



RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – MAZELEN (MORBILLI)

Basistekst LCI 10.2013

Vlaamse versie 05/2017 (revisie onder leiding van prof. Callens)



1 Algemeen

Mazelen is een zeer besmettelijke infectieziekte, die gepaard gaat met hoge koorts en een grof vlekkelig exantheem. Er kunnen ernstige complicaties optreden zoals pneumonie en encefalitis. Voor invoering van vaccinatie maakten vrijwel alle kinderen in België mazelen door. In ontwikkelingslanden is mazelen nog steeds een belangrijke doodsoorzaak voor kinderen onder de 5 jaar. Het mazelenvirus werd in 1954 geïsoleerd door Enders en Peebles, waarna er in het begin van de jaren zestig een effectief levend verzwakt vaccin beschikbaar is gekomen. In België werd het systematisch gebruik van het drievoudig vaccin met levend verzwakte virussen van mazelen, bof en rubella (MBR) ingevoerd in 1985 (eerste dosis). In 1995 werd daar de tweede dosis aan toegevoegd om een betere dekkingsgraad te bekomen en het immunologisch antwoord te versterken. De dekkingsgraad is nu 96%, voor de tweede dosis is dit 93,4% en voor de twee dosissen is dit 87,4%¹.

2 Ziekte

2.1 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 lipidenmembraan. Het virus is antigeen stabiel, waardoor het vaccin virus een goede bescherming geeft tegen alle thans circulerende wildtype stammen (er zijn nu 20 genotypen bekend)².

2.2 PATHOGENESE

Replicatie of vermenigvuldiging van mazelenvirus 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. Twee tot drie dagen na invasie en replicatie in het luchtwegepitheel en regionale lymfeknopen, treedt een primaire viremie op met daaropvolgende infectie van het reticulo-endotheliale systeem³.
- > De **tweede fase** kenmerkt zich door een viremie als gevolg van het circuleren van virusgeïnfecteerde lymfocyten in het bloed, met als gevolg dat er een tweede viremie gebeurt 5-7 dagen na de eerste infectie. De viremie resulteert in een gegeneraliseerde infectie die overlapt met de prodromale fase. Het virus replicateert nu in lymfocyten van alle lymfoïde weefsels en organen en verspreidt zich naar endotheelcellen, epitheelcellen, dendritische cellen en keratinocyten. Histopathologisch onderzoek van longen en lymfoïde weefsels laat kenmerkende multinucleaire reuscellen zien, die ontstaan door celfusie. Het **exantheem** ontstaat waarschijnlijk door infectie van het vasculaire endotheel, waarbij vasodilatatie en permeabilisatie optreedt.

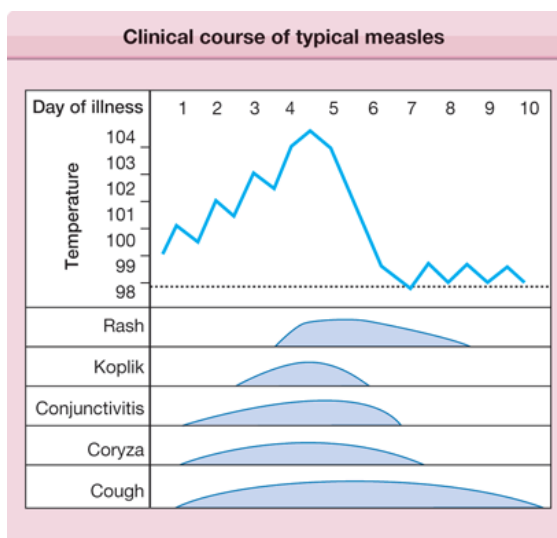
Een belangrijk kenmerk van mazelen is dat de infectie leidt tot een **tijdelijke immuunsuppressie** vanwege de betrokkenheid van lymfocyten in het replicatieproces van het virus. **Complicaties** zijn dan ook vaak **het gevolg van secundaire infecties**.



2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode van blootstelling tot begin van de prodromale fase duurt gemiddeld 10 tot 12 dagen (7-14 dagen). De incubatieperiode van blootstelling tot begin van het exantheem bedraagt gemiddeld 14 dagen (7-21 dagen)³.

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN



Afbeelding 1: Verloop van symptomen bij een typisch mazelen geval⁴

- > **Prodromale fase (3-7 dagen):** 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. Aan het einde van de prodromale fase, net voor het ontstaan van het exantheem, kunnen er (bij 30% van de gevallen) op het mondslimvlies kleine witte vlekjes (Koplik vlekjes) ontstaan, die pathognomonisch zijn voor mazelen. Ze verdwijnen binnen enkele dagen^{2,5,6}.



Afbeelding 2: Koplik spots⁶

- > **De exanthemateuze fase (7-10 dagen):** Een gegeneraliseerd grofvlekkig exantheem dat ruw aanvoelt (als schuurpapier), ontwikkelt zich 3 tot 7 dagen na aanvang van de klachten. Het begint achter de oren en langs de haargrens en breidt zich in 3 dagen uit via gezicht, nek, borst, romp naar de extremiteiten. Na enkele dagen verbleekt het weer. Andere karakteristieke bevindingen tijdens de exanthemateuze fase omvatten lymfadenopathie, hoge koorts (piek twee tot drie dagen na het verschijnen van huiduitslag), uitgesproken ademhalingsproblemen inclusief faryngitis en nonpurulente conjunctivitis. Zeldzaam kunnen

patiënten met een ernstige mazelen een gegeneraliseerde lymfadenopathie en splenomegalie ontwikkelen⁷. In totaal duurt de exanthemateuze fase meestal 7-10 dagen.



