's en wijze van transmissie

- Transmissie verloopt meestal via druppelinfectie, maar is ook mogelijk aerogeen/direct/indirect (handen, deurknoppen, speelgoed). Algemeen hygiënische maatregelen dienen consequent te worden nageleefd, maar een niet immune werknemer dient een (verdacht voor) mazelenpatiënt niet te behandelen/verplegen.
- Bij indiensttreding dient, wanneer een verhoogd risico op blootstelling aan mazelen speelt, of de kans op beroepsmatige overdracht naar kwetsbare derden aanwezig is, de immuun- en vaccinatiestatus te worden vastgelegd en bij onvoldoende bescherming vaccinatie te worden aangeboden. Zie <https://lci.rivm.nl/mazelengezondheidszorg>.
- Bij verzorging of verpleging van een mazelenpatiënt dienen infectiepreventie- en beschermende maatregelen te worden toegepast, de voorgeschreven isolatiemaatregelen consequent te worden gevolgd en persoonlijke beschermingsmiddelen op juiste wijze te worden gedragen. Hierop dient toezicht te zijn.
- In geval van onverwachte blootstelling: zie [Maatregelen](#).

Zie [Arbo-infect Beroepsgerelateerde risico's op mazelen voor gezondheidszorgmedewerkers](#) (maart 2019)

## Desinfectie

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Het virus is labiel en gevoelig voor alcohol 70%, zeep, zuur, proteolytische enzymen, sterk zonlicht, hitte en uitdroging. Het overleeft tot 2 uur in druppeltjes in de lucht, maar kan lang bewaard worden bij een temperatuur van -70 graden Celsius (Strebel 2018, CDC 2011).

## Maatregelen

### Meldingsplicht

Mazelen is een meldingsplichtige ziekte groep B2. Artsen en hoofden van laboratoria melden een vastgesteld geval van mazelen binnen 1 werkdag na vaststelling van de verwekker aan de GGD in de regio.

De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 24 uur aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

Een persoon met een herkenbaar begin van symptomen:

- koorts

én

- een verheven maculopapuleuze uitslag

én ten minste 1 van de volgende 3 symptomen:

- hoesten
- neusverkoudheid

- conjunctivitis

én ten minste 1 van de volgende criteria:

- detectie van nucleïnezuur (RNA) van het mazelenvirus in een klinisch monster (PCR);
- detectie van mazelenspecifieke IgM-antistoffen in serum, vingerprikbloed of speeksel;
- detectie van een significante stijging van mazelen specifieke IgG-antistoffen in serum of vingerprikbloed;
- contact (< 3 weken) met een persoon bij wie de infectie is vastgesteld met behulp van laboratoriumdiagnostiek (epidemiologische link).

Als zich in een instelling, school of kindercentrum één of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij mazelen voordoen, is er sprake van de meldingsplicht op basis van artikel 26 van de Wet publieke gezondheid.

### **Melden als beroepsziekte**

#### **Melden als beroepsziekte**

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening, moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het [Nederlands Centrum voor Beroepsziekten](#).

### **Bronopsporing**

Een geval van mazelen (buiten de situatie van een epidemie) is uitzonderlijk. Bronopsporing is de verantwoordelijkheid van de [GGD](#) nadat deze een melding van mazelen heeft ontvangen, waarbij vooral gelet moet worden op mogelijke import van de ziekte uit het buitenland. Bij solitaire gevallen van mazelen is moleculaire typering met behulp van PCR aangewezen om de herkomst van het virus te achterhalen. Duidelijkheid over de mondiale transmissieroutes is van belang in het kader van het eliminatiestreven van de WHO.

### **Contactonderzoek**

Naar aanleiding van een melding van mazelen moet de vaccinatiestatus van de contacten in de omgeving van de patiënt worden nagegaan.

Onder contacten verstaan we:

- huishoudcontacten;
- nauwe contacten anders dan huishoudcontacten die meer dan 15 minuten dezelfde ruimte hebben gedeeld (KDV, school, werk);
- gezondheidssetting; medisch en verzorgend personeel, medepatiënten zelfde kamer, medepatiënten die de zelfde wachtruimte gedeeld hebben evenals patiënten die tot maximaal 2 uur na de index in de wachtruimte hebben gezeten (Sienko 1987, Beggs 2010, Gastanaduy 2018, Botelho-Nevers 2012 ).

