

# 'De mazelen' na bmr-vaccinatie

Rebecca van Grootveld, Liselotte M. Klitsie, Daniëlle C.M. van der Kaay, Ann C.T.M. Vossen en Anneke C. Dijkmans

- ACHTERGROND** Als onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma krijgen alle kinderen een vaccinatie tegen bof, mazelen en rubella aangeboden (bmr-vaccinatie). Na vaccinatie met een levend verzwakt virus vindt op beperkte schaal replicatie plaats. Soms zal deze replicatie 5-14 dagen na bmr-vaccinatie leiden tot lichte symptomen van koorts, conjunctivitis en huiduitslag. Deze symptomen zijn vergelijkbaar met die bij een infectie met een wildtype-mazelenvirus.
- CASUS** Een 14 maanden oude jongen kwam 13 dagen na een bmr-vaccinatie naar het ziekenhuis met een indrukwekkende huiduitslag. Diagnostiek naar mazelen bleek positief. De uitslag van de test maakte de moeder aan het twijfelen over volgende vaccinaties.
- CONCLUSIE** Binnen 14 dagen na bmr-vaccinatie kan bij een patiënt een ziektebeeld ontstaan dat vergelijkbaar is met besmetting met een wildtype-mazelenvirus. De incidentie van een infectie met wildtype mazelen is laag, dus bij een dergelijk beeld is het waarschijnlijker dat het een reactie is op de vaccinatie. Aanvullend onderzoek kan bij de ouders onrust veroorzaken en daarom zijn geruststellende woorden meer op zijn plaats.

**A**lle kinderen in Nederland krijgen als ze 14 maanden en 9 jaar oud zijn een vaccinatie tegen bof, mazelen en rubella (bmr) aangeboden, als onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma. Wij beschrijven hier een patiënt die na bmr-vaccinatie een indrukwekkend maculopapuleus exantheem ontwikkelde en laten zien welke uitgebreide diagnostische vervolgstappen zijn gezet. Zijn moeder raakte ongerust door de hevigheid van het klinische beeld en alle diagnostiek die het ziekenhuis liet uitvoeren.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt**, een 14 maanden oude jongen, werd door zijn ouders naar de Spoedeisende Hulp van het kinderziekenhuis gebracht. Hij hoestte sinds 3 dagen en was verkouden en hangerig. Hij had enigszins verhoging, tot 38°C, en at en dronk minder goed. Sinds 2 dagen had hij een huiduitslag die niet leek te jeuken. De uitslag was begonnen in zijn gezicht en langzaam afgezakt naar de romp. Hij had 13 dagen voor hij naar de SEH kwam zijn eerste bmr-vaccinatie gehad. Hij was niet in het buitenland geweest en had voor zover bekend niemand met mazelen in de omgeving.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een zieke, vermoeide ogende peuter met verspreid over gezicht, armen, benen en romp een scherpbegrensd maculopapuleus exantheem, dat conflueerde op de romp. Behalve geringe rinorroe, zagen wij bij het overig lichamenlijk onderzoek geen bijzonderheden. Differentiaaldiagnostisch dachten

Haga Ziekenhuis, Den Haag.

Afd. Medische microbiologie; Drs. R. van Grootveld, aios medische microbiologie (thans LUMC); drs. A.C. Dijkmans, arts-microbioloog en klinisch farmacoloog (thans: Centre for Human Drug Research).

Juliana Kinderziekenhuis: dr. L.M. Klitsie, anios kindergeneeskunde (thans: LUMC); dr. D.C.M. van der Kaay, kinderarts-endocrinoloog.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie, Leiden.

Dr. A.C.T.M. Vossen, viroloog.

Contactpersoon: drs. R. van Grootveld (R.van\_Grootveld@lumc.nl).

## LEERPUNTEN

- De eerste bmr-vaccinatie leidt bij 5-10% van de patiënten tot een reactie met algehele malaise, subfebrile temperatuur of een gering exantheem.
- Een heftigere reactie op bmr-vaccinatie, met uitgebreid exantheem, hoge koorts en trombocytopenie, komt zelden voor.
- Reacties op vaccinatie kunnen voorkomen tot 14 dagen na bmr-vaccinatie.
- Aanvullende diagnostiek bij een reactie op vaccinatie werkt mogelijk angst voor vaccinatie in de hand en is niet strikt noodzakelijk.

wij aan mazelen of een reactie op de vaccinatie. Om mazelen aan te tonen of uit te sluiten namen we een keeluitstrijk af. We adviseerden de ouders om patiënt mee naar huis te nemen en hem niet in contact met personen buiten het gezin te laten komen tot de PCR-uitslag bekend was.