Afbeelding 3: Mazelen eruptie 3 dagen na begin van mazeleninfectie⁸

- > **Complicaties:** De complicaties die bij mazelen optreden, hangen samen met het effect van het mazelenvirus op de luchtwegen en op het immuunsysteem. De meest voorkomende complicaties zijn **otitis media**, **laryngotracheobronchitis** en **bronchiolitis**. Deze treden op bij 5 tot 10% van de mazelenpatiënten. Ook **longontsteking** komt frequent voor, bij 1 tot 5% van de mazelenpatiënten. Pneumonie kan veroorzaakt worden door het mazelenvirus zelf of door een bacteriële superinfectie. **Encefalitis** is een ernstige complicatie, maar komt minder vaak voor, bij circa 0,1% van de mazelenpatiënten. Hiervan zijn verschillende vormen bekend: **mazelenencefalitis**, **acute postinfectieuze encefalitis** en **subacute scleroserende panencefalitis (SSPE)**. De klinische symptomen van SSPE manifesteren zich meestal pas een aantal jaren na de infectie. SSPE ontwikkelt zich bij circa 0,01% van de mazelenpatiënten⁹.
- > De **sterfte** ten gevolge van mazelen is sterk afhankelijk van de leeftijd. Zij is het hoogst bij jonge kinderen (onder de leeftijd van één jaar 0,1%) en meestal het gevolg van een fulminant verlopende pneumonie. In ontwikkelingslanden heeft mazelen vaak een ernstig verloop. De ziekte kan hier, naast de gebruikelijke complicaties leiden tot hemorragisch exantheem, huidinfecties, diarree, ondervoeding, dehydratie, keratitis en blindheid. De mortaliteit bedraagt tussen de 5 en 10%, in sommige gebieden nog hoger.

| Ernstige verwickelingen bij mazelen | | |
|--|-----------------------|----------------------|
| | Bij ziekte | Bij vaccinatie |
| Pneumonie | 3,8 tot 7,3 per 100 | |
| Convulsies | 0,3 tot 0,5 per 100 | 0,02-190 per 100.000 |
| Encefalitis | 0,5 tot 1 per 1.000 | 1 per 1.000.000 |
| SSPE | 0,5 tot 2 per 100.000 | 1 per 1.000.000 |
| Mortaliteit | 1 tot 2,5 per 10.000 | |
| SSPE: subacute scleroserende panencephalitis | | |

Tabel 1: Ernstige verwickelingen bij mazelen. Bron: Kind en Gezin

- > **Mild (geattenuerd) verloop** van mazelen komt voor bij partieel immune kinderen. Een mild verloop wordt vooral gezien bij kinderen die nog gedeeltelijk beschermd zijn door verdwijnende maternale



antistoffen, kinderen die te laat of onvoldoende immuunglobuline hebben ontwikkeld na contact met een mazelenpatiënt en bij vaccinfalen. Bij mild verlopende mazelen kunnen exantheem, koorts, hoesten, verkoudheid en conjunctivitis minimaal of afwezig zijn⁵. Ook Koplik 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. Waarschijnlijk dragen deze gevallen bij aan de overzetting van mazelen, maar is het niet gekend met welke intensiteit of duur¹⁰.

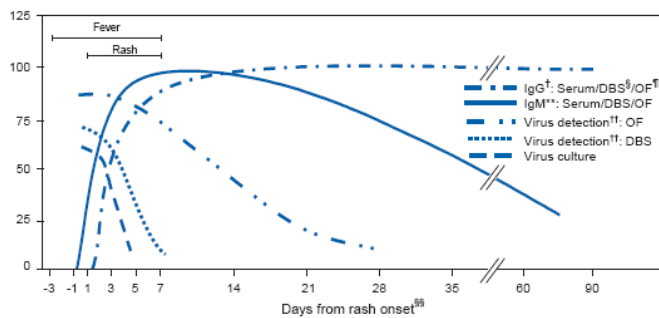
2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG VERLOOP

- > **Zeer jonge kinderen:** (< 1 jaar), vooral pasgeborenen van niet-immune moeders hebben een verhoogde kans op ernstige complicaties en sterfte.
- > **Volwassenen:** Met de toename van de leeftijd is er een verhoogde kans op complicaties.
- > **Immuungecompromitteerde personen:** bijvoorbeeld personen met leukemie of personen die behandeld worden met cytostatica lopen risico op progressieve infectie met fatale afloop. Bij patiënten met een verminderde cellulaire immuniteit kan mazelen een zeer ernstig verloop vertonen; letaliteit van 40-70% is beschreven voor kanker- en aidspatiënten^{5,11}. In deze patiënten kan de ziekte een atypisch verloop vertonen (zonder optreden van exantheem) maar met een hoog percentage complicaties zoals pneumonie (82%) en encefalitis (27%)¹².
- > **Zwangeren:** mazelen veroorzaakt bij de foetus geen aangeboren afwijkingen, maar kan in zeldzame gevallen leiden tot spontane abortus of vroeggeboorte¹³⁻¹⁶.
- > **Vitamine A-deficiëntie,** : verhoogd sterfterisico (5-10%), optreden van hemorragisch exantheem en verhoogd risico op blindheid⁵
- > **Ondervoeding**¹⁷

2.6 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 tiende dag en daalt vervolgens tot niet te detecteren waarden na 6 tot 12 weken. De IgG-titer stijgt tot de dertigste dag, en blijft dan levenslang aantoonbaar. De concentratie mazelenvirus specifieke virusneutraliserende antilichamen in serum is een goede graadmeter voor bescherming tegen mazelenvirusinfectie: concentraties van meer dan 120 mIU/ml zijn voldoende voor bescherming^{18,19}. Dit verklaart ook waarom kinderen van moeders die mazelen hebben doorgemaakt voor een groot deel van het eerste levensjaar beschermd zijn tegen mazelen door middel van transplacentair verkregen antistoffen. Bij kinderen van tegen mazelen gevaccineerde moeders is de bescherming door maternale antistoffen korter²⁰.