Aan onbeschermden contacten moet zo spoedig mogelijk BMR-vaccinatie worden aangeboden. Indien het een solitair geval van mazelen betreft, dat niet met andere door laboratoriumonderzoek bevestigde gevallen in verband gebracht kan worden, is het geïndiceerd om de diagnose te laten bevestigen alvorens tot maatregelen over te gaan. Wanneer in een cluster van mazelengevallen de diagnose bij een aantal personen is bevestigd met laboratoriumonderzoek, en een epidemiologische link voldoende waarschijnlijk is bij de overige gevallen uit dit cluster, behoeven deze niet meer te worden bevestigd met laboratoriumonderzoek.

## **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

In de besmettelijke periode (dus tot en met 4 dagen na het ontstaan van het exantheem) contact met personen met een verhoogd risico op ernstig beloop van mazelen mijden. Dit betreft met name (nog) ongevaccineerde jonge kinderen, niet-immune zwangeren en immuungecompromitteerde personen.

Voor niet-beschermden contacten moet vaccinatie worden overwogen. Bij een contra-indicatie voor vaccinatie kan immunoglobuline worden overwogen. Voor contacten die volledig gevaccineerd zijn of mazelen hebben doorgemaakt is geen verdere actie nodig.

### **Klinisch**

In een klinische situatie verblijft de patiënt tot 7 dagen na uitbreken van exantheem in isolatie. Zie ook [Advies Bescherming tegen mazelen in de gezondheidszorg](#).

### **Uitbraaksituaties**

Voor uitbraaksituaties kunnen afwijkende maatregelen gelden. Zie [Aanvullende richtlijnen gedurende een mazelenuitbraak](#).

## **Wering van school en kinderdagverblijf**

### **Wering patiënten van school of kinderdagverblijf**

Mazelen is zeer besmettelijk al vanaf 4 dagen voor het ontstaan van het exantheem. Besmetting van mensen in de nabije omgeving heeft dus meestal al plaatsgevonden voordat de diagnose is gesteld. Een school of kindercentrum hoeft kinderen met mazelen niet altijd te weren.

Wanneer er veel niet-gevaccineerde kinderen op de groep zijn kan dit wel gebeuren.

Zeker als de patiënt gedurende de 4 dagen voorafgaand aan het ontstaan van het exantheem elders verbleef kan wering - zeker bij een solitaire patiënt – wel zinvol zijn. Bij een kinderdagverblijf is wering zinvol vanwege wisselende aanwezigheid van kinderen < 14 maanden. Houd er op een kinderdagverblijf rekening mee dat kinderen pas op de leeftijd van 14 maanden hun eerste BMR-vaccinatie tegen mazelen krijgen.

### **Wering ongevaccineerden**

Het weren van niet-gevaccineerde kinderen van school of kindercentrum ten tijde van een mazelenepidemie wordt niet zinvol geacht. Dit zou een zeer ingrijpende en langdurige maatregel zijn met een twijfelachtig effect. Transmissie van mazelenvirus vindt ook buiten school en kindercentrum plaats, via familiecontacten, buurtcontacten, kerken en verenigingen.

## Wering van werk

Gezondheidszorgmedewerkers zijn met betrekking tot mazelen zowel risicolopers (zij kunnen zelf mazelen oplopen) als risicovormers (zij kunnen hun patiënten besmetten).

Risicovormers: personen werkend in contact met zeer jonge kinderen (met name pasgeborenen van niet-immune moeders/nog niet-gevaccineerde kinderen van 6-14 maanden) of medisch kwetsbaren (niet-immune zwangeren en immuungecompromitteerden). Dit betreft personen werkzaam in de zorg (met name op de kinder-, neonatologie-, kraam- en verloskundeafdeling en afdelingen met immuungecompromitteerde patiënten), de kinderopvang en op consultatiebureaus.

Bij risicovormers (niet-immuun en werkend met kwetsbaren/niet beschermden) wordt in geval van onbeschermd blootstelling of bevestigde infectie een werkverbod geadviseerd (ARBO11, RIVM).

Vanuit arbo-perspectief dient aan alle medewerkers in de gezondheidszorg die risico lopen op mazelen vaccinatie aangeboden te worden. Daarnaast moet voorkomen worden dat gezondheidszorgmedewerkers die mazelen ontwikkelen hun patiënten besmetten (patiëntveiligheid). Zie [Advies Bescherming tegen mazelen in de gezondheidszorg](#).

