

Varicella

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

IN SAMENWERKING MET

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen

Vereniging voor Infectieziekten

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialististen

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN VARICELLA

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Postbus 21020

8900 JA LEEUWARDEN

Tel. 058 – 293 92 49

Email: bureau@nvmm.nl

Website: <http://www.nvmm.nl/>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenvatting van de aanbevelingen

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire klinische richtlijn Varicella. Deze richtlijn is tot stand gekomen met de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) methodiek. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Voor deze informatie en de overige aanbevelingen wordt u verwezen naar de volledige richtlijntekst. Deze samenvatting staat niet op zichzelf. Medische besluitvorming dient rekening te houden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures rond de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Indicaties voor de bepaling van de immuunstatus voor varicella

Moeten zwangere vrouwen worden getest op specifieke antistoffen tegen varicellazostervirus (VZV)?

- Aan zwangere vrouwen moet bij het eerste bezoek aan de verloskundige of gynaecoloog worden gevraagd naar een doorgemaakte waterpokkeninfectie, waterpokkenvaccinatie of een eerder kind of andere persoon in het huishouden met doorgemaakte waterpokken en met wie de zwangere ten tijde van de waterpokken in contact is geweest.
- Het wordt sterk aanbevolen bij zwangeren met een negatieve of onduidelijke anamnese in het eerste trimester de serostatus voor het VZV te controleren.
- Als een risicocontact minder dan 96 uren geleden is, dient de verloskundige of gynaecoloog (na overleg met de viroloog) bij voorkeur op diezelfde dag de serostatus te laten bepalen.

Moeten patiënten met verminderde afweer worden getest op VZV-specifieke antistoffen?

- Bij alle patiënten die in aanmerking komen voor chemotherapie of behandeling met immuunsuppressiva (inclusief biologicals), dient serologisch onderzoek naar antistoffen tegen VZV plaats te vinden.

Moeten medewerkers in de gezondheidszorg worden getest op VZV-specifieke antistoffen?

- Alle medewerkers in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een risico voor een ernstig verlopende varicella, dienen bij een negatieve of twijfelachtige anamnese voor varicella bij hun aanstelling gescreend te worden op VZV-specifieke antistoffen.

Indicaties voor toediening van varicellazoster-immunoglobuline (VZIG)

Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG bij zwangere vrouwen?

- Bij bewezen seronegativiteit en significante blootstelling aan een VZV-bron dient binnen 96 uur VZIG toegediend te worden.
- Het geven van VZIG wordt ontraden als blijkt dat het contact langer dan 96 uur geleden heeft plaatsgevonden of als al waterpokken geconstateerd is.

Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG bij neonaten?

- VZIG dient gegeven te worden aan alle pasgeborenen van wie de moeder klinisch waterpokken ontwikkelt in de periode van 5 dagen voor tot en met 2 dagen na de bevalling.
- VZIG dient gegeven te worden aan prematuur geboren kinderen na een zwangerschap van minder dan 35 weken uit VZV-negatieve moeders of moeders met een twijfelachtige VZV-status, die opgenomen zijn voor prematuriteitgerelateerde problematiek en die contact hebben met een persoon met actieve waterpokken.

Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG bij personen met verminderde afweer?

- Toediening van VZIG aan patiënten met een kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel deficiëntie dient te gebeuren binnen 96 uur na een contact met een patiënt met waterpokken.

Postexpositiebehandeling met antivirale middelen

Voorkomt postexpositie toediening van aciclovir VZV-infectie?

- Het is zinvol antivirale middelen toe te dienen aan immuungecompromitteerde personen als VZIG niet tijdig kan worden toegediend.
- Het is zinvol om immuungecompromitteerde personen antivirale middelen als postexpositie profylaxe te geven gedurende 7 dagen: vanaf dag 7 tot dag 14 na een waterpokkencontact. Dit kan de klinische verschijnselen van een VZV-infectie reduceren.

Preventie van varicella

Wat zijn indicaties voor toediening van de in Nederland geregistreerde vaccins tegen VZV?

- VZV-vaccinatie dient te worden aangeboden aan personen die geen waterpokken hebben gehad en regelmatig contact hebben met hoogrisicopatiënten.
- Postexpositie profylaxe na waterpokkencontact dient plaats te vinden door VZV-vaccinatie. Toediening van VZIG of antivirale middelen is tweede keus en dient alleen plaats te vinden bij contraïndicaties tegen gebruik van levend verzwakt vaccin.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. Ph.H. Rothbarth, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (voorzitter werkgroep)
- Dr. C.A. Benne, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Dr. K. Boer, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Drs. A. Bruinsma, verloskundige, Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
- Drs. G. Frijstein, bedrijfsarts, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Dr. N.G. Hartwig, kinderarts, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Drs. P.H.A. Jacobs, arts M&G Infectieziektebestrijding, Vereniging voor Infectieziekten (VIZ)
- Prof. dr. T.W. Kuijpers, kinderarts, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Dr. E. van Leeuwen, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. W. Opstelten, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Prof. dr. A.P. Oranje, dermatoloog, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Dr. H.C. Rümke, onderzoeker, Vaxinostics, Universitair Vaccin Centrum Rotterdam Nijmegen
- Dr. C.M.A. Swanink, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Met ondersteuning van:

- Dr. N.H.J. van Veen, adviseur, Orde van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, informatiespecialist, Orde van Medisch Specialisten

Redactiecommissie:

- Dr. Ph.B. Rothbarth
- Dr. N.G. Hartwig
- Dr. W. Opstelten

Inhoudsopgave

Samenvatting van de aanbevelingen	3
Indicaties voor de bepaling van de immunustatus voor varicella	3
Indicaties voor toediening van varicellazoster-immunoglobuline (VZIG)	4
Postexpositiebehandeling met antivirale middelen	4
Preventie van varicella	4
Samenstelling van de werkgroep	5
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	7
1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	7
1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn	7
1.3 Richtlijngebruikers	8
1.4 Definities en probleemomschrijving	8
1.5 Uitgangsvragen	9
1.6 Samenstelling werkgroep	10
1.7 Werkwijze werkgroep	10
1.8 Methode richtlijnontwikkeling	10
1.9 Implementatie	13
1.10 Juridische betekenis van richtlijnen	13
1.11 Herziening	13
Hoofdstuk 2 Varicella	14
2.1 Varicellazostervirus	14
2.2 Het virus en de pathogenese	14
2.3 Epidemiologie	15
2.4 Transmissie in de gezondheidszorg	16
2.5 Symptomen van VZV-infectie	16
2.6 Therapie	17
2.7 Preventie	17
Hoofdstuk 3 Bepaling van de immunustatus voor varicella	21
3.1 Indicaties en standaardisatie	21
3.1.2.2 Immuungecompromitteerde personen	22
3.1.2.3 Medewerkers in de gezondheidszorg	23
3.2 Standaardisatie van de bepalingen voor de immunustatus	26
Hoofdstuk 4 Indicaties voor toediening van varicellazoster- immunoglobuline	31
4.1 VZV en zwangerschap	31
4.2 Screening van zwangere vrouwen	37
4.3 VZV en neonaten	41
4.4 VZV en immuungecompromitteerde personen	46
Hoofdstuk 5 Postexpositie profylaxe met antivirale middelen	53
Hoofdstuk 6 Indicaties voor toediening van VZ-vaccins	57
Bijlage 1 Afkortingenlijst	63
Bijlage 2 Zoekstrategieën	64
Bijlage 3 Belangenverklaring	68

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Het varicellazostervirus (VZV) is een van de meest voorkomende virussen. Het veroorzaakt waterpokken, een infectieziekte met een hoge incidentie op jonge leeftijd in landen met een gematigd klimaat. Het klinisch beloop is meestal mild (zie hieronder), maar kan bij immuungecompromitteerde patiënten ernstig zijn. Waterpokken kan voor een groot deel worden gemitigeerd door tijdige toediening van varicellazoster-immunoglobuline (VZIG), een verrijkt immunoglobulinepreparaat met een hoge titer anti-VZV specifieke antistoffen.

Indicaties voor toediening van VZIG zijn in de wetenschappelijke literatuur beschreven. In het algemeen is adequaat vooronderzoek van de patiënt en zijn omgeving nodig om tot een snelle beslissing te komen en, als VZIG is geïndiceerd, om het tijdstip te bepalen voor toediening van VZIG.

De Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (thans een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de NVMM) heeft geconstateerd dat in Nederland geen overeenstemming bestaat over de diagnostiek van VZV en de indicaties voor toediening van VZIG. Hierdoor ontstaat nogal eens verwarring en onzekerheid. Daarom heeft deze werkgroep een multidisciplinaire werkgroep geformeerd om een (herziene) richtlijn op te stellen.

De werkgroep neemt aan dat door het volgen van de adviezen in deze richtlijn:

- voorkomen kan worden dat te laat (spoed)onderzoek plaatsvindt;
- tijdige en goede diagnostiek mogelijk is;
- duidelijkheid ontstaat over indicaties voor toediening van VZIG.

Omdat infecties met VZV vaak voorkomen en klinici uit verschillende disciplines hiermee geconfronteerd worden, heeft de werkgroep van de NVMM ook andere (klinisch) wetenschappelijke verenigingen benaderd en is een multidisciplinaire werkgroep Richtlijnontwikkeling Varicella geformeerd.

1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De conclusies geven aan wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen zijn gericht op het expliciteren van optimaal medisch handelen en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overwegingen van de werkgroep.

Aan richtlijnen worden steeds meer eisen gesteld; ze moeten wetenschappelijk onderbouwd, transparant en bruikbaar zijn in de praktijk. Bij voorkeur hebben ook patiënten een inbreng

(patiëntenperspectief). Daarnaast is het belangrijk dat de relevante beroepsgroep(en) betrokken zijn bij de ontwikkeling en de richtlijn ook breed dragen (autoriseren).