* Illustrative schematic based on data presented at the Measles and Rubella Alternative Sampling Techniques Review Meeting, convened in Geneva, Switzerland, in June 2007.
 † Immunoglobulin G.
 § Dried blood spots.
 ¶ Oral fluid.
 ** Immunoglobulin M.
 †† Virus RNA detection by conventional, nested, or real-time reverse transcription–polymerase chain reaction.
 §§ Incubation period: approximately 14 days.

Afbeelding 4: Test resultaten bij patiënten met mazelen infectie van dag van exantheem and volgens type laboratoriumtest - WGO Mazelen en Rubella Laboratorium Netwerk

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 mazelen²¹.

Het doormaken van mazelen geeft doorgaans levenslange immuniteit. Herinfectie met mazelenvirus is zeldzaam in mensen met natuurlijke immuniteit, maar komt regelmatig voor in mensen met vaccin geïnduceerde immuniteit en verloopt meestal asymptomatisch of mild¹⁰. Deze herinfecties geven een booster aan de mazelen specifieke immuunrespons, onder andere resulterend in een stijging van de mazelenvirus specifieke antistoftiter.

3 Diagnostiek

Een klassiek mazelenbeeld met hoge koorts, hoesten, conjunctivitis, Koplik vlekjes en een grofvlekkig exantheem beginnend achter de oren en in het gezicht, is ten tijde van een epidemie door een arts die ervaring heeft met mazelen goed te herkennen.

Voor de huidige generatie artsen is mazelen echter een zeldzame ziekte geworden, die bovendien niet altijd volgens het klassieke patroon verloopt en daardoor klinisch gemakkelijk verward kan worden met andere exantheemziekten. Bij negroïde patiënten is het exantheem vooral voelbaar. Derhalve is laboratoriumbevestiging geïndiceerd bij het vermoeden van mazelen, tenzij er een epidemiologische relatie met een reeds bevestigd geval van mazelen is.

Elk mogelijk geval van mazelen wordt best zo vlug mogelijk gemeld aan het Team Infectieziektebestrijding van uw provincie, zodat de nodige acties bij de patiënt en de nauwe contacten kunnen worden gestart (zie 9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten).



3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Vroegtijdige laboratoriumdiagnose is noodzakelijk.

In Vlaanderen gebeurt laboratoriumdiagnostiek door middel van een speekseltest. Op speeksel worden de volgende testen uitgevoerd:

- > aantonen van specifieke IgM-antistoffen vanaf uitbreken exantheem (hoogste sensitiviteit 3 dagen na uitbreken exantheem) tot 6 à 8 weken na optreden exantheem.
- > virusdetectie met PCR vanaf 4 dagen vóór het uitbreken van het exantheem tot maximum 7 dagen na het uitbreken van het exantheem. Nodig om genotypering van het virus uit te voeren.

De Wereldgezondheidsorganisatie raadt aan om RT PCR voor te behouden als diagnostische test in de eerste dagen na start exantheem en steeds in combinatie met serologie te gebruiken^{22,23}.

3.1.1 PCR

Mazelenvirus is met PCR aantoonbaar in bloed, speeksel, keeluitstrijk (of urine). De sensitiviteit van de PCR is bij materiaal verkregen binnen 3 dagen na het optreden van het exantheem, hoger dan 80%. Bij later verkregen materiaal daalt de sensitiviteit snel (50% na 2 weken en lager dan 20% na 3 weken).

Surveillance van mazelenvirussen is van belang om het mazelenvirus te typeren²⁴.

3.1.2 Serologie

De speekselserologie (ELISA op speeksel) heeft een gevoeligheid van 92% en specificiteit van 100% in vergelijking met de serologie op serum.

Aantonen van mazelenvirus specifieke IgM-antistoffen uit serum, vingerprikbloed of speeksel kan tot 6 weken na het ontstaan van het exantheem. IgM is direct na het optreden van het exantheem al te bepalen (sensitiviteit > 60-70%). Vier dagen na optreden van het exantheem is de sensitiviteit hoger dan 90%.

De meest voorkomende oorzaak van een fout-negatieve uitslag is een te vroeg afgenomen monster, de meest voorkomende oorzaak van een foutpositieve uitslag is de aanwezigheid van reumafactor.

Ook het aantonen van een ten minste viervoudige titerstijging van mazelen specifieke IgG-antistoffen in serum is bewijzend voor een recente mazeleninfectie.

3.1.3 Kweek

De sensitiviteit van de detectie van virus middels een kweek van keeluitstrijk is lager dan die via de PCR-methode en alleen zinvol voor monsters afgenomen binnen 5 dagen na optreden van het exantheem. Deze test wordt maar zeldzaam uitgevoerd.

3.1.4 Referentielaboratorium

Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV)

Juliette Wytsmanstraat 14

1050 Brussel

T 02 642 56 90

https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/masles_rubellavirus/default.aspx



3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Niet van toepassing

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

De mens is de enige natuurlijke gastheer van het mazelenvirus, maar apen kunnen ook met het virus besmet worden²⁵.

4.2 BESMETTINGSWEG

Transmissie van mazelenvirus vindt meestal plaats via druppelinfectie vanuit de neus- en keelholte van de patiënt. Andere besmettingswegen zijn direct contact, indirect contact (handen, deurknoppen) en verspreiding via de lucht over grotere afstanden door middel van druppelkernen (aërosol transmissie)²⁶.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Mazelen is zeer besmettelijk, met een secundaire attack rates van 90% bij gevoelige personen. Over het algemeen wordt aangenomen dat mazelen kan worden overgedragen van 4 dagen voor tot 4 dagen na het optreden van exantheem²⁶.