## Profylaxe & Behandeling

### Postexpositieprofylaxe

Aan de volgende groepen met risico op een ernstig beloop wordt - liefst binnen 72 uur en anders binnen 7 dagen na blootstelling - immuunglobuline gegeven.

- niet-immune zwangere vrouwen (niet gevaccineerd en geen mazelen doorgemaakt);
- kinderen onder de 6 maanden
- kinderen tussen 6 en 14 maanden die nog niet gevaccineerd zijn. Dit als > 72 uur is verstreken sinds blootstelling en het dus te laat is voor postexpositievaccinatie (zie hieronder). Dit niet alleen vanwege de bescherming van het kind zelf maar ook vanwege het voorkomen van verdere verspreiding in deze vatbare leeftijdsgroep.
- immuungecompromitteerden

Aan anderen kan BMR-vaccinatie worden gegeven om mogelijk enige bescherming te bieden tegen mazelen. De vaccinatie moet dan wel zo spoedig mogelijk worden gegeven, liefst binnen 24 uur, uiterlijk binnen 72 uur na blootstelling. Toediening binnen 72 uur geeft echter niet altijd voldoende bescherming (Wetsteyn 2008). Bij voortdurende blootstelling zoals tijdens een uitbraak/epidemie kan vaccinatie - ook later dan 72 uur na het eerste contact - nog zinvol zijn om tertiaire infecties te voorkomen.

**Passieve en actieve immunisatie kunnen niet worden gecombineerd, omdat immuunglobuline tegelijk toegediend vaccinavirus inactieveert.**

## Kosten

De kosten van de immunisatie betreffen individuele zorg en vallen daarmee onder de zorgverzekeringwet. De GGD kan deze kosten bij de zorgverzekeraar declareren op basis van de Beleidsregel overige geneeskundige zorg. Meer informatie over deze beleidsregel kunt u terugvinden op <http://www.ggdkennisnet.nl/thema/verzekerde-zorg/dossiers/139-nederlandse-zorgautoriteit>. Indien er op scholen, kindercentra en instellingen gevaccineerd dient te worden kan per cliënt de entstof en een vaccinatie(consult) gedeclareerd worden.

## Behandeling

Specifieke behandeling van mazelen is niet mogelijk. Symptomatische behandeling bestaat uit bestrijding van koorts en dehydratie. Bacteriële superinfecties moeten onmiddellijk behandeld worden, maar het profylactisch voorschrijven van antibiotica om superinfectie te voorkomen is niet geïndiceerd. In ontwikkelingslanden wordt, gezien de vaak aanwezige pre-existente deficiëntie, vitamine A toegediend aan kinderen om de ernst van de ziekte te verminderen. Het exacte werkingsmechanisme van vitamine A op het verloop van mazelen is niet bekend. Zie ook [Bijlage 3. Onderbouwing](#).

## Historie

In de 9e eeuw beschreef een Perzische arts voor het eerst een ziektebeeld passend bij mazelen.

In 1757 toonde Francis Home, een Schotse arts, aan dat mazelen werd veroorzaakt door een infectieus agens in het bloed.

In 1912 werd mazelen een meldingsplichtige ziekte in de Verenigde Staten. In de eerste 10 jaar werden in de VS gemiddeld 6000 aan mazelen gerelateerde doden per jaar beschreven ([CDC](#)). In 1954 werd het mazelenvirus geïsoleerd door Enders en Peebles, waarna er in het begin van de jaren '60 een effectief levend verzwakt vaccin beschikbaar is gekomen.

Een monovalente mazelenvaccinatie werd in 1976 opgenomen in het RVP (bij 14 maanden vanaf cohort 1975). Vanaf januari 1987 is de BMR ingevoerd als 2-dosesschema op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar, waarbij iedereen geboren vanaf 1978 in aanmerking kwam voor dit vaccin (bij 14 maanden vanaf cohort 1983 en bij 9 jaar vanaf cohort 1978).

Sinds het opnemen van de mazelenvaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma in 1976 is de incidentie van mazelen in ons land sterk afgenomen. Voor invoering van vaccinatie maakten vrijwel alle kinderen in Nederland mazelen door. Wereldwijd is mazelen nog steeds een belangrijke doodsoorzaak voor kinderen jonger dan 5 jaar.