De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk van preventie van ernstige primo-infecties met VZV bij patiënten met een verhoogd risico, en de verspreiding ervan op locaties waar deze patiënten zich frequent ophouden (ziekenhuizen, poliklinieken).

De richtlijn is geschreven voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met verminderde weerstand en zwangeren die nog nooit in contact zijn gekomen met het VZV. Bovendien wordt aangegeven van welke personen die veel contact hebben met dergelijke patiënten de VZV-immuunstatus bekend zou moeten zijn. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor lokale protocollen of transmurale afspraken, wat belangrijk is voor de implementatie en uitvoering van de richtlijn. De multidisciplinaire werkgroep Richtlijnontwikkeling Varicella streeft naar een landelijk bereik van de richtlijn.

1.3 Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is geschreven voor alle medewerkers in de gezondheidszorg die voor en met patiënten uit bovengenoemde risicogroepen werken.

1.4 Definities en probleemomschrijving

Definities

Het varicellazostervirus (VZV) behoort tot de groep herpesvirussen (afgeleid van het Grieks *έρπειν*, wat kruipen betekent en duidt op latente aanwezigheid in het lichaam na primo-infectie). Een primo-infectie door VZV uit zich klinisch als waterpokken, een doorgaans onschuldig ziektebeeld met een lage mortaliteit. Een ernstig ziektebeloop wordt gezien bij patiënten met een verminderde T-cel immuniteit (ernstige T-cel deficiëntie) of bij neonaten in de eerste levensweek. Intra-uterien verkregen infecties kunnen leiden tot vruchtdood of misvormingen tijdens de zwangerschap. Ook een primo-infectie bij personen ouder dan 12 jaar kan leiden tot ernstige ziekte.

Het virus trekt zich terug in sensibele ganglia en kan op latere leeftijd weer actief worden. Meestal gebeurt dit door een aan de leeftijd gerelateerde (fysiologische) verlaging van de T-cel immuniteit. Reactivatie van VZV leidt in die situaties tot herpes zoster (gordelroos).

Na het doormaken van een primo-infectie worden VZV-specifieke antistoffen aangemaakt, die grotendeels beschermen tegen herinfectie. De aanwezigheid van deze antistoffen wordt seropositiviteit genoemd.

Waterpokken is zeer besmettelijk en treedt op na een contact met een gezinslid met waterpokken of als er buitenshuis face-to-face contact is geweest (zie verder hoofdstuk 2.2).

Epidemiologie

In Nederland is een VZV-infectie niet aangifteplichtig en daarom zijn er geen precieze getallen bekend van het aantal VZV-infecties per jaar. In de Verenigde Staten was de jaarlijkse incidentie (voor aanvang van het vaccinatieprogramma in 1995) over de totale populatie 1.500 per 100.000. Er is geen aanleiding om te veronderstellen dat de Nederlandse incidentie daarvan veel verschilt.

Ter mitigering van de symptomen van de primo-infectie kan VZIG worden toegediend; richtlijnen hierover zijn opgesteld door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en de American Academy of Paediatrics (AAP). In de afgelopen jaren is VZIG diverse keren in Nederland toegediend (tabel 2.1 in hoofdstuk 2).

In landen met een hoge immunisatiegraad (zoals in de VS) zijn veel minder complicaties (inclusief overlijden) dan in landen waar niet algemeen gevaccineerd wordt (hoofdstuk 7). In Nederland is het varicellavaccin pas in 2004 geregistreerd en het wordt weinig gebruikt. De indicaties voor het VZ-vaccin staan uitgebreid beschreven in hoofdstuk 7.

Probleemomschrijving

Waterpokken is in Nederland een frequent voorkomende, zeer besmettelijke kinderziekte waarvoor meestal geen medische interventie nodig is. Alertheid op complicaties is echter geboden bij pasgeborenen, patiënten met een verminderde afweer en zwangeren. Deze richtlijn geeft adviezen om deze complicaties te voorkomen.

1.5 Uitgangsvragen

Specifieke onderwerpen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn:

Indicaties voor de bepaling van de immuunstatus voor het VZV

- 1) Moeten zwangere vrouwen worden getest op VZV-specifieke antistoffen?
- 2) Moeten patiënten met verminderde afweer worden getest op VZV-specifieke antistoffen?
- 3) Moeten medewerkers in de gezondheidszorg worden getest op VZV-specifieke antistoffen?

Indicaties voor toediening van varicellazoster-immunoglobuline (VZIG)

- 4) Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG bij zwangere vrouwen?
- 5) Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG bij neonaten?
- 6) Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG bij personen met verminderde afweer?

Behandeling postexpositie met antivirale middelen

- 7) Voorkomt postexpositie toediening van aciclovir VZV-infectie?

Preventie van varicella

8) Wat zijn indicaties voor toediening van de in Nederland geregistreerde varicellavaccins?

1.6 Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, met vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met VZV-infecties te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze conceptrichtlijn.

1.7 Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch naar relevante literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de hier voorliggende richtlijn.

1.8 Methode richtlijnontwikkeling

Deze (concept)richtlijn is opgesteld aan de hand van het “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation” (AGREE) instrument (www.agreecollaboration.org). Dit instrument is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

Herziening

De richtlijn Varicella uit 2003 vormde het uitgangspunt voor deze richtlijn. Er werd gekeken of de aanbevelingen uit deze richtlijn nog actueel waren en van toepassing op de Nederlandse situatie. Waar nodig zijn aanbevelingen herzien aan de hand van recente literatuur. Tevens is een nieuwe vraag over indicaties voor toediening van VZV-vaccins toegevoegd.

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er is systematisch gezocht naar literatuur over de periode januari 1998 t/m mei 2010, in aansluiting op de richtlijn uit 2003. Eerst is oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen via Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>), het CBO Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (www.cbo.nl) en SUMSearch(<http://sumsearch.uthscsa.edu>) en naar systematische reviews via de Cochrane Library en SUMsearch. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke

onderzoeken in de bibliografische database Medline via PubMed. Voor de indicaties voor toediening van de in Nederland geregistreerde VZ-vaccins is ook gezocht in de database Embase. Tevens is aanvullend handmatig gezocht naar onderzoeken aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. De gebruikte zoektermen staan in bijlage 2.

Beoordeling van de kwaliteit van onderzoeken

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De werkgroepleden hebben deze artikelen vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. De indeling hierbij staat in tabel 1.1.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje ‘Samenvatting literatuur’. Aangezien nauwelijks goede gecontroleerde onderzoeken zijn gevonden voor dit onderwerp, zijn de onderzoeken alleen samengevat in de tekst en niet in evidence-tabellen. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs (zie tabel 1.2).

Tabel 1.1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 1.2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (<i>Het is aangetoond dat...</i>)
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (<i>Het is aannemelijk dat...</i>)
3	1 onderzoek van niveau B of C (<i>Er zijn aanwijzingen dat...</i>)
4	Mening van deskundigen (<i>De werkgroep is van mening dat...</i>)

Formuleren van aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overwegingen'. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De 'aanbevelingen' geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

1.9 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante specialismen die met VZV-infecties te maken hebben. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie: <http://www.nvmm.nl>.

1.10 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Dat is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd te doen, eventueel in overleg met de patiënt.

1.11 Herziening

Uiterlijk in 2015 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit ervan. De andere wetenschappelijke verenigingen die aan deze richtlijn deelnemen, of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Hoofdstuk 2 Varicella

2.1 Varicellazostervirus

Varicella (waterpokken) wordt veroorzaakt door het varicellazostervirus (VZV). Dat is een van de meest besmettelijke virussen met een hoge besmettingsgraad (80-90%) (Weller, 1997). Hoewel het ziektebeeld waterpokken al zeer lang bekend is, is het pas in de 19e eeuw duidelijk gedifferentieerd van de veel meer pathogene maar minder besmettelijke pokken (variola). De besmettelijkheid van het blaarvocht werd in 1875 aangetoond, terwijl al in 1888 een relatie werd gelegd met herpes zoster (gordelroos). In 1953 werd het virus voor het eerst geïsoleerd en in 1958 werd de volledige identiteit tussen de verwekkers van waterpokken en gordelroos definitief vastgesteld (Weller et al., 1958).

2.2 Het virus en de pathogenese

VZV is een dubbelstrengs DNA-virus met een lipidenenvelop. Het behoort tot de familie der herpesviridae, subfamilie *alpha herpes viridae*. Deze groep van virussen verlaat na een infectie het lichaam niet meer en blijft latent aanwezig in de zenuwcellen van sensibele ganglia. De besmetting met VZV verloopt aerogeen of door direct (slijmvlies-)contact. De criteria voor een contact met een redelijke kans op infectie zijn door de American Academy of Pediatrics (AAP) als volgt gedefinieerd:

-buiten het ziekenhuis:

- deel uitmakend van gezin met patiënt;
- speelkameraad face-to-face binnenshuis;
- zoster: intiem contact (zoenen/ knuffelen);

-binnen het ziekenhuis:

- Varicella: deelt kamer met patiënt of er is een personeelslid met waterpokken met wie face-to-face contact is geweest;
- zoster: intiem contact (zoenen/ knuffelen).