4.4 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. Besmetting tijdens kortdurende expositie (bijvoorbeeld in de wachtruimte van een huisartsenpraktijk) is beschreven. Het mazelenvirus kan enkele uren in druppeltjes in de lucht overleven. De immuniteitsgraad van de bevolking die nodig is om epidemische verspreiding te voorkomen is erg hoog, minimaal 95%.

Het virus is labiel en gevoelig voor alcohol 70%, zeep, zuur, proteolytische enzymen, sterk zonlicht (UV-straling), hitte en uitdroging. Het overleeft enkele uren in druppeltjes in de lucht¹².

5 Desinfectie (zie: Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg- Standaardmethoden)



6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Iedereen die niet gevaccineerd is of op natuurlijke wijze immuniteit heeft verworven, vooral als er sprake is van clustering van niet-immune personen in bepaalde woon- of verblijfplaatsen:

- > Kinderen die (bijv. om antroposofische redenen) niet gevaccineerd zijn;
- > Kinderen van 6 tot 12 maanden die hun eerste MBR-vaccinatie nog niet hebben gekregen;
- > Kinderen < 6 maand van niet-immune moeders;
- > Leerlingen, waar er geen georganiseerde opvolging gebeurt door een CLB;
- > Asielzoekers, immigranten;
- > Personen geboren na 1970 en voor 1985 (waarschijnlijk slechts één vaccin gekregen en mazelen niet doorgemaakt).

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Mazelen komt over de **gehele wereld** voor. Ook in endemische landen treedt de ziekte meestal op in epidemieën. De omvang en frequentie van deze epidemieën is afhankelijk van het aantal voor de ziekte vatbare personen in de bevolking. In gebieden met een hoog geboortecijfer en een lage vaccinatiegraad treden jaarlijkse grote epidemieën op onder jonge kinderen. Daarentegen worden er in een vrijwel volledig gevaccineerde populatie slechts incidenteel kleine uitbraken gezien, meestal onder wat oudere schoolkinderen. Vaccinfalen en clustering van niet-gevaccineerden speelt daarbij een belangrijke rol. Mazelen in ontwikkelingslanden (Azië, Afrika) en in onveilige regio's (Afghanistan) is één van de belangrijkste doodsoorzaken voor kinderen onder de 5 jaar. De kindersterfte als gevolg van mazelen is in het laatste decennium met meer dan 75% gedaald. Intensieve vaccinatiecampagnes door de WGO, VN en andere organisaties hebben ertoe geleid dat het aantal overledenen aan mazelen in 2007 wereldwijd gedaald is tot onder de 200.000²⁷.

In 2015 kreeg ongeveer 85% van de kinderen in de wereld een dosis van mazelenvaccin voor hun eerste verjaardag, een verbetering in vergelijking met 73% in 2000. Tijdens de periode 2000-2015, voorkwam mazelen vaccinatie een geschatte 20,3 miljoen sterfgevallen. Dit maakt van het mazelen vaccin een van de meest kost-effectieve interventies voor de volksgezondheid.

In Europa komt mazelen vooral voor in ongevaccineerde subpopulaties. In enkele Europese landen ligt de vaccinatiegraad echter nog ver onder de 95% die nodig is voor een effectieve populatie immuniteit. Er zijn de laatste jaren in verschillende Europese landen mazelen uitbraken gerapporteerd.

In **West-Europa** heerst er sinds 2010 een epidemie met meer dan 30.000 gevallen. Ze volgt op een veel rustigere periode van 3 jaar waarin het aantal gevallen minder dan vijfduizend bedroeg. De vorige grote epidemie tussen 2004 en 2006 trof de landen van Oost-Europa (Roemenië, Oekraïne)^{24,28}.

In 2011 kende Frankrijk de hoogste meldingsgraad met 23 gevallen per 100.000 inwoners. De andere landen die in 2011 een groot aantal gevallen registreerden, waren Italië, Roemenië, Spanje en Duitsland. Samen waren deze vijf landen goed voor meer dan 90% van alle gevallen van mazelen in de Europese Unie. De hoogste incidentie trof kinderen jonger dan 1 jaar (44 gevallen voor 100.000 inwoners), gevolgd door kinderen tussen 1 en 4 jaar (24 gevallen voor 100.000 inwoners). Voor 75% van de gevallen was de klinische evolutie gekend. Het percentage pneumonieën en encefalitis bedroeg 4,9% en 0,1%. Er werden 8 overlijdens aangegeven in 2011. De vaccinatie status was gekend voor 83% van de gevallen, 82% van de gevallen was niet gevaccineerd en 18%