De PCR-bepaling op de keeluitstrijk bleek positief voor het mazelenvirus. Aangezien we op klinische gronden geen onderscheid konden maken tussen het wildtype en de vacciniestam, werd de stam bij het RIVM getypeerd. Die typering toonde dezelfde mazelenstam als die is opgenomen in het bmr-vaccin (de Enders' Edmonston stam). De klachten waren dus zeer waarschijnlijk het gevolg van de mazelenvaccinatie. Een maand later, nadat patiënt volledig was hersteld, werd met een antistoffenbepaling mazelen-IgG aangetoond. Nu kon dus worden verondersteld dat hij beschermd is tegen het mazelenvirus. Gezien de hevigheid van de reactie na de vaccinatie, lieten wij ter screening ook de immunusstatus bepalen. De uitslag van het volledig bloedbeeld met differentiatie en immunoglobulines was niet afwijkend. Moeder was hierdoor gerustgesteld, maar twijfelde na deze ziektegeschiedenis over de volgende vaccinaties. Bij navraag gaf ze aan dat zowel de heftigheid van het ziektebeeld van haar zoon, als de 'achtbaan' die volgde in het ziekenhuis aan deze twijfels heeft bijgedragen.

## BESCHOUWING

Onze patiënt had een indrukwekkende reactie op een bmr-vaccinatie. Hij maakte zo'n zieke indruk en had zulk uitgebreid exantheem dat wij besloten aanvullende diagnostiek in te zetten. Achteraf kan over de noodzaak van dit aanvullend onderzoek worden gediscussieerd. Mogelijk zouden geruststellende woorden meer op zijn plaats zijn geweest. De huidige gang van zaken kan er juist aan



**FIGUUR** Foto van een kind (niet de patiënt uit deze casus) met exantheem bij een infectie met het mazelenvirus.<sup>6</sup>

hebben bijgedragen dat moeder bang werd voor en twijfelde over een volgende vaccinatie.

## EPIDEMIOLOGIE EN PATHOFYSIOLOGIE

Afgezien van 2 recente epidemieën in 1999 en 2013, hoort Nederland bij de landen waar de gemelde mazelenincidentie lager is dan 0,1 per 100.000 inwoners (bron: [www.volksgezondheidszorg.info](http://www.volksgezondheidszorg.info)). Door de daling van de incidentie van besmetting met wildtype mazelen, is een beeld wat 'mazelen' doet vermoeden steeds vaker gerelateerd aan de vaccinatie.<sup>1</sup>

Na vaccinatie met levende verzwakte virussen vindt altijd op beperkte schaal replicatie plaats. Bij 5-10% van de gevaccineerde kinderen leidt deze replicatie tot geringe symptomen (zie verderop in de tekst). Deze symptomen kunnen 5-14 dagen na vaccinatie optreden.<sup>2,3</sup> Bij de 2e bmr-vaccinatie treedt een dergelijke reactie zelden op.<sup>4</sup>

## KLINISCHE PRESENTATIE

Een acute infectie met het wildtype-mazelenvirus begint vaak met koorts, hoesten, rinorroe, conjunctivitis en bij 30% van de patiënten met koplik-vlekjes. Na enkele dagen ontstaat een verheven maculopapuleus exantheem dat begint in het gelaat en langzaam afzakt naar de romp, waar het meestal conflueert (figuur). Bij enkele patiënten verloopt een infectie gecompliceerd. Dat gebeurt vooral bij immuungecompromitteerde patiënten.<sup>5</sup>

Na de eerste bmr-vaccinatie wordt 5-10% van de kinderen hangerig, ontwikkelt een subfebrile temperatuur of een al dan niet maculopapuleus exantheem.<sup>7</sup> Dit duurt gemiddeld 1-2 dagen en wordt ook wel 'vaccinitis' genoemd. Soms kunnen kinderen ook hoge koorts, heftige huiduitslag, koortsstuipen en een enkele keer een trombocytopenie ontwikkelen.<sup>7</sup>

Het is vaak lastig om een infectie met een wildtype-mazeleninfectie op basis van het klinische beeld te onderscheiden van een reactie op de vaccinatie.<sup>1,8</sup> Een recente studie laat zien dat de combinatie van conjunctivitis, hoesten en rinorroe vaker voorkomt bij een wildtype infectie dan na reactie op de vaccinatie.<sup>8</sup> Met name de timing is van belang: reacties op de vaccinatie komen vooral voor vanaf de 5e tot de 12e of 14e dag na vaccinatie.<sup>2,3</sup>