De incubatieperiode varieert van 13 tot 18 dagen (uitersten 10 tot 21 dagen) (Ross, 1962). De patiënt is besmettelijk vanaf 48 uur voor het ontstaan van de huidafwijkingen tot het moment dat alle blaasjes zijn ingedroogd. Porte d'entree is het respiratoire epitheel van de nasofarynx. Hier vindt de eerste replicatie plaats. Na 48 tot 72 uur volgt een viremie en wordt het virus getransporteerd naar de andere lymfklierstations, de lever en de milt. In deze organen volgt een 2^e replicatiefase, die 9 tot 12 dagen na besmetting aanleiding geeft tot een tweede viraemie. In de 2^e viraemische fase bereikt het virus het eindorgaan. In de meeste gevallen is dit de huid waar het virus respectievelijk maculae, papulae en vesiculae veroorzaakt. Opvallend is dat deze laesies niet synchroon ontstaan: na enkele

dagen kunnen alle stadia tegelijk worden gezien. Bovendien worden de laesies meer centraal dan perifeer waargenomen en doet het behaarde hoofd ook mee. Na enkele dagen drogen de laesies in onder korstvorming. Deze korstjes zijn niet besmettelijk (AAP, 2000). Na de infectie trekt het virus zich via de sensibele zenuwbanen terug in sensibele ganglia. Bij een verminderde cellulaire immuniteit kan het virus reacteren en zich verspreiden via de sensibele zenuw naar het bijbehorende dermatoom. Dit resulteert in gordelroos (herpes zoster). Gordelroos komt meestal voor bij ouderen en patiënten met immuunsuppressie. Kinderen die waterpokken in het eerste jaar hebben doorgemaakt, kunnen ook op jonge leeftijd last hebben van gordelroos. Dit heeft dan niets te maken met een immuundeficiëntie, maar is waarschijnlijk terug te voeren op onrijpheid van het immuunsysteem.

2.3 Epidemiologie

Infecties met VZV komen overal ter wereld voor. In gebieden met een gematigd klimaat heeft meer dan 95% van de twaalfjarigen waterpokken doorgemaakt (Weller, 1997). Dit in tegenstelling tot de (sub)tropen, waar op die leeftijd de seroprevalentie niet meer bedraagt dan 50% (Longfield et al., 1990; Sinha, 1976). Jaarlijks maken in de Verenigde Staten 3,8 miljoen kinderen waterpokken door.

In Nederland is op basis van de registratie van NIVEL-peilstations een jaarlijkse incidentie geschat op 17 personen per 10.000 inwoners. Het door Sanquin jaarlijks uitgegeven aantal flacons varicellazoster-immunoglobuline (zie tabel 2.1) geeft een indruk van het aantal VZV-infecties in Nederland met een groot risico op ernstig beloop

Waterpokken wordt het meest in de winter en de vroege lente gezien. Na mazelen is VZV het meest besmettelijke virus: 80 tot 90% van de seronegatieve geëxposeerden zal klinisch waterpokken ontwikkelen.

Epidemiologisch en serologisch onderzoek in een gematigd klimaat heeft aangetoond dat een positieve anamnese voor waterpokken bijna 100% betrouwbaar is, terwijl een negatieve anamnese bij volwassenen in 75% van de gevallen antistoffen laat zien (Kelley et al., 1991). Dit betekent dat waterpokken in enkele gevallen subklinisch kan verlopen, maar ook dat een vroeg doorgemaakte waterpokken niet altijd wordt herinnerd (Arvin et al., 1983; Eckstein et al., 1984).

Tabel 2.1 Het aantal door Sanquin uitgegeven flacons VZ-immuunglobuline

2002	250
2003	228
2004	339
2005	283
2006	243
2007	355
2008	341
2009	366

2.4 Transmissie in de gezondheidszorg

Waterpokken wordt gevreesd binnen instellingen van de gezondheidszorg, met name waar personen met verminderde weerstand worden behandeld. Infecties breken gemakkelijk uit, ook op afdelingen waar personen geïsoleerd worden verpleegd. De luchtcirculatie kan in dergelijke gevallen fouten vertonen (Leclair et al, 1980, Gustafson et al. 1982). Een belangrijke bron van nosocomiale overdracht is personeel dat niet is beschermd tegen waterpokken (CDC, 1993). Aangezien de meeste gevallen van nosocomiale waterpokken vermijdbaar zijn, dienen ziekenhuizen protocollen te hebben voor maatregelen bij onverwachte en onbeschermd contacten met waterpokken. Dit wordt besproken in paragraaf 2.7.4

2.5 Symptomen van VZV-infectie

Bij de meeste kinderen verloopt waterpokken mild: geringe temperatuursverhoging (tot 38,5 °C) en klachten van hangerigheid. De huiduitslag kan soms zo heftig jeuken dat medicatie nodig is. Complicaties zijn superinfecties, meestal met residente huidflora als *Streptococcus pyogenes* of *Staphylococcus aureus*. Hierbij kunnen patiënten flink ziek zijn met hoge koorts. Een andere minder frequente complicatie is cerebellitis (Connolly et al., 1994). Deze complicatie begint meestal na het hoogtepunt van de ziekte. Het uit zich in koorts, evenwichtsstoornissen, dronkemansgang en dysartrie. De oorzaak hiervan is waarschijnlijk een immuungemedieerde ontsteking van de kleine hersenen. De prognose is goed. Veel zeldzamer is een encefalitis die gepaard gaat met convulsies, uitvalsverschijnselen en verminderd bewustzijn tot zelfs coma. De prognose hiervan is veel minder goed, omdat restverschijnselen blijven bestaan (Griffith et al., 1970).

Een ernstig verloop van waterpokken kan worden gezien bij:

- patiënten met een T-cel deficiëntie (hoe ernstiger het defect, hoe ernstiger het beloop);
- patiënten met cytostatica en met langdurig een hoge dosering corticosteroiden;
- zuigelingen jonger dan een week;
- personen ouder dan 12 jaar (CDC, 2000), in het bijzonder zwangeren.

Bij de T-cel deficiënties gaat waterpokken gepaard met continu hoge koorts, waarbij voortdurend nieuwe laesies ontstaan die geen neiging tot genezing vertonen (Feldman et al., 1975; Feldman et al., 1987). Ook de vorm van de laesies is anders dan die van gewone waterpokken: het zijn typische vasculitiden, soms met bloedingen (hemorragische waterpokken). De mortaliteit hiervan is zonder behandeling aanzienlijk: ongeveer 20%. Infectie wordt vaak gecompliceerd door pneumonie, meningo-encefalitis, gastro-enteritis en hepatitis. Bij neonaten wordt een dergelijk ernstig ziektebeeld gezien als de moeder binnen 5 dagen voor tot 2 dagen na de bevalling waterpokken krijgt. In een retrospectief onderzoek vond Meyers bij het begin van de huidverschijnselen van dag 5 tot dag 10

een mortaliteit van 20% (Feldman et al., 1975). Een eerder begin verliep zonder sterfte, wat waarschijnlijk betekent dat het begin van de infectie op een eerder tijdstip had plaatsgevonden en het kind nog beschermende antistoffen van de moeder had meegekregen. Bij kinderen jonger dan een jaar wordt in de Verenigde Staten een 4 maal hogere mortaliteit gevonden dan bij kinderen van 1 tot 14 jaar. Bij volwassenen in de Verenigde Staten is de mortaliteit 25 maal verhoogd (Meyer et al., 2000), vooral veroorzaakt door infiltratie van de long door VZV. Zo'n longontsteking is moeilijk te behandelen (CDC, 1997).

2.6 Therapie

Het antivirale middel acycloguanosine (aciclovir) is een adequaat therapeutisch middel tegen VZV-infecties (Selby et al., 1979). Het middel heeft een grote therapeutische breedte en kan zowel intraveneus als oraal gegeven worden. Bij orale toediening heeft de esterverbinding (valaciclovir) de voorkeur vanwege betere resorptie. Ook het verwante middel famciclovir kan (oraal) worden gegeven. Op de kinderleeftijd behoeft waterpokken geen therapie; na 4 tot 5 dagen drogen de laesies in, waarna het kind niet meer besmettelijk is voor zijn omgeving. In de Verenigde Staten worden ongecompliceerde waterpokken wel behandeld, maar daarbij spelen economische factoren een belangrijke rol (reductie werkverzuim ouders (Dunkle et al., 1991)).

Antivirale therapie is geïndiceerd voor risicopatiënten met waterpokken en complicaties zoals pneumonie. Bij de laatste aandoening moet wel zo vroeg mogelijk met therapie worden begonnen, bij voorkeur intraveneus met aciclovir. Aciclovir remt de replicatie van het virus zeer effectief, maar herstelt de schade aan de longen niet.

Of antivirale therapie effectief is voor de behandeling van centraal zenuwstelsel (CZS)-complicaties is nog steeds onduidelijk. De encefalitis is meestal niet het gevolg van directe schade door het virus, maar wordt veroorzaakt door kruisreagerende antistoffen tegen hersenweefsel. Mede door de lage toxiciteit van aciclovir wordt meestal wel met (intraveneuze) behandeling begonnen.

2.7 Preventie

2.7.1 *Varicellazoster-immunoglobuline (VZIG)*

VZIG wordt geproduceerd uit humaan plasma en bevat 100 tot 180 gram eiwit per liter. De eiwitfractie bestaat uit ten minste 90% IgG, kleine hoeveelheden IgA en IgM en sporen van andere plasma-eiwitten verkregen uit gepoold bloed van minimaal 1000 donoren.

Iedere individuele donatie is getest en negatief bevonden voor hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), HIV-1, en HIV-2. Door de manier van bereiden (ethanol fractionering en pH 4-behandeling) is het risico op overdracht van bloeioverdraagbare virussen buitengewoon klein. Bovendien worden de voor de productie samengevoegde eenheden plasma getest op HCV-RNA.

De varicellazoster-antistofiter van VZIG bedraagt ten minste 100 IE/ml. VZIG is verkrijgbaar in

ampullen van 2 ml. en wordt in Nederland geleverd onder de naam Variquin (Sanquin).