## Literatuur

- Barnard DL. Inhibitors of measles virus. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2004;15(3) 111-119.
- Beersma MF, Kapsenberg JG, Renier WO, Galama JM, van Druten JA, Lucas CJ. [Subacute sclerosing panencephalitis in Nederland (1976-1986)]. [Nederlands tijdschrift voor geneeskunde](#). 1988;132(26):1194-9



- Beggs et al. Potential for airborne transmission of infection in the waiting areas of healthcare premises: stochastic analysis using a Monte Carlo model. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:247.
- Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, Shieh WJ, Rota PA. Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *JID* 2005;192:1686-1693.
- Binnendijk RS van , van den Hof S, van den Kerkhof H, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA, 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.
- Binnendijk RS van, Susan Hahné, Aura Timen, Gijs van Kempen, Robert H.G. Kohl, Hein J. Boot, Katja C. Wolthers, José C.F.M. Wetsteijn, Anne de Vries, Krista Westert, Kevin E. Brown, Rik L. de Swart (2008). Air Travel as a risk factor for introduction of measles in a highly vaccinated population. *Vaccine* 26, 5775-5777.
- Binnendijk RS van, Van den Hof S, van den Kerkhof H 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.
- Brinkman ID, de Wit J, Smits GP, Ten Hulscher HI, Jongerius MC, Abreu TC, et al. Early measles vaccination during an outbreak in The Netherlands: reduced short and long-term antibody responses in children vaccinated before 12 months of age. *The Journal of infectious diseases.* 2019.
- Botelho-Nevers E et al. Nosocomial transmission of measles: An updated review *Vaccine* 30 (2012) 3996–4001. Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K en Bolscher N. *Vaccinaties bij Kinderen, deel A en deel B.* 2007. Koninklijke van Gorcum. ISBN 9789023243380 /ISBN 9789023243397.
- Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007;36(6):1334-48.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine . *MMWR.* 2001;50:1117.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink Book.* 12th ed. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
- Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *JID* 1990;162:1036-1042.
- Cherry JD, Zahn M. Clinical Characteristics of Measles in Previously Vaccinated and Unvaccinated Patients in California. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2018;67(9):1315-9.
- Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, Gacic-Dobo M, Mulders MN, Okwo-Bele J, Kretsinger K, Papania MJ, Rota PA, Goodson JL. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2016. *MMWR / October 27, 2017 / Vol. 66 / No. 42, 1148-1153*
- De Serres G, Markowski F, Toth E, Landry M, Auger D, Mercier M, et al. Largest measles epidemic in North America in a decade--Quebec, Canada, 2011: contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events. *The Journal of infectious diseases.* 2013;207(6):990-8.
- Eberhard-Phillip JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet and Gynecol.* 1993; 82(5) 797-801.
- Fischer DJ, Defres S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. *Q J Med* 2015;108:177-182
- Follin F, Dotevall L, Jertborn M, Kahlid Y, Liljeqvist JA, Muntz S, Quarfordt I, et al. *Eurosurveillance* 2008; 13(7-9) 1-5.
- Gadroen K, Dodd CN, Masclee GMC, et al Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK *BMJ Open* 2018;8:e021465. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021465