had minstens één dosis gekregen. Van mei 2013 tot maart 2014 heeft in Nederland een mazelenepidemie geheerst. Deze vond vooral plaats in gemeenten met een lage vaccinatiegraad tegen mazelen (onder 90 %). In deze regio wonen veel mensen die behoren tot de reformatorische gemeenschap. Zij laten zich om religieuze redenen niet inenten. Er zijn 2.640 patiënten met mazelen gemeld. Omdat niet iedereen die mazelen had naar de huisarts ging, zal het werkelijke aantal patiënten echter veel hoger zijn. Tijdens de epidemie zijn er 182 kinderen opgenomen in het ziekenhuis en is één kind overleden aan de complicaties van mazelen²⁹.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Vaccinatie tegen mazelen is in België beschikbaar sinds 1974, maar werd pas op grote schaal ingevoerd na de introductie van het trivalent vaccin in het nationaal vaccinatieprogramma in 1985. Daarna daalde de incidentie van mazelen sterk. Personen geboren tussen 1971 en 1985 zijn mogelijk vatbaar voor mazelen: nog niet of onvoldoende gevaccineerd en mazelen niet meer doorgemaakt. De incidentie van mazelen is in elk geval hoger dan de vereiste incidentie voor eliminatie (< 1 geval per miljoen inwoners). De laatste jaren zijn er zelfs enkele uitbraken. Van augustus 2007 tot mei 2008 was er een belangrijke epidemie in Antwerpen onder kinderen van orthodox Joodse gemeenschappen, met internationale contacten binnen de gemeenschappen in Engeland, USA en Israël. Er waren minstens 137 gevallen³⁰. In 2010 was er een uitbraak onder Romazigeuners. In maart 2011 was er een uitbraak van mazelen in Gent. Het begon in een kinderdagverblijf en sloeg over naar twee Steinerscholen en telde uiteindelijk 66 gevallen. In 2009 werd mazelen toegevoegd aan de verplicht te melden infectieziekten in Vlaanderen. Het aantal geregistreerde gevallen bedroeg in 2010, 2011, 2012, 2013 en 2014 respectievelijk 16, 142, 29, 8 en 46. Van april tot en met mei 2014 was er een uitbraak in een kinderdagverblijf bij Antwerpen, waar uiteindelijk 33 gevallen werden gedetecteerd.

Wallonië werd getroffen door een uitbraak van mazelen eind december 2016. Tot en met 23 maart 2017 waren er 233 gevallen gemeld. 88 patiënten werden opgenomen en 25 van de gevallen zijn gezondheidswerkers die besmet werden via nosocomiale weg³¹.

7 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 aanbevolen³².

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 bekend³³.



8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

8.1.1 Actieve immunisatie

8.1.1.1 Samenstelling vaccins

Vaccinatie vindt plaats met levend verzwakt vaccin. Mazelenvaccin maakt deel uit van de MBR-vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella. Vaccin dat alleen de mazelencomponent bevat is in Vlaanderen niet meer verkrijgbaar.

In een normale populatie mag verwacht worden dat meer dan 95% van de gevaccineerden in reactie op de eerste vaccinatie antistoffen produceert. De hervaccinatie is bedoeld als tweede kans om degenen waarbij de eerste vaccinatie niet tot immuniteit heeft geleid (= primair vaccinfalen) alsnog te immuniseren. Hiermee wordt getracht een optimale groepsimmuniteit voor de drie ziekten te bereiken (en tevens een maximale individuele bescherming, met name tegen rubella in de zwangerschap).

8.1.1.2 Indicatie

De volgende groepen hebben een indicatie voor mazelenvaccinatie:

- > Alle kinderen krijgen in het basisvaccinatieschema van Vlaanderen mazelenvaccinaties. De MBR-vaccinatie omvat twee doses: op 12 maanden en voor Vlaanderen in het vijfde leerjaar (10-11 jaar). (MB 29 januari 2015 tot het bepalen van vaccinatieschema voor Vlaanderen, revisie 26 januari 2017)
- > **Kinderen tussen 6 en 12 maanden** die een reëel risico lopen op mazeleninfectie kunnen vervroegd gevaccineerd worden met MBR. **Dit wordt echter niet als een volwaardige vaccinatie beschouwd.** Vanwege de grotere kans op vaccinfalen ten gevolge van nog aanwezige maternale antistoffen en het nog niet volledig matuur immuunsysteem moet bij kinderen onder de leeftijd van één jaar de vaccinatie na de eerste verjaardag herhaald worden, minstens 4 weken na de voorlopige inenting onder het jaar. Voor kinderen ouder dan 12 maand kan de tweede MBR-vaccinatie vervroegd gegeven worden binnen het basisvaccinatie schema indien er een reële risico op overdracht is. Voorbeelden van een reëel risico zijn een reis naar een land waar mazelen veel voorkomt of contact met een mazelenpatiënt.
- > Er bestaan beperkte gegevens om vaccinatie te overwegen bij kinderen tussen 4,5 en 6 maanden bij een mazelenuitbraak. De gegevens werden gegenereerd door slechts één studie in een hoog endemisch gebied met lage vaccinatiegraad en dienen met de nodige omzichtigheid behandeld te worden in samenspraak met het team infectieziektebestrijding³⁴.
- > Aan ongevaccineerde of onvolledig gevaccineerde personen, geboren vanaf 1970, die geen mazelen hebben doorgemaakt en die beroepsmatig risico lopen (bijvoorbeeld ziekenhuis- en vliegend personeel), zou een MBR-vaccinatie aangeboden moeten worden³⁵.
- > Aan reizigers geboren vanaf 1970, die geen mazelen hebben doorgemaakt, geen of slechts 1 vaccin gehad hebben en die reizen naar gebieden waar mazelen endemisch is, zou een MBR- vaccinatie aangeboden moeten worden.

8.1.1.3 Contra-indicaties

- > MBR-vaccins worden in principe niet gegeven aan kinderen jonger dan 6 maanden. Zij zijn over het algemeen beschermd door transplacentair verkregen maternale antistoffen. Bij vaccinatie onder de 12 maand blijft de volwaardige vaccinatie vanaf de leeftijd van 12 maanden nodig.
- > MBR-vaccinatie is gecontra-indiceerd voor zwangeren. Op theoretische gronden mag het vaccin niet worden gegeven aan zwangeren. Omdat een risico voor de foetus ten gevolge van toediening van deze levende virusvaccins in theorie niet kan worden uitgesloten, dient de gevaccineerde gedurende 4 weken



na vaccinatie zwangerschap te vermijden. Dit geldt voor alle mazelen-, bof-, rubella, MBR- of andere vaccins die een verzwakt levend virus bevatten. Dit is in tegenspraak met de bijsluiters van deze vaccins waarin een termijn van 3 maanden wordt geadviseerd.