De indicaties en hoeveelheden worden beschreven in hoofdstuk 5. Aangezien VZIG binnen 96 uur na contact moet worden toegediend, is nagegaan welke groothandel in Nederland VZIG in voorraad heeft. Dit waren Mediq/OPG, Brocacef en Alliance Healthcare. In de praktijk is meestal een spoedbestelling nodig.

2.7.2 *Antivirale therapie*

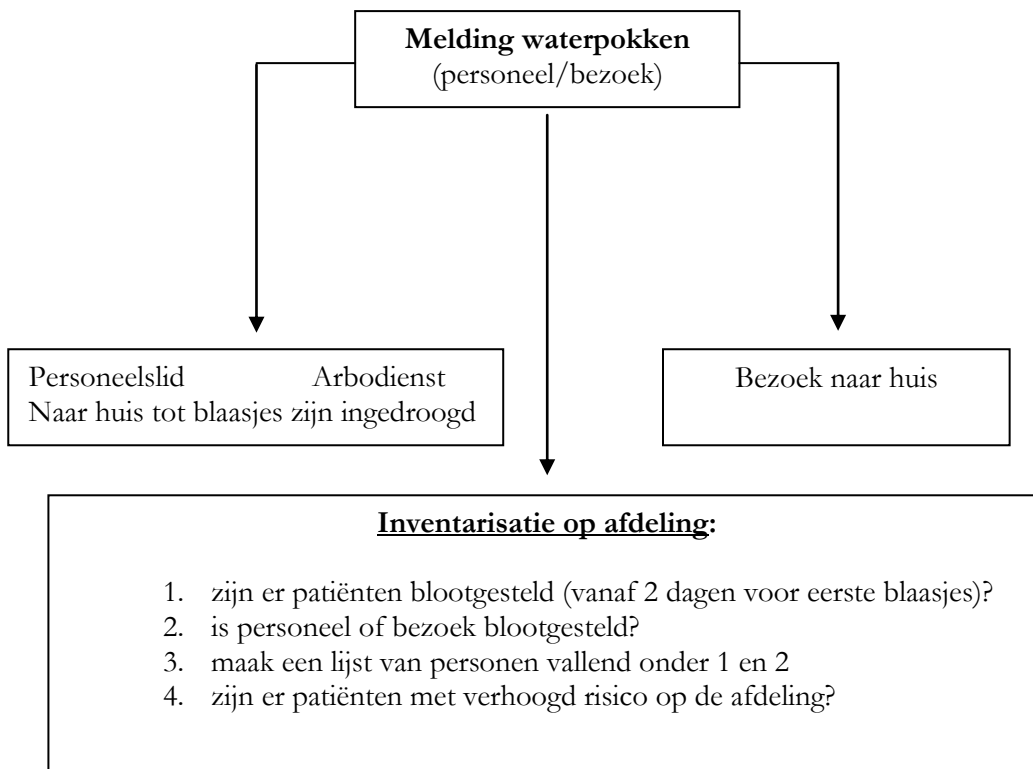
Profylactisch gebruik van aciclovir kan de klinische verschijnselen voorkomen, maar vermindert de infectie bij geëxposeerden niet. Dit onderwerp komt ter sprake in hoofdstuk 6.

2.7.3 *Vaccinatie*

Dit onderwerp wordt besproken in hoofdstuk 7.

2.7.4 *Preventie in ziekenhuizen*

Aangezien VZV zowel aerogeen als door direct contact kan worden overgedragen, moeten opgenomen patiënten met waterpokken strikt worden geïsoleerd (WIP, 2001). Aangezien patiënten met waterpokken uitsluitend mogen worden verpleegd door personeel met voldoende antistoffen, hoeft dit personeel geen mondmasker te dragen. Patiënten met herpes zoster hoeven niet te worden geïsoleerd als er geen generalisatie of uitbreiding met meer dan 2 dermatomen is **en** zij niet op de kinderafdeling worden verpleegd. Het komt echter regelmatig tot ongewenste exposities in ziekenhuizen; dan dient te worden gehandeld zoals aangegeven in het hierna volgende schema (figuur 2.2).



2.8 Literatuurlijst

- AAP (2000). American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics*, 105, 136-141.
- Arvin, A. M., Koropchak, C. M., & Wittek, A. E. (1983). Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J.Infect.Dis.*, 148, 200-205.
- BSSI (1995). Guidelines for the management of shingles. report of a working group of the British Society for the Study of Infection (BSSI). *J.Infect.*, 30, 193-200.
- CDC (1993). *Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP): use of vaccine and immune globulins in persons with altered immunocompetence* (Rep. No. 42). Morbidity and Mortality Weekly Report.
- CDC (1997). *Varicella-related deaths among adults* (Rep. No. 46). Centers for Disease Control and Prevention.
- CDC (2000). *Surveillance for Vaccination Coverage Among Children and Adults* (Rep. No. 49). Centers for Disease Control and Prevention.
- Cohen, J. I., Brunell, P. A., Straus, S. E., & Krause, P. R. (1999). Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann.Intern.Med.*, 130, 922-932.
- Connolly, A. M., Dodson, W. E., Prensky, A. L., & Rust, R. S. (1994). Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann.Neurol.*, 35, 673-679.
- Dunkle, L. M., Arvin, A. M., Whitley, R. J., Rotbart, H. A., Feder, H. M., Jr., Feldman, S. et al. (1991). A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl.J.Med.*, 325, 1539-1544.
- Eckstein, R., Jehn, U., & Loy, A. (1984). Endemic chickenpox infection on a cancer ward. *J.Infect.Dis.*, 149, 829-830.
- Feldman, S., Hughes, W. T., & Daniel, C. B. (1975). Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics*, 56, 388-397.
- Feldman, S. & Lott, L. (1987). Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*, 80, 465-472.
- Geerlings, S. E. & Hoepelman, I. M. (1997). Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. *Geneesmiddelenbulletin*, 31, 53-58.
- Griffith, J. F., Salam, M. V., & Adams, R. D. (1970). The nervous system diseases associated with varicella. A critical commentary with additional notes on the syndrome of acute encephalopathy with fatty hepatosis. *Acta Neurol.Scand.*, 46, 279-300.
- Gustafson TL, Lavelly GB, Brawner ER Jr, Hutcheson RH Jr, Wright PF, Schaffner W. (1982) An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics*, 70, 550-556
- Kelley, P. W., Petruccioli, B. P., Stehr-Green, P., Erickson, R. L., & Mason, C. J. (1991). The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections. A national serosurvey of US Army recruits. *JAMA*, 266, 2724-2729.
- Leclair, J. M., Zaia, J. A., Levin, M. J., Congdon, R. G., & Goldmann, D. A. (1980). Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl.J.Med.*, 302, 450-453.
- Longfield, J. N., Winn, R. E., Gibson, R. L., Juchau, S. V., & Hoffman, P. V. (1990). Varicella outbreaks in Army recruits from Puerto Rico. Varicella susceptibility in a population from the tropics. *Arch.Intern.Med.*, 150, 970-973.
- Meyer, P. A., Seward, J. F., Jumaan, A. O., & Wharton, M. (2000). Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J.Infect.Dis.*, 182, 383-390.
- Peyramond, D., Chidiac, C., Lucht, F., Perronne, C., Saimot, A. G., Soussy, J. C. et al. (1998). Management of infections due to the varicella-zoster virus. 11th consensus conference on anti-infectious therapy of the French-speaking Society of Infectious Diseases (SPILF). *Eur.J.Dermatol.*, 8, 397-402.
- Ross, A. H. (1962). Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl.J.Med.*, 276, 369-376.
- Selby, P. J., Powles, R. L., Janeson, B., Kay, H. E., Watson, J. G., Thornton, R. et al. (1979). Parenteral acyclovir therapy for herpesvirus infections in man. *Lancet*, 2, 1267-1270.
- Sinha, D. P. (1976). Chickenpox--a disease predominantly affecting adults in rural West Bengal, India. *Int.J.Epidemiol.*, 5, 367-374.
- Weller, T. H. (1997). Varicella-herpes zoster virus. In A.S.Evans & R. A. Kaslow (Eds.), *Viral Infections of Humans. Epidemiology and control* (4th ed., pp. 865-892). New York: Plenum.
- Weller, T. H. & Witton, H. (1958). The etiologic agents of varicella and herpes zoster; serologic studies with the viruses as propagated in vitro. *J.Exp.Med.*, 108, 869-890.
- WIP (2001). *Isolatie-richtlijnen Richtlijn 4b* Werkgroep Infectiepreventie.

Hoofdstuk 3 Bepaling van de immunestatus voor varicella

3.1 Indicaties en standaardisatie

3.1.1 Inleiding

In dit hoofdstuk is de werkgroep uitgegaan van de volgende vraag:

- Welke voor varicellazostervirus (VZV) vatbare personen dienen te allen tijde te worden opgespoord door middel van screening op antistoffen tegen VZV? Hierbij is gekeken naar:
 - immunogecompromitteerde personen
 - personeel werkzaam in de gezondheidszorg

Uit deze vraag volgen 2 subvragen:

- Wat is de voorspellende waarde van anamnestic al dan niet doorgemaakte waterpokken voor immuniteit tegen VZV?
- Is standaardisatie mogelijk van de bepaling van immuniteit tegen VZV?