Complicaties van een infectie met het wildtype-mazelenvirus, waaronder een bacteriële superinfectie of een mazelenencefalitis, komen bij een reactie op vaccinatie vrijwel nooit voor.<sup>5</sup> Een ander verschil is dat een infectie met het wildtype-mazelenvirus erg besmettelijk is.<sup>5</sup> Voor zover bekend is slechts één keer de vaccinatiestam mogelijk via transmissie overgedragen. De diagnose was hierbij echter op klinische gronden gesteld, en er was geen verdere diagnostiek verricht.<sup>9</sup>

#### DIAGNOSTIEK

De diagnose ‘mazelen’ kan worden gesteld op basis van de typische huiduitslag. Doordat kinderen tegenwoordig het bmr-vaccin krijgen, is mazelen een zeldzaam ziektebeeld geworden. Laboratoriumdiagnostiek kan een zinvolle aanvulling zijn. Om een acute infectie aan te tonen, kan PCR worden verricht op bloed, keeluitstrijk, luchtwegmateriaal, speeksel of urine. Daarnaast is het mogelijk om mazelen-IgM-antistoffen aan te tonen in serum. Het RIVM adviseert om bij patiënten met een vermoedelijke mazeleninfectie kort na vaccinatie alleen PCR-onderzoek te doen als ze mogelijk contact hebben gehad met een mazelenpatiënt.<sup>2</sup> Het is daarom belangrijk om dit contact goed uit te vragen. Daarnaast is het van belang om na te gaan of patiënten op reis zijn geweest in het buitenland, aangezien mazelen wereldwijd voorkomt,

maar met name in delen van Afrika en Azië endemisch is.<sup>10</sup>

Aanvullende diagnostiek levert wellicht onrust op bij ouders van patiënten bij wie een reactie op vaccinatie wordt vermoed. Dit kan angst voor en twijfel over verdere vaccinaties in de hand werken. Een recente systematische review over de redenen om wel of niet te vaccineren tegen mazelen toonde aan dat communicatie en kennisoverdracht de belangrijkste verbeterpunten zijn.<sup>11</sup> Ook kennis over mogelijke bijwerkingen en de uitgebreidheid daarvan is noodzakelijk om tijdig gerust te kunnen stellen en onnodige aanvullende diagnostiek te vermijden.

#### CONCLUSIE

Als een patiënt tot 14 dagen na een bmr-vaccinatie ziek wordt en een uitgebreid maculopapuleus exantheem krijgt, dat lijkt op dat bij een infectie met een wildtype-mazelenvirus, kan dit passen bij een reactie op de vaccinatie. Het RIVM adviseert aanvullend onderzoek alleen als patiënten mogelijk contact hebben gehad met een mazelenpatiënt. Bij alle overige patiënten kan aanvullend onderzoek zorgen voor meer onrust en zijn geruststellende woorden meer op zijn plaats.

Rebecca van Grootveld en Liselotte M. Klitsie droegen evenveel bij aan de totstandkoming van dit artikel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 januari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1177

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1177**

#### LITERATUUR

- Choe YJ, Eom HS, Bae GR. Vaccine-associated measles in the low-incidence country of Korea over a 10-year period. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67:180-3.
- Moorer, N. Bijwerking of mazelen. *Infectieziekten Bulletin*;22:203.
- Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactivity and the healthy vaccine effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2000;106:E62.
- Adverse Events in the Netherlands Vaccination Programme. Reports in 2010 and review 1994-2010. Bilthoven: RIVM; 2012.
- Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P. Principles and Practice of Clinical Virology. 6th edition. Chapter 22. Chichester (U.K.): John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
- Kinderte ziekte: mazelen. [www.zappyounders.be](http://www.zappyounders.be). Geraadpleegd op 17 maart 2017.
- Adverse events following immunization under the National Vaccination Programme of the Netherlands, numbers XI-XVI. Bilthoven: RIVM; 2004-2009.
- Dietz V, Rota J, Izurieta H, Carrasco P, Bellini W. The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission: conclusions from the experience in the Americas. *Bull World Health Organ.* 2004;82:852-7.
- Millson DS. Brother-to-sister transmission of measles after measles, mumps, and rubella immunisation. *Lancet.* 1989;333:271.
- Fact sheet measles. Geneva: WHO; 2017.
- Tabacchi G, Costantino C, Napoli G, et al. ESCULAPIO working group. Determinants of European parents' decision on the vaccination of their children against measles, mumps and rubella: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;10:1-15.