- > MBR-vaccinatie is als levend verzwakt vaccin in het algemeen gecontra-indiceerd bij ernstig cellulair immuungecompromitteerden. Het beleid is afhankelijk van de immuunstatus van de blootgestelde en het besmettingsrisico. Dit moet per casus beoordeeld worden, in overleg met de behandelend arts. Het doorgemaakt hebben van bof of rubella vormt geen contra-indicatie voor vaccinatie. Zie voor het volledige overzicht van de contra-indicaties de bijsluiters van de vaccins. Over vaccinatie van personen met verminderde immuniteit heeft de HGR in 2012 (herziening gepland in 2017) een uitgebreid document opgesteld dat als leidraad kan dienen³⁶.

8.1.1.4 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn over het algemeen mild en kort van duur. Vijf tot 12 dagen na MBR-vaccinatie kan koorts, conjunctivitis en huiduitslag optreden van één van de virussen (mazelen, bof of rubella) die het vaccin bevat ("vaccinitis"). Zeldzamer bijwerkingen zijn SSPE (subacute scleroserende panencefalitis) en transiënte trombopenie. Zie voor het volledige overzicht van de bijwerkingen de bijsluiters van de vaccins.

In 1998 werd in Engeland gesuggereerd dat MBR-vaccinatie in verband gebracht zou kunnen worden met verhoogd risico op het ontstaan van autisme³⁷. Een causale relatie werd door aanvullend onderzoek echter herhaaldelijk ontkend en in 2010 is het bewuste artikel door het tijdschrift (Lancet) ingetrokken^{38,39}. Ook het ontstaan van hersenbeschadiging^{40,41}, ontwikkelingsachterstand, epilepsie of verhoogd risico op wiegendood is nooit door epidemiologische studies bevestigd, waardoor causale associatie onwaarschijnlijk lijkt.

8.1.1.5 Interacties

Verschillende levend verzwakte vaccins moeten simultaan of met een minimum interval van > 3 weken na elkaar toegediend worden, omdat levend verzwakte vaccins de productie van interferonen induceren gedurende 1 tot 2 weken na toediening. Tussen levend verzwakte en geïnactiveerde vaccins moet geen interval in acht genomen worden. Bij toediening tegelijk of kort na elkaar van levend verzwakt vaccin en immunoglobuline kan interferentie optreden indien in het immunoglobuline specifieke antistoffen aanwezig zijn tegen in het vaccin aanwezig(e) virus(sen). Hetzelfde geldt ook voor bloed en bloedproducten. Levend verzwakt vaccin moet > 14 dagen voor of > 6 weken (bij voorkeur 3 maanden) na intramusculaire toediening van immunoglobuline gegeven worden. Na toediening van IVIG (intraveneus immunoglobuline) wordt aanbevolen om de vaccinatie 5-6 maanden uit te stellen.

8.1.1.6 Vaccinatieschema

Het basisvaccinatieschema in Vlaanderen voorziet een MBR-vaccinatie op 12 maanden en een tweede dosis op 10 jaar (5^{de} leerjaar). Werd iemand als kind niet of onvolledig gevaccineerd tegen mazelen, bof en rubella, dan wordt vaccinatie alsnog aanbevolen voor:

- > vrouwen in de vruchtbare periode die geen antistoffen tegen rubella hebben;
- > iedereen die veel in contact komt met kinderen of zieken;
- > onmiddellijk na de bevalling bij vrouwen die geen antistoffen bezitten;
- > personen die niet gevaccineerd zijn tegen mazelen en in contact kwamen met een besmette persoon. Vaccinatie binnen 72 uur kan gedeeltelijke bescherming bieden¹²;
- > personen geboren na 1970, die niet eerder gevaccineerd werden tegen mazelen. Personen die voor 1970 geboren zijn, mogen als beschermd worden aangezien⁴².

8.1.1.7 Bescherming, beschermingsduur en revaccinatie

De verwachting is dat mazelenvaccinatie levenslang tegen de ziekte beschermt^{43,44}.



Primair vaccinfalen treedt op bij ca. 5% van de gevaccineerden. Naast de mogelijkheid van fouten bij de toediening kan dit te wijten zijn aan gebrek aan opbouw van immuniteit na één dosis vaccin. Hierbij zouden genetische factoren een rol kunnen spelen⁴⁵. De hoeveelheid door vaccin geïnduceerde antistoffen kan na verloop van tijd afnemen (**secundair vaccinfalen, waning immunity**). Wat dit voor gevolgen heeft voor de bescherming op latere leeftijd is onvoldoende bekend.

8.1.2 Passieve immunisatie

Specifiek mazelen immunoglobuline is niet beschikbaar in België.

In geval van een primaire immunodeficiëntie ziekte kan humaan immuunglobuline overwogen worden. Het is echter niet bekend of humaan gammaglobuline nog voldoende mazelenvirus specifiek immuunglobuline bevat om daadwerkelijk bescherming te geven.

8.2 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 verloop van mazelen, met name (nog) ongevaccineerde jonge kinderen, niet-immune zwangeren en immuungecompromitteerde personen moeten contact met zieken vermijden. In de klinische setting wordt strikte isolatie met FFP2-masker toegepast gedurende 7 dagen na optreden exantheem.

Best worden kinderen met een (vermoeden van) mazelen infectie bij voorkeur geweerd uit wachtzalen en gemeenschappelijke ruimtes in zorginstellingen.

9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

Elke patiënt met vermoeden van mazelen wordt best zo snel mogelijk gemeld aan het Team Infectieziektebestrijding van de provincie, zodat met de hieronder vermelde maatregelen kunnen worden gestart.