3.1.2 Samenvatting van de literatuur

3.1.2.1 *Aanwezigheid van antistoffen*

Volgens de literatuur heeft 95% van de volwassenen in de gematigde klimaatzones waterpokken doorgemaakt. In tropische gebieden worden veel lagere percentages gemeld (Arvin, 1996). In Nederland waren bij 802 personen in de leeftijd van 0 tot 65 jaar bij 99% van de 9-jarigen VZV-specifieke antistoffen aantoonbaar (Weers-Pothoff, 1991). Vandersmissen et al. vonden 98,5% seropositiviteit onder 4.923 werkers in de gezondheidszorg van Vlaanderen en Brussel (Vandersmissen et al., 2000). De Melker vond in 2006 een seroprevalentie van 97-100% bij personen ouder dan 5 jaar in een bevolkingsonderzoek met alle leeftijden (De Melker et al. 2006). Deze data zijn vergelijkbaar met die van Nardone et al., die na standaardisatie van de testen de seroprevalentie van VZV-antistoffen onderzochten in verschillende leeftijdsgroepen in 11 Europese landen (Nardone et al., 2007). Van de onderzochte Belgische (n=404) en Nederlandse (n=160) volwassenen van 20 tot 29 jaar had respectievelijk 96,8% en 100% VZV-antistoffen. In een aantal andere Europese landen was de seroprevalentie lager dan in Nederland en België (90-95%). De verschillen zijn het gevolg van variatie in transmissiekans voor VZV in de diverse leeftijdscategorieën. De auteurs suggereren dat menging van populaties en sociale factoren van invloed zijn op de verspreiding van VZV.

Een positieve anamnese voor een doorgemaakte waterpokkeninfectie en/of herpes zoster lijkt in hoge mate voorspellend te zijn voor de aanwezigheid van VZV-specifieke antistoffen (Ferson et al.,

1990; Gallagher et al., 1996; McKinney et al., 1989; Struewing et al., 1993). Echter een negatieve anamnese heeft een lage negatief voorspellende waarde (NVW) en is daarom onbetrouwbaar om de afwezigheid van VZV-immuniteit te voorspellen. Holmes analyseerde 12 transversale onderzoeken in de periode 1996 – 2002 naar de voorspellende waarde van een anamnese voor waterpokken in relatie tot aanwezigheid van VZV-antistoffen (Holmes, 2005). In alle 12 onderzoeken kon de negatief voorspellende waarde worden berekend, in 6 ook de positief voorspellende waarde. In 6 onderzoeken onder verschillende groepen (medewerkers in de gezondheidszorg, zwangere vrouwen, adolescenten en militaire rekruten) varieerde de positief voorspellende waarde van 95-98,5 %. De negatief voorspellende waarde is laag in alle 12 onderzoeken (< 35%). Alleen bij kinderen jonger dan 12 jaar is, afhankelijk van de leeftijd, de maximaal gemeten negatief voorspellende waarde 91%.

De hoge positief voorspellende waarden zijn bevestigd in latere onderzoeken van De Juanes et al. (98,5%) en Celikbas et al. (100%) (Celikbas et al., 2006; De Juanes et al., 2005). Beide onderzoeken werden verricht onder medisch personeel. Almuneef et al. onderzochten verschillende groepen medewerkers van verschillende geografische afkomst in een ziekenhuis in Riyad (Saudi-Arabië) (Almuneef et al., 2004). Zij vonden een positief voorspellende waarde van 89% van een anamnese voor waterpokken en aanwezigheid van VZV-antistoffen. Christensen en Barnett onderzochten de voorspellende waarde van een positieve anamnese voor waterpokken onder vluchtelingen van 7 jaar en ouder. Zij vonden een gemiddelde positief voorspellende waarde van 88% (Christiansen et al., 2004). Door de lagere incidentie van waterpokken op jongere leeftijd in gebieden als Azië en Afrika is de bekendheid met de ziekte onder de algemene bevolking geringer. Daardoor is de anamnese gemiddeld minder betrouwbaar (i.e. minder specifiek) waardoor de voorspellende waarde van een doorgemaakte waterpokken voor de aanwezigheid van VZV-antistoffen lager wordt. Ook de algemene VZV-vaccinatie, zoals die is ingevoerd in bijvoorbeeld de Verenigde Staten, heeft geleid tot veranderingen in de epidemiologie van VZV-infecties (CDC, 2005). Als gevolg van vaccinatie komt de aandoening minder vaak en in mildere vorm voor, waardoor het ziektebeeld minder goed wordt herkend. De anamnese kan dan minder betrouwbaar zijn.

3.1.2.2 Immungecompromitteerde personen

Immungecompromitteerde patiënten met een VZV-infectie hebben een groter risico op disseminatie en het ontstaan van complicaties dan immunocompetente personen. In een retrospectief onderzoek (McGregor et al., 1989) onder 90 pediatrische patiënten met een orthotopie levertransplantatie, waren vóór transplantatie 51 patiëntjes seronegatief voor VZV. Na transplantatie kwamen 24 patiëntjes in contact met varicella, waarbij in 18 gevallen VZIG werd toegediend. Bij 8 van deze 18 kinderen werd klinisch waterpokken gezien, terwijl dit bij alle 6 kinderen optrad die geen VZIG-profylaxe hadden gekregen. Van de 14 patiënten met waterpokken werden er 13 opgenomen

en behandeld met aciclovir. Twee van deze kinderen overleden aan de complicaties (één met, één zonder VZIG).

Waterpokken bij volwassenen na een niertransplantatie heeft een ernstig beloop en kent een grote mortaliteit (Deen et al., 1993). Niet zelden wordt het beeld gecompliceerd door diffuse intravasale stolling. Antivirale behandeling met aciclovir bij de eerste ziekteverschijnselen is vaak levensreddend. Voordat een patiënt een immuunsuppressieve behandeling ondergaat, dient zijn serostatus voor VZV te worden bepaald (Deen et al., 1993; Patel et al., 1997), hoewel de aanwezigheid van IgG tegen VZV geen absolute en permanente bescherming biedt tegen waterpokken. Manley et al. beschreven 40 patiënten op een kinderoncologische afdeling met waterpokken (Manley et al., 2008). Van hen hadden er 9 ten tijde van hun diagnose antistoffen tegen VZV. Bij 5 van deze patiëntjes waren, mogelijk als gevolg van de chemotherapie, ten tijde van de waterpokken geen VZV-antistoffen meer aantoonbaar.

3.1.2.3 Medewerkers in de gezondheidszorg

Medewerkers (zie tabel 1) op afdelingen waar waterpokken kan voorkomen, lopen een potentieel risico als zij geen waterpokken hebben doorgemaakt. Bij een waterpokkenuitbraak kunnen ze een schakel vormen in de overdracht en lopen ze ook zelf een groot gezondheidsrisico. Het is dan ook zeer gewenst dat potentiële medewerkers op deze afdelingen (kinderafdelingen, neonatologische afdelingen, oncologische afdelingen, afdelingen met immuungecompromitteerde patiënten) bij hun aanstelling wordt gevraagd naar doorgemaakte waterpokken. Bij negatieve of onbekende anamnese dienen zij te worden getest op antistoffen (Burns et al., 1998; Henderson, 2000; Tennenberg et al., 1997). Inmiddels is op de Nederlandse markt een vaccin beschikbaar dat relatief eenvoudig als preventieve maatregel kan worden aangeboden aan medewerkers in de zorg met een negatieve immuunstatus. De richtlijn 'Zwangerschap postpartumperiode en werk' van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, NVAB heeft dit advies al opgenomen (NVAB, 2007).

Tabel 3.1 personeel dat risico loopt op waterpokken

Artsen
Verpleegkundigen
Pedagogisch medewerkers
Laboratoriumpersoneel dat op afdeling komt
Administratief personeel op afdeling
Personeel poliklinieken voor patiënten at risk
Voedingsassistenten
Personeel schoonmaakdienst

3.1.3 Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat een positieve anamnese voor waterpokken voldoende betrouwbaar is bij volwassenen uit gematigde klimaatzones en landen waar geen algehele VZV-vaccinatie wordt toegepast.</p> <p>Bij volwassenen uit landen waar algehele vaccinatie plaatsvindt, dient bij de anamnese extra goed te worden doorgevraagd naar een typisch verlopen waterpokken, tenzij een bewijs van vaccinatie getoond kan worden. De bepaling van de serostatus voor varicellazostervirus is dan niet nodig, tenzij het gaat om volwassenen uit tropische gebieden zoals Azië en Afrika.</p> <p><i>B Vandersmissen et al., 2000; Nardone et al., 2007; De Melker et al, 2006</i></p> <p><i>B Ferson, 1990; Gallagher, 1996; McKinney, 1989; Struwing, 1993; CDC 2007</i></p> <p><i>B Ferson, 1990; Gallagher, 1996; McKinney, 1989; Struwing, 1993</i></p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat bij patiënten die een immuunsuppressieve therapie ondergaan bepaling van de serostatus voor VZV wel zinvol is, ongeacht een positieve anamnese.</p> <p><i>B Deen, 1993; Manley, 2008</i></p>
-----------------	--

3.1.4 Overwegingen

De gegevens over de betrouwbaarheid van de anamnese zijn afkomstig uit de Angelsaksische literatuur. Omdat waterpokken in tropische gebieden op jonge leeftijd minder vaak voorkomt, kan men zich afvragen of een positieve anamnese bij groepen afkomstig uit deze gebieden even betrouwbaar is.

In de literatuur over de afgelopen 10 jaar wordt de positieve correlatie van anamnestic doorgemaakte waterpokken als kinderziekte met de aantoonbaarheid van antistoffen bevestigd, vooral in landen met een gematigd klimaat. Meerdere auteurs hebben aangetoond dat dit niet opgaat voor personen met een vluchtelingenstatus en afkomstig uit Aziatische landen en landen rond de Middellandse zee. Deze auteurs bevestigen dat een anamnese voor doorgemaakte waterpokken bij groepen afkomstig uit (sub)tropische gebieden minder betrouwbaar is (Almuneef et al., 2004; Christiansen et al., 2004; Katsafadou et al., 2009) .