- Gagneur A, Pinquier D, Aubert M, Balu L, Brissaud O, de Pontual L, Gras Le Geun C, Hau-Rainsard I, Mory O, Picherot G, Stephan J-L, Cohen B, Caulin E, Soubeyrand B, Reinert P. Kinetics of Decline of Maternal Measles Virus-Neutralizing Antibodies in Sera of Infants in France in 2006. *Clinical and vaccine Immunology* dec 2008, Vol 15, No 12:1845-1850.
- Gastanaduy P.A. et al. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS* 2018, VOL. 14, NO. 9, 2222–2238.
- Gezondheidsraad 2007.  
<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2007/01/25/bmr-vaccinatie-en-autisme-geen-aanwijzingen-voor-een-verband>
- Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as “experiments of nature”. *Pediatrics* 1956;18:109-149.
- Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review *The Lancet Infectious Diseases* Volume 17, Issue 12, December 2017, Pages e420-e428.
- Gutierrez J, Issacson R et al. *Dev Med Child Neurol* 2010, Strebel PM, Orenstein WA. Measles. *N Engl J Med*. 2019
- Hahné SJ, Nic Lochlainn LM, van Burgel ND, Kerkhof J, Sane J, Yap KB, van Binnendijk RS. Measles Outbreak Among Previously Immunized Healthcare Workers, the Netherlands, 2014. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15;214(12):1980-1986.
- Hahne SJ, te Wierik MJ, Mollema L, van Velzen E, de Coster E, Swaan C, de Melker H, van Binnendijk R. Measles outbreak, the Netherlands, 2008. *Emerg Infect Dis* 2010;16(3):567-9.
- Hara S, Kimura H, Hayashi N, Negoro T, Okumura A, et al. Combination therapy with intraventricular interferon-alpha and ribarin for subacute sclerosing panencephalitis and monitoring measles virus RNA by quantitative PCR assay. *Brain and Development*. 2003; 25(5) 367-369.
- Hepp DH, van Dijk K, Stam CJ, van Oosten BW, Foncke EMJ. Progressieve cognitieve stoornissen bij een 17-jarige. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159(A8490).
- Hughes 2020 The effect of time since measles vaccination and age at first dose on measles vaccine effectiveness – A systematic review [link](#)
- Jacobson RM, Poland GA. The genetic basis for measles vaccine failure. 2004 . *Acta Paediatrica, International Journal of Pediatrics, Supplement* 93(445):43-47.
- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*. 1992; 267(9) 1237-1241.
- Kaye JA, Del-Mar-Melero MM, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: A time trend analysis. *B. Med. J*. 2001; 322(7284) 460-463.
- Khakoo, Lack, Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to e Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117843/>
- Laksono, Brigitta M. Rory D. de Vries, R. Joyce Verburgh, Eline G. Visser, Alwin de Jong, Pieter L. A. Fraaij, Wilhemina L. M. Ruijs, David F. Nieuwenhuijse, Henk-Jan van den Ham, Marion P. G. Koopmans, Menno C. van Zelm, Albert D. M. E. Osterhaus & Rik L. de Swart *Nature Communications* volume 9, Article number: 4944 (2018)
- 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 (2010)
- Madsen KM, Hviid A, Vestergard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *Mew Engl J Med*. 2002; 347(19) 1477-1482.

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8 th edititon. 2014.
- Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr* 2010;156:623-8
- Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines review. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:603-25.
- Morens DM, Holmes EC, Davis AS, Taubenberger JK. Global Rinderpest Eradication: Lessons Learned and Why Humans Should Celebrate Too. *J Infect Dis.* 2011 Aug 15; 204(4): 502–505.
- Morgan-Capner P, Crowcroft NS. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Communicable Disease and Public Health.* 2002; (5)59-71.
- Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, Strebel PM, Goodman T, van Binnendijk RS, et al. Immunogenicity, effectiveness, and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019.
- Opstelten W, Ruijs SLM, Warris A, van Binnendijk RS, Wolfs TFW, Hahne SJM. Er heerst weer mazelen. *NTVG* 2013;157:A6710.
- Ornoy A, Tennenbaum A. Preganacy outcome following infections by coxakie, echo, measles, mumps, hepatitis and encephalitis viruses. *Reproductive Toxicology.* 2006; 21 446-457.
- Permar SR, Griffin DE, Letvin NL. Immune Containment and Consequences of Measles Virus Infection in Healthy and Immunocompromised Individuals. *Clinical and Vaccine Immunology*, Apr. 2006, p. 437–443.
- Portnoy, MSPH, Mark Jit, PhD, Matthew Ferrari, PhD, Matthew Hanson, MD, Logan Brenzel, PhD, Stéphane Verguet, PhD Estimates of case-fatality ratios of measles in low-income and middle-income countries: a systematic review and modelling analysis February 20, 2019 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30537-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30537-0)
- Public Health England Measles: post-exposure prophylaxis Guidance on the use of post exposure prophylaxis for measles in high risk groups. Published 1 May 2009
- Public Health England Measles: post-exposure prophylaxis Research and analysis Guidelines on the use of post-exposure prophylaxis for measles in high-risk groups. Published 1 May 2009 last updated 4 July 2019 Public Health England <https://www.gov.uk/government/publications/measles-post-exposure-prophylaxis> Last updated 11 August 2017
- Rasmussen SA, Jamieson DJ. What Obstetric Health Care Providers Need to Know About Measles and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 July ; 126(1): 163–170.
- Rebecca van Grootveld, Liselotte M. Klitsie, Daniëlle C.M. van der Kaay, Ann C.T.M. Vossen en Anneke C. Dijkmans) uit 2017.
- Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;330:129-50.
- Samb B, Aaby P, Whittle HC, Seck AM, Rahman S, Bennett J. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *PIDJ* 1995;14:203-209.
- Schonberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS one.* 2013;8(7):e68909.
- Sienko, D. et al. A Measles Outbreak at University Medical Settings Involving Health Care Providers. *AJPH* September 1987, Vol. 77, No. 9.
- Strebel PM, Papania MJ, Gastañaduy PA, Goodson JL. Measles Vaccines. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 579-618.
- Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands

- Swart RL de, Wertheim-van Dillen PME, van Binnendijk RS, Muller CP, Frenkel J, Osterhaus ADME. Measles in a Dutch hospital introduced by an immuno-compromised infant from Indonesia infected with a new virus genotype. *Lancet*. 2000; 355(1) 201-202.
- Tischer A, Andrews N, Kafatos G, Nardone A, Berbers G, Davidkin I, et al. Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparison of seroprevalence data across 21 European countries and Australia. *Epidemiology and Infection*. 2007; 135(5) 787-789.
- Van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MAE, van Steenbergen JE. Measles Epidemic in The Netherlands, 1999–2000. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:1483–6
- Waaijenborg S, Hahne SJM, Mollema L, Smits GP, Berbers GAM, van der Klis FRM, de Mleker HE, Wallinga J. Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage. *JID* 2013;208:10-6
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998; 351(2) 637-641.
- Wetsteyn JCFM, de Rond WM, Schreuder MC, de Boer HE, van Binnendijk RS and Wolthers KC. Een uitbraak van mazelen op de spoedeisende hulp. *NTVG*. 2008;152(37) 2032-2036.
- WHO. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. Third edition. 2017.
- WHO. Measles and rubella laboratory network: 2007 meeting on use of alternative sampling techniques for surveillance. *Weekly Epidemiological Record (WER)*. 2008;83:225-32.
- WHO Surveillance data [who.int](http://who.int)
- Woudenberg T, van Binnendijk RS, Sanders EAM, Wallinge J, de Melker HE, Ruijs WLM, Hahne SJM. Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March 2014: changing epidemiology. *Eurosurveillance*. 2017;22(3).
- Woudenberg T, van der Maas NAT, Knol MJ, de Melker H, van Binnendijk RS, Hahne SJM. Effectiveness of Early Measles, Mumps, and Rubella Vaccination Among 6-14-Month-Old Infants During an Epidemic in the Netherlands: An Observational Cohort Study. *JID* 2017;0000:1-7
- Woudenberg 2020 [https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-01/PhD\\_thesis\\_Measles\\_intheNetherlands\\_Tom%20Woudenberg.pdf](https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-01/PhD_thesis_Measles_intheNetherlands_Tom%20Woudenberg.pdf)

#### Literatuur specifiek arbo:

- Arbo Informatie 09. Gevaarlijke stoffen. Biologische agentia; veilig werken met micro-organismen. SDU uitgevers, 6e editie 2014.
- Arbocatalogus Welzijn en Maatschappelijke Dienstverlening / biologische agentia. FCB, Dienstverleners in Arbeidsmarktvragestukken 2011. <http://www.fcb.nl/>.
- Couturier A. Occupational and environmental Infectious diseases. Beverly Farms:OEM Press,2009.
- KIZA Kennissysteem Infectieziekten en Arbeid. <http://www.kiza.nl/>.
- Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Elsevier 2010, volume 2.
- Quast U, Arndt U. Overview of measles, mumps, rubella and varicella, vaccination in adolescents and adults. *Dtsch med Wochenschr* 2009;134: S77-S81.
- Tafuri S, Germinario C, Rollo M, Prato R. Occupational risk from measles in healthcare personnel: A case report. *J Occ Health* 2009;51:97-99.
- Wetsteyn JCFM, De Rond WMJ, Schreuder MCJ, De Boer HEL, Van Binnendijken RS, Wolthers KC. Een uitbraak van mazelen op de spoedeisende hulp. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;52: 2032-6.

**Andere richtlijnen:**

- [Landelijke Protocolen Reizigersvaccinaties](#)
- [CDC: The Pink Book, chapter 12, Measles](#)
- [WHO on Immunization, Vaccines and Biologicals](#)
- [CDC on Vaccines and Immunization](#)
- [HPA on Measles](#)