9.1 BRONOPSPORING

Een geval van mazelen (buiten de situatie van een epidemie) is uitzonderlijk. Bronopsporing is de verantwoordelijkheid van het team infectieziektebestrijding 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 polymerasekettingreactie (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 Wereldgezondheidsorganisatie.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Contactonderzoek wordt ook gecoördineerd door het team infectieziektebestrijding. Het CLB (Centrum Leerlingen Begeleiding) speelt hierbij een ondersteunende rol op schoolniveau. Naar aanleiding van een melding van mazelen moet de vaccinatiestatus van de kinderen, volwassenen en medisch/verzorgend personeel in de omgeving van de patiënt worden nagegaan. Hierbij zal vooral de vaccinatiestatus in de klas, kinderdagverblijf of werkomgeving van de mazelenpatiënt moeten worden nagevraagd.



Aan onbeschermd contactpersonen moet zo spoedig mogelijk MBR-vaccinatie worden aangeboden. Bij volwassenen die slechts 1 vaccin hebben gekregen wordt het aangeraden een 2^{de} vaccin toe te dienen. Indien het vaccin minder dan 72 uur na blootstelling wordt gegeven, is het hoogstwaarschijnlijk beschermend voor het doormaken van mazelen. Wanneer het na 72 uur wordt gegeven is het beschermend voor toekomstige blootstelling.

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.

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 deze cluster, moeten deze niet meer bevestigd worden met laboratoriumonderzoek.

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

- > In de besmettelijke periode, 4 dagen voor tot en met 4 dagen na het ontstaan van het exantheem, contact met personen met een verhoogd risico op ernstig verloop van mazelen mijden. Dit betreft met name (nog) ongevaccineerde jonge kinderen, niet-immune zwangeren en immuungecompromitteerde personen. In een zorginstelling verblijft de patiënt tot 7 dagen na uitbreken van exantheem in aërogene isolatie
- > In Vlaanderen worden kinderen met mazelen van school en crèche geweerd gedurende minstens 4 dagen na het verschijnen van de huiduitslag.
- > Voor niet-beschermd contacten is vaccinatie binnen 72 uur na expositie aanbevolen (zie 8.1.1 Actieve immunisatie).

9.4 PROFYLAXE

MBR-vaccinatie na blootstelling aan mazelen kan mogelijk enige bescherming 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 bescherming⁴⁶. Aan immuungecompromitteerden, kan, liefst binnen 72 uur en anders binnen 7 dagen na blootstelling, immuunglobuline worden gegeven (passieve- en actieve vaccinatie kunnen niet worden gecombineerd).

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL, KINDERDAGVERBLIJF EN CONSULTATIEBUREAU

Mazelen is zeer besmettelijk al vanaf 4 dagen voor het ontstaan van het exantheem tot 4 dagen na verschijnen van exantheem. Besmetting van mensen in de nabije omgeving heeft dus meestal al plaatsgevonden voordat de diagnose is gesteld, maar een geval wordt best toch nog geweerd tot 4 dagen na verschijnen van exantheem.

Het weren en vaccineren van niet-gevaccineerde kinderen van school of kindercentrum ten tijde van een mazelenepidemie kan overwogen worden heel vroeg na het verschijnen van een eerste geval mazelen¹². Bij contra-indicatie (jonger dan 6 maand, immuungedeprimeerden) voor of weigering van vaccinatie kan overwogen worden om het kind te weren gedurende 21 dagen na het laatste geval.

Transmissie van mazelenvirus vindt ook buiten school en kindercentrum plaats, via familiecontacten, buurtcontacten, kerken en verenigingen.



9.6 ZWANGERSCHAP

Mazelen veroorzaakt bij de foetus geen aangeboren afwijkingen, maar kan in zeldzame gevallen leiden tot spontane abortus of vroeggeboorte¹³⁻¹⁶

10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

Vanaf 2009 is mazelen meldingsplichtig in Vlaanderen.

| CRITERIA |
|---|
| Klinische criteria <ul style="list-style-type: none">• koorts (>38°C) EN <ul style="list-style-type: none">• maculo-papulaire rash EN minstens één van de volgende: <ul style="list-style-type: none">• hoest,• coryza,• conjunctivitis |
| Epidemiologische criteria <ul style="list-style-type: none">• contact met waarschijnlijk of bevestigd geval |
| Criteria voor laboratoriumconfirmatie <ul style="list-style-type: none">• aantonen van mazelenvirus via PCR OF <ul style="list-style-type: none">• aantonen van mazelen IgM antistoffen in serum of speeksel OF <ul style="list-style-type: none">• viervoudige titerstijging van mazelen specifieke antilichamen in serum of speeksel |
| GEVALSDEFINITIE |
| Mogelijk <ul style="list-style-type: none">• patiënt met klinische criteria |
| Waarschijnlijk <ul style="list-style-type: none">• patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria |
| Bevestigd <ul style="list-style-type: none">• patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie |

Tabel 2. Gevalsdefinitie en laboratoriumcriteria voor mazelen

Contact infectieziekten per provincie binnen de kantooruren:

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

Voor het dringend melden van infectieziekten kunt u buiten de kantooruren de dienstdoende arts infectieziektebestrijding bereiken op het nummer 02 512 93 89.



10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Bij mazelen op een school wordt samengewerkt met het CLB.