Patiëntenperspectief (bijv. behoeften van de patiënt, te verwachten tevredenheid)

Screening van personeel op hoogrisico afdelingen kent ook een ethische afweging: het beschermen van immuungecompromitteerde patiënten is sinds de beschikbaarheid van het varicellavaccin een

eenvoudig uitvoerbare preventieve maatregel. De medewerker dient dan bij negatief testresultaat zelf een VZV-vaccin te accepteren om de immuungecompromitteerde patiënt te beschermen.

Professioneel perspectief (bijn. tijdsbesparing)

Uitbraak van waterpokken op een ziekenhuisafdeling is sneller en beter te managen als vooraf goed bekend is wie van het personeel wel en niet beschermd is tegen de waterpokken.

Kosten

Er zijn enkele onderzoeken gedaan die inzicht geven in de kosteneffectiviteit van prevaccinatie screening op het wel of niet hebben doorgemaakt van waterpokken (Celikbas et al., 2006). Een survey onder 22 kinderafdelingen van ziekenhuizen in de UK liet zien dat vaccinatie van verpleegkundigen kosteneffectief is ten aanzien van de kosten van een uitbraak op de kinderverpleegafdeling (O'Neill et al., 2003).

Juridische consequenties

De Arbo-wet geeft een goed handvat voor het verplicht screenen van gezondheidszorgmedewerkers op antistoffen in verband met het risico voor patiënten met verlaagde weerstand. Afwezigheid van antistoffen kan leiden tot een dringend advies tot vrijwillige vaccinatie of gedwongen overplaatsing naar een afdeling waar patiënten niet at risk zijn.

3.1.5 Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat een persoon een positieve serostatus heeft als:

- die persoon een positieve anamnese heeft voor waterpokken, of
- een positief testresultaat heeft in een serologische VZV-test.

Bij alle patiënten die in aanmerking komen voor chemotherapie of behandeling met immuunsuppressiva (inclusief biologicals) dient, ongeacht hun afkomst, serologisch onderzoek naar antistoffen tegen VZV plaats te vinden.

De werkgroep is van mening dat alle medewerkers in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een risico voor een ernstig verlopende varicella, bij een negatieve of twijfelachtige anamnese voor varicella bij hun aanstelling gescreend dienen te worden op antistoffen.

3.2 **Standaardisatie van de bepalingen voor de immuunstatus**

3.2.1 **Inleiding**

De aanwezigheid van specifieke antistoffen correleert met immuniteit tegen VZV (Saiman et al., 2001; Williams et al., 1974). Er zijn in de literatuur enkele gevallen bekend waarbij ondanks de aanwezigheid van VZV-specifieke antistoffen toch waterpokken is opgetreden (Martin et al., 1994; Schirm et al., 1990). Tevens is uit VZV-vaccinatieonderzoeken bekend dat een lagere antistofrespons de kans op waterpokken (breakthrough disease) verhoogt (Li et al., 2002; Weinmann et al., 2008). Daarom is het nodig om gestandaardiseerde afkapwaarden voor het niveau van VZV-specifieke antistoffen vast te stellen. Deze waarden maken het tevens mogelijk om de diverse (commercieel verkrijgbare) VZV-antistof testen te beoordelen.

3.2.2 **Samenvatting van de literatuur**

Voor het bepalen van VZV-specifieke antistoffen wordt de ‘fluorescent antibody to membrane antigen’ (FAMA)-test als ‘gouden standaard’ beschouwd (Landry et al., 1987; Williams et al., 1974). De test meet antistoffen tegen VZV-glycoproteïnen en is gebaseerd op VZV-geïnfecteerde cellijnen (Iltis et al., 1982; Zaia et al., 1977). De aanwezigheid van virus-neutraliserende (=beschermende) antistoffen is geassocieerd met een FAMA-titer > 4 (Grose et al., 1979). In één onderzoek correleerde een FAMA-titer ≥ 4 met bescherming na gezinscontact met waterpokken (Gershon et al., 1994). Hetzelfde onderzoek toonde ook aan dat alle 19 personen die vóór infectie een FAMA titer < 2 hadden, na infectie allen een FAMA titer ≥ 2 ontwikkelden. FAMA titers ≥ 4 gemeten 16 weken na vaccinatie correleren met bescherming tegen ziekte (Marin et al., 2007; Michalik et al., 2006). De FAMA is echter bewerkelijk, semikwantitatief, niet gestandaardiseerd en de interpretatie is subjectief. Daarom wordt de test weinig gebruikt in het diagnostisch laboratorium. Alternatieve testen zijn de latex agglutinatie test (LA) de complementbindingsreactie (CBR), de indirecte immunofluorescentietest (IFT) en de enzym immuno-assay (EIA). De LA correleert vrij goed met de FAMA, maar kan fout-negatieve of fout-positieve resultaten hebben (Behrman et al., 2003; Unadkat et al., 1995). De CBR is een weinig gevoelige test (Herman, 1995). De IFT benadert weliswaar de sensitiviteit en specificiteit van de FAMA, maar de interpretatie ervan is even subjectief en de test is niet altijd reproduceerbaar (Landry et al., 1987; Sauerbrei et al., 2004). De sensitiviteit en specificiteit van de commercieel verkrijgbare EIA's variëren nogal (Maple et al., 2009b; Sauerbrei et al., 2006). Een aantal commerciële EIA's zijn gekoppeld aan VZV-IgG standaarden. De Duitse Ständige Impfkommision (STIKO) van het Robert Koch Instituut stelde in 2001 een afkapwaarde voor van >100 IU/L als grens voor de aanwezigheid van beschermende antistoffen tegen waterpokken, gemeten in een EIA en gekoppeld aan het WHO-referentieserum (RKI, 2001). Tischer et al. hebben in Duitsland onderzoek gedaan naar de seroprevalentie van VZV-specifieke antistoffen in diverse

leeftijdsgroepen (Tischer et al., 2000). De grenswaarde >100 IU/L voor de in het onderzoek gebruikte EIA kwam in 98,7% van de gevallen overeen met een positief resultaat in de FAMA-test (titer ≥ 2). De op het VZV gp-eiwit gebaseerde EIA van Merck (Merck Sharpe en Dohme Research Laboratories, West Point, PA, USA) is, voor zover bekend, de enige op klinische criteria gevalideerde test. VZV antistoftiters ≥ 5 AU/ml correleren met bescherming na vaccinatie (Chan et al., 2002; Krah et al., 1997; Marin et al., 2007). De test is echter niet commercieel verkrijgbaar en de interne controle is geen internationale standaard. Maple et al. hebben een ‘time-resolved fluorescence immunoassay’ (TRFIA) ontwikkeld voor de kwantitatieve meting van VZV-IgG en deze onder andere vergeleken met de VZV EIA van Merck (Maple et al., 2006). Zij onderzochten 719 serummonsters om de verdeling van VZV-IgG antistofwaarden te bepalen, aangevuld met 30 VZV-IgG negatieve monsters. Met een statistisch rekenenmodel werd een afkapwaarde van 93,3 mIU/ml vastgesteld. Ten opzichte van de Merck EIA scoorde de TRFIA een sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 97,8%, 93,5% 96,3% en 96,2%. In een later onderzoek hebben Maple et al. de analytische sensitiviteit en reproduceerbaarheid van de TRFIA VZV-IgG onderzocht met het ‘British Standard VZV’ serum en uitgaande van een afkapwaarde van 5 AU/ml in de Merck VZV-IgG EIA. Met een Receiver Operator Characteristic curve bepaalden zij afkapwaarden voor immuniteit na een doorgemaakte VZV infectie (Maple et al., 2009a). Zij beschouwen VZV-IgG waarden < 100 IE/l als niet beschermend, waarden tussen 100 – 150 IE/l als dubieus en waarden > 150 IE/l als voldoende bewijs voor een doorgemaakte waterpokkeninfectie of vaccinatie in het verleden.

3.2.3 Conclusies

Niveau 2	<p>Een positief resultaat in de FAMA-test wordt als bewijs beschouwd voor de aanwezigheid van VZV-specifieke antistoffen.</p> <p><i>A2 Grose, 1979</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>De sensitiviteit en specificiteit van commercieel verkrijgbare EIA's zijn variabel, maar het testresultaat is leidend voor het klinisch handelen.</p> <p><i>B Sauerbrei, 2006; Maple, 2009</i></p>
-----------------	---

3.2.4 Overwegingen

Er is geen internationaal vastgestelde afkapwaarde in gestandaardiseerde internationale eenheden voor immuniteit tegen VZV. De afgelopen jaren zijn wel vorderingen gemaakt om tot een gestandaardiseerde kwantificering van VZV-antistofbepalingen te komen. De gevonden afkapwaarden voor beschermende VZV-antistoffen zijn geenszins absoluut. Ondanks de

aanwezigheid van antistoffen treden VZV-infecties op. Dit lijkt mogelijk te zijn na een doorgemaakte natuurlijke infectie, maar gelet op de schaarse *case reports* hierover lijkt dit, bij patiënten met een ongestoorde immuniteit, slechts sporadisch voor te komen. Er valt bovendien uit de literatuur niet op te maken of in die gevallen sprake was van een reïnfectie met een nieuwe virusstam, een atypisch beloop van een herpes zoster, of aspecifieke reacties in de gebruikte serologische test. VZV-infecties na succesvolle vaccinatie zijn bekend. De zogenoemde doorbraakinfecties (*breakthrough disease*) lopen in 10 jaar cumulatief op tot enkele procenten, afhankelijk van het gevolgde vaccinatieprotocol (Struwing et al. 1996).

Een VZIG met een bekende FAMA-titer, dat kan worden gebruikt als interne controle voor de gebruikte VZV-antistof-test, is als zodanig niet meer verkrijgbaar. Het in Nederland leverbare VZV-immuunglobuline bevat volgens het Farmacotherapeutisch Kompas *ten minste* 100 IE/ml VZV-antistoffen, waarvan ongeveer 90% VZV-IgG.

3.2.5 Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat aanwezigheid van antistoffen tegen VZV, vastgesteld met een test geijkt aan een WHO-standaard varicellazoster-immuunglobuline*, voldoende zekerheid geeft over de bescherming tegen een VZV-infectie. De werkgroep adviseert de laboratoria om de toegepaste serologische test te ijken aan het WHO-standaard anti-varicellazoster-immuunglobuline. De grenswaarde van de toegepaste test dient overeen te komen met een FAMA-titer 2 van het WHO-standaard varicellazoster-immuunglobuline.

De werkgroep vindt het te ver voeren om in het kader van deze richtlijn een advies te geven over de optimale VZV-antistof-test voor het diagnostisch laboratorium. Gelet op de consequenties van het ten onrechte niet toedienen van VZV-antistoffen tijdens de zwangerschap of rond de partus, is de commissie van mening dat een hoge sensitiviteit van de gebruikte laboratoriumtest belangrijker is dan een hoge specificiteit.

* Het WHO-standaard varicellazoster-immuunglobuline is voor Nederland verkrijgbaar via het Centraal laboratorium voor de bloedtransfusiedienst (CLB).

3.2.6 Literatuurlijst

- Almuneef, M., Memish, Z. A., Abbas, M. E., & Balkhy, H. H. (2004). Screening healthcare workers for varicella-zoster virus: can we trust the history? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 25, 595-598.
- Arvin, A. M. (1996). Varicella-zoster virus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 9, 361-381.
- Behrman, A., Schmid, D. S., Crivaro, A., & Watson, B. (2003). A cluster of primary varicella cases among healthcare workers with false-positive varicella zoster virus titers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 24, 202-206.
- Burns, S. M., Mitchell-Heggs, N., & Carrington, D. (1998). Occupational and infection control aspects of varicella. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J. Infect.*, 36 Suppl 1, 73-78.
- Celikbas, A., Ergonul, O., Aksaray, S., Tuygun, N., Esener, H., Tanir, G. et al. (2006). Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: is prevaccination screening cost-effective? *Am. J. Infect. Control*, 34, 583-587.
- Chan, I. S., Li, S., Matthews, H., Chan, C., Vessey, R., Sadoff, J. et al. (2002). Use of statistical models for evaluating antibody response as a correlate of protection against varicella. *Stat. Med.*, 21, 3411-3430.

- Christiansen, D. & Barnett, E. D. (2004). Comparison of varicella history with presence of varicella antibody in refugees. *Vaccine*, *22*, 4233-4237.
- De Juanes, J. R., Gil, A., San-Martín, M., Gonzalez, A., Esteban, J., & Garcia de, C. A. (2005). Seroprevalence of varicella antibodies in healthcare workers and health sciences students. Reliability of self-reported history of varicella. *Vaccine*, *23*, 1434-1436.
- Deen, J. L. & Blumberg, D. A. (1993). Infectious disease considerations in pediatric organ transplantation. *Semin.Pediatr.Surg.*, *2*, 218-234.
- De Melker H, Berbers G., Hahné S, et al. (2006). The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: Implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*, *24*, 3946–3952.
- Ferson, M. J., Bell, S. M., & Robertson, P. W. (1990). Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J.Hosp.Infect.*, *15*, 347-351.
- Gallagher, J., Quaid, B., & Cryan, B. (1996). Susceptibility to varicella zoster virus infection in health care workers. *Occup.Med.(Lond)*, *46*, 289-292.
- Gershon, A. A., Larussa, P., & Steinberg, S. (1994). Detection of antibodies to varicella-zoster virus using a latex agglutination assay. *Clin.Diagn.Virol.*, *2*, 271-277.
- Grose, C., Edmond, B. J., & Brunell, P. A. (1979). Complement-enhanced neutralizing antibody response to varicella-zoster virus. *J.Infect.Dis.*, *139*, 432-437.
- Henderson, D. K. (2000). Nosocomial herpesvirus infections. In G.L.Mandell, J. E. Bennett, & R. Dolin (Eds.), *Principles and practice of infectious diseases* (5th ed., pp. 3066-3078). New York: Churchill Livingstone.
- Herman, J. A. (1995). Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases. In P.R.Murray, E. J. Baron, M. A. Tenover, & R. H. Tenover (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (6th ed., pp. 110-122). ASM Press.
- Holmes, C. N. (2005). Predictive value of a history of varicella infection. *Can.Fam.Physician*, *51*, 60-65.
- Iltis, J. P., Castellano, G. A., Gerber, P., Le, C., Vujcic, L. K., & Quinnan, G. V., Jr. (1982). Comparison of the Raji cell line fluorescent antibody to membrane antigen test and the enzyme-linked immunosorbent assay for determination of immunity to varicella-zoster virus. *J.Clin.Microbiol.*, *16*, 878-884.
- Katsafadou, A., Kallergi, K., Ferentinos, G., Goulioti, T., Foustoukou, M., & Papaevangelou, V. (2009). Presumptive varicella vaccination is warranted in Greek adolescents lacking a history of disease or household exposure. *Eur.J.Pediatr.*, *168*, 23-25.
- Krah, D. L., Cho, I., Schofield, T., & Ellis, R. W. (1997). Comparison of gpELISA and neutralizing antibody responses to Oka/Merck live varicella vaccine (Varivax) in children and adults. *Vaccine*, *15*, 61-64.
- Landry, M. L., Cohen, S. D., Mayo, D. R., Fong, C. K., & Andiman, W. A. (1987). Comparison of fluorescent-antibody-to-membrane-antigen test, indirect immunofluorescence assay, and a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for determination of antibody to varicella-zoster virus. *J.Clin.Microbiol.*, *25*, 832-835.
- Li, S., Chan, I. S., Matthews, H., Heyse, J. F., Chan, C. Y., Kuter, B. J. et al. (2002). Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, *21*, 337-342.
- Manley, S., Mallinson, H., Caswell, M., Keenan, R., & Pizer, B. (2008). Chickenpox in varicella IgG positive patients: experience of a regional paediatric oncology centre. *Pediatr.Blood Cancer*, *51*, 540-542.
- Maple, P. A., Gray, J., Breuer, J., Kafatos, G., Parker, S., & Brown, D. (2006). Performance of a time-resolved fluorescence immunoassay for measuring varicella-zoster virus immunoglobulin G levels in adults and comparison with commercial enzyme immunoassays and Merck glycoprotein enzyme immunoassay. *Clin.Vaccine Immunol.*, *13*, 214-218.
- Maple, P. A. C., Gray, J., Brown, K., & Brown, D. (2009a). Performance characteristics of a quantitative, standardised varicella zoster IgG time resolved fluorescence immunoassay (VZV TRFIA) for measuring antibody following natural infection. *J.Virol.Methods*, *157*, 90-92.
- Maple, P. A. C., Gunn, A., Sellwood, J., Brown, D. W., & Gray, J. J. (2009b). Comparison of fifteen commercial assays for detecting Varicella Zoster virus IgG with reference to a time resolved fluorescence immunoassay (TRFIA) and the performance of two commercial assays for screening sera from immunocompromised individuals. *J.Virol.Methods*, *155*, 143-149.
- Marin, M., Guris, D., Chaves, S. S., Schmid, S., & Seward, J. F. (2007). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm.Rep.*, *56*, 1-40.
- Martin, K. A., Junker, A. K., Thomas, E. E., Van Allen, M. I., & Friedman, J. M. (1994). Occurrence of chickenpox during pregnancy in women seropositive for varicella-zoster virus. *J.Infect.Dis.*, *170*, 991-995.
- McGregor, R. S., Zitelli, B. J., Urbach, A. H., Malatack, J. J., & Gartner, J. C., Jr. (1989). Varicella in pediatric orthotopic liver transplant recipients. *Pediatrics*, *83*, 256-261.
- McKinney, W. P., Horowitz, M. M., & Battiola, R. J. (1989). Susceptibility of hospital-based health care personnel to varicella-zoster virus infections. *Am.J.Infect.Control*, *17*, 26-30.
- Michalik, D. E., Larussa, P. S., Steinberg, S. P., Wright, P., Edwards, K., & Gershon, A. A. (2006). Primary immune failure after one dose of varicella vaccine are likely a cause of breakthrough infections in healthy vaccinated children. In *44th Infectious Disease Society of America Annual Meeting* Toronto.