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

- > <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html> (geraadpleegd op 01/03/2017)
- > Draaiboek infectieziekten CLB: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/draaiboek-infectieziekten-clb> (geraadpleegd op 20/03/2017)

10.4 VLAAMS BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

- > <https://www.zorg-en-gezondheid.be/mazelen> (geraadpleegd op 20/03/2017)

10.5 LITERATUUR

- 1 Vaccinatiegraadstudie - Zorg en Gezondheid. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraadstudie> (accessed April 11, 2017).
- 2 Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. 20 – Measles vaccine. In: Vaccines. 2013: 352–87.
- 3 Pinkbook | Measles | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html#pathogenesis> (accessed April 3, 2017).
- 4 Leah T. Belazarian; Mayra E. Lorenzo; Andrea L. Pearson; Susan M. Sweeney; Karen Wiss. Chapter 192. Exanthematous Viral Diseases | Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, 8e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. Fitzpatrick’s Dermatology Gen. Med. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392§ionid=41138921> (accessed April 3, 2017).
- 5 John E. Bennett, MD, Raphael Dolin, MD and Martin J. Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases - 9781455, 8th edn. 2015 <https://www.us.elsevierhealth.com/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases-9781455748013.html#panel1> (accessed April 3, 2017).
- 6 Center of Disease Control. Koplik Spots. https://phil.cdc.gov/phil_images/20030214/16/PHIL_3187_lores.jpg (accessed April 3, 2017).
- 7 Bernstein D, Schiff G. Measles. In: Gorbach S, Bartlett J, Blacklow N, eds. Infectious diseases. Saunders (Philadelphia), 1998.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Details - Public Health Image Library (PHIL). <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=3168> (accessed April 3, 2017).
- 9 Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 2005; **192**: 1686–93.
- 10 Mossong J, Nokes DJ, Edmunds WJ, Cox MJ, Ratnam S, Muller CP. Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity. *Am J Epidemiol* 1999; **150**: 1238–49.
- 11 Kaplan LJ. Severe Measles in Immunocompromised Patients. *JAMA J Am Med Assoc* 1992; **267**: 1237.
- 12 Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. <http://www.sciencedirect.com/science/book/9781455700905> (accessed April 3, 2017).
- 13 Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 2006; **21**: 446–57.
- 14 Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in

////////////////////////////////////

- pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis public Heal* 2002; **5**: 59–71.
- 15 Ali ME, Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; **59**: 109–13.
- 16 Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 797–801.
- 17 Melenotte C, Brouqui P, Botelho-Nevers E. Severe Measles, Vitamin A Deficiency, and the Roma Community in Europe. *Emerg Infect Dis* 2012; **18**: 1537–8.
- 18 Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990; **162**: 1036–42.
- 19 Samb B, Aaby P, Whittle HC, et al. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 203–9.
- 20 Leuridan E, Sabbe M, Van Damme P. Measles outbreak in Europe: Susceptibility of infants too young to be immunized. *Vaccine* 2012; **30**: 5905–13.
- 21 Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; **330**: 129–50.
- 22 Michel Y, Saloum K, Tournier C, et al. Rapid molecular diagnosis of measles virus infection in an epidemic setting. *J Med Virol* 2013; **85**: 723–30.
- 23 Hübschen JM, Bork SM, Brown KE, et al. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. *Clin Microbiol Infect* 2017; published online April. DOI:10.1016/j.cmi.2017.04.009.
- 24 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increased transmission and outbreaks of measles--European Region, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; **60**: 1605–10.
- 25 Ferber D. Primatology: Human Diseases Threaten Great Apes. *Science (80-)* 2000; **289**: 1277–8.
- 26 Pinkbook | Measles | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html#epi> (accessed April 3, 2017).
- 27 Wang H, Bhutta ZA, Coates MM, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1725–74.
- 28 European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and rubella monitoring, July 2016. .
- 29 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; **50**: 1117.
- 30 Top G, Schrijver De K, Lernout T, Sabbe M, Kissling E. Een outbreak van mazelen binnen orthodox-joodse gemeenschappen in Antwerpen. *Vlaams Infect* 2009; **68**: 3–8.
- 31 Grammens T, Schirvel C, Leenen S, et al. Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges. *Euro Surveill* 2017; **17**. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22787>.
- 32 Kabra SK, Lodha R. Antibiotics for preventing complications in children with measles. In: Kabra SK, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. DOI:10.1002/14651858.CD001477.pub4.
- 33 Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. In: Bhutta ZA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. DOI:10.1002/14651858.CD008524.pub3.
- 34 Martins C, Garly M-L, Bale C, et al. Measles Virus Antibody Responses in Children Randomly Assigned to Receive Standard-Titer Edmonston-Zagreb Measles Vaccine at 4.5 and 9 Months of Age, 9 Months of Age, or 9 and 18 Months of Age. *J Infect Dis* 2014; **210**: 693–700.
- 35 Hoge Gezondheidsraad; Vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella (MBR). [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie tegen MBR 05072013.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie_tegen_MBR_05072013.pdf) (accessed April 3, 2017).
- 36 Hoge Gezondheidsraad. Advies vaccinatie immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen (2012). [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromitteerde_en_chronisch_zieke_kinderen_en_volwassenen.pdf) (accessed April 2, 2017).
- 37 Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; **322**: 460–3.
- 38 Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella



- vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1477–82.
- 39 Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1903–15.
- 40 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**: 1334–48.
- 41 World Health Organization. Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination. *Wkly Epidemiol Rec Relev épidémiologique Hebd* 2006; **81**: 13–20.
- 42 Theeten H, Hutse V, Hens N, *et al.* Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiol Infect* 2011; **139**: 494–504.
- 43 Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 62–6.
- 44 Jacobson RM, Poland GA. The genetic basis for measles vaccine failure. *Acta Paediatr Suppl* 2004; **93**: 43-6-7.
- 45 Health Protection Agency - UK. Post exposure prophylaxis for measles: revised guidance may 2009. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322634/Post_exposure_prophylaxis_for_measles.pdf (accessed April 3, 2017).
- 46 Delaporte E, Wyler Lazarevic CA, Iten A, Sudre P. Large measles outbreak in Geneva, Switzerland, January to August 2011: descriptive epidemiology and demonstration of quarantine effectiveness. *Euro Surveill* 2013; **18**. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410259>.