- Nardone, A., de, O. F., Carton, M., Cohen, D., van, D. P., Davidkin, I. et al. (2007). The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*, 25, 7866-7872.
- NVAB (2007). *Zwangerschap postpartumperiode en werk (richtlijn)* Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgezondheidskunde.
- O'Neill, J. & Buttery, J. (2003). Varicella and paediatric staff: current practice and vaccine cost-effectiveness. *J.Hosp.Infect.*, 53, 117-119.
- Patel, R. & Paya, C. V. (1997). Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin.Microbiol.Rev.*, 10, 86-124.
- RKI (2001). *Epidemiologisches Bulletin*, 8, 58.
- Saiman, L., Larussa, P., Steinberg, S. P., Zhou, J., Baron, K., Whittier, S. et al. (2001). Persistence of immunity to varicella-zoster virus after vaccination of healthcare workers. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.*, 22, 279-283.
- Sauerbrei, A., Farber, I., Brandstadt, A., Schacke, M., & Wutzler, P. (2004). Immunofluorescence test for sensitive detection of varicella-zoster virus-specific IgG: an alternative to fluorescent antibody to membrane antigen test. *J.Virol.Methods*, 119, 25-30.
- Sauerbrei, A. & Wutzler, P. (2006). Serological detection of varicella-zoster virus-specific immunoglobulin G by an enzyme-linked immunosorbent assay using glycoprotein antigen. *J.Clin.Microbiol.*, 44, 3094-3097.
- Schirm, J., Manson, W. L., & Schroder, F. P. (1990). [A complicated varicella infection]. *Ned.Tijdschr.Geneesk.*, 134, 1966.
- Struewing, J. P., Hyams, K. C., Tueller, J. E., & Gray, G. C. (1993). The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am.J.Public Health*, 83, 1717-1720.
- Tennenberg, A. M., Brassard, J. E., Van, L. J., & Drusin, L. M. (1997). Varicella vaccination for healthcare workers at a university hospital: an analysis of costs and benefits. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.*, 18, 405-411.
- Tischer, A., Farber, I., Sauerbrei, A., Gericke, E., & Wutzler, P. (2000). Seropravalenz gegen Varicella zoster Virus in Deutschland. 8 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für paediatrische Infectiologie. *Epidemiologisches Bulletin*, 46, 368-369.
- Unadkat, P., Newman, B., & Tedder, R. S. (1995). The detection of varicella zoster antibodies by simultaneous competitive EIA and its comparison with radioimmunoassay, latex agglutination and antiglobulin type EIA. *J.Virol.Methods*, 51, 145-152.
- Vandersmissen, G., Moens, G., Vranckx, R., de, S. A., & Jacques, P. (2000). Occupational risk of infection by varicella zoster virus in Belgian healthcare workers: a seroprevalence study. *Occup.Environ.Med.*, 57, 621-626.
- Weers-Pothoff, G. (1991). *Serological and virological studies on infections with Epstein-Barr virus*. Katholieke Universiteit Nijmegen, Nijmegen.
- Weinmann, S., Chun, C., Muloooly, J. P., Riedlinger, K., Houston, H., Loparev, V. N. et al. (2008). Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children. *J.Infect.Dis.*, 197 Suppl 2, S132-S138.
- Williams, V., Gershon, A., & Brunell, P. A. (1974). Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by direct immunofluorescence. *J.Infect.Dis.*, 130, 669-672.
- Zaia, J. A. & Oxman, M. N. (1977). Antibody to varicella-zoster virus-induced membrane antigen: immunofluorescence assay using monodisperse glutaraldehyde-fixed target cells. *J.Infect.Dis.*, 136, 519-530.

Hoofdstuk 4 Indicaties voor toediening van varicellazoster-immunoglobuline

4.1 VZV en zwangerschap

4.1.1 Inleiding

Waterpokken in de zwangerschap kan een gevaar zijn voor de foetus, afhankelijk van de duur van de zwangerschap en het interval tot de geboorte. Goede diagnostiek en gerichte immuuntherapie zouden schadelijke gevolgen van waterpokken kunnen voorkomen of afzwakken. De werkgroep is uitgegaan van de volgende vragen:

- Wat is de waarde van de anamnese van een doorgemaakte VZV-infectie?
- Hoe vaak komt een VZV-infectie voor in de zwangerschap in Nederland?
- Wat is het gevolg van een VZV-infectie in de zwangerschap voor de zwangere en voor de foetus of neonaat?
- Is toediening van varicellazoster-immunoglobuline (VZIG) zinvol ter preventie van VZV-infectie in de zwangerschap?
- Hebben antivirale middelen een plaats in de preventie van varicella bij zwangeren?

4.1.2 Samenvatting van de literatuur

4.1.2.1 *Anamnese en incidentie van varicella in de zwangerschap*

Reeds in hoofdstuk 3.1.2 is ingegaan op de voorspellende waarde van een positieve anamnese voor aanwezigheid van antistoffen. Als de zwangere afkomstig is uit een gematigde klimaatzone, correleert een positieve anamnese voor waterpokken met een beschermende VZV-immuniteit van bijna 100%. (Jerant et al., 1998; Linder et al., 2001; Watson et al., 2007).

Toch moet men rekening houden met geografische verschillen (ook binnen Europa) met betrekking tot de immuunstatus. In Noord-Ierland bleek in 1996 6,3 tot 7,3% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet immuun voor VZV (Coyle et al., 1997). In Zuidwest Finland was in 2000 3,8% van de bevallende vrouwen niet immuun (Alanen et al., 2005). In het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam bleek in 1998 1 van 40 (2,5%) geteste autochtone zwangeren en 6 van 40 (15%) allochtone zwangeren VZV-seronegatief (Boer, 2010).

Volgens Engelse gegevens is de incidentie van waterpokken in de leeftijdsgroep tussen 15 en 44 jaar 0,3% (3 per 1000 per jaar) (Miller et al., 1993). Gezien de duur van de zwangerschap zou de incidentie tijdens de zwangerschap iets lager (0,2%, dat wil zeggen bij 2 van de 1000 zwangeren) moeten liggen. Op grond van een enquête in Engeland in 1998 bleek de incidentie van

waterpokkeninfectie tijdens de zwangerschap 0,05% tot 0,07%. Vanwege de aard van het onderzoek werd dit beschouwd als een onderrapportage (Nathwani et al., 1998). In het onderzoek van Alanen et al. uit 2005 bleek bij 2 van de 558 (0,36%) bevallende vrouwen seroconversie te hebben plaatsgevonden (Alanen et al., 2005). In Saudi-Arabië werd in een veel groter, maar retrospectief onderzoek een incidentie van 0,23% van waterpokken in de zwangerschap vastgesteld (Elamin, 2001). Waterpokken is daar een meldingsplichtige ziekte. In 1995 werd in een tertiair centrum in de VS een varicella-incidentie van 0,26% onder zwangeren vastgesteld (Katz et al., 1995). Mogelijk is het risico op een waterpokkeninfectie bij zwangeren iets hoger dan bij andere personen van dezelfde leeftijdsgroep vanwege frequenter contact met kinderen met waterpokken.

4.1.2.2 Gevolgen van waterpokken in de zwangerschap

Zwangere vrouwen lopen bij een primo infectie met VZV zelf meer kans op ernstige complicaties, zoals een varicella-pneumonie (Baren et al., 1996; Dehecq et al., 2009; Elamin, 2001; Harger et al., 2002a; Katz et al., 1995).

Daarnaast kunnen complicaties bij de vrucht optreden door transplacentaire overdracht van het virus. Waterpokken tijdens de zwangerschap kan leiden tot een asymptomatische intra-uteriene infectie van de foetus (8-12%) maar leidt slechts bij enkelen tot het foetaal varicellasyndroom. Dit syndroom bestaat uit huiddefecten (76%), oogafwijkingen (51%), urogenitale anomalieën en hypoplastische ledematen (49%), al dan niet in combinatie met afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (60%) (Sauerbrei et al., 2000). Paryani et al beschreven in 1986 dat bij 7 kinderen van 33 moeders (21%) met een waterpokkeninfectie in de zwangerschap, klinisch dan wel serologisch, een intra-uteriene infectie met VZV aantoonbaar was (Paryani et al., 1986). Bij 1 van de 11 moeders met waterpokken in het eerste trimester was sprake van het congenitaal varicellasyndroom.

Bij 0,4-4,1% van alle zwangeren met een primaire VZV-infectie treedt het foetaal (of congenitaal) varicellasyndroom op (Enders et al., 1994; Harger et al., 2002b; Mouly et al., 1997; Pastuszek et al., 1994). Het grootste onderzoek beschrijft 1373 vrouwen met waterpokken van wie 472 geïnfecteerd waren in de eerste 12 weken en 351 tussen de 13-20 weken amenorroeduur. Het congenitaal varicellasyndroom trad op bij 2 van 472 (0,4%) kinderen geïnfecteerd in het eerste trimester en 7 van 351 (2%) kinderen geïnfecteerd tussen de 13-20 weken amenorroeduur. Bij een VZV-infectie na de 20 weken amenorroeduur werden in dit onderzoek geen kinderen geboren met het congenitale varicellasyndroom (Enders et al., 1994). De grootste kans op dit syndroom (2%; 95% betrouwbaarheidsinterval, 0,8% tot 4,1%), bestaat wanneer deze infectie optreedt tussen de 13^{de} en 20^{ste} zwangerschapsweek. Congenitaal varicellasyndroom wordt niet beschreven na een VZV-infectie die optreedt na 24 weken amenorroeduur (Enders et al., 1994; Harger et al., 2002b).

Herpes zoster tijdens de zwangerschap levert geen risico op congenitaal varicellasyndroom (Enders et al., 1994).

Na een intra-uteriene VZV-infectie bestaat kans op een geïsoleerde gordelroos in het eerste levensjaar. In het onderzoek van Mouly correleerde een infectie vlak voor 20 weken zwangerschap met gordelroos in het 1^e levensjaar. De incidentie bedroeg 3,8 % (Mouly et al., 1997).

4.1.2.3 Invasieve prenatale diagnostiek van congenitaal varicellasyndroom

Invasieve prenatale diagnostiek heeft een geringe positief voorspellende waarde voor het ontstaan van het congenitaal varicellasyndroom wanneer de moeder waterpokken heeft in de zwangerschap, omdat het gros van de intra-uteriene infecties asymptomatisch verloopt. In een Frans onderzoek werd bij 107 zwangere vrouwen met waterpokken, bij wie waterpokken optrad voor de 24^{ste} zwangerschapsweek, een amnionpunctie verricht. Van 82 vrouwen werd ook postnataal navelstrengbloed verkregen. Bij 9 van de 107 vrouwen (8,4%) toonde een polymerase chain reaction (PCR) een positieve uitslag; slechts bij 2 van de 107 (1,8%) zwangeren waren de viruskeuken in het vruchtwater positief. In het verkregen navelstrengbloed waren IgM-antistoffen voor VZV (wat duidt op een recente infectie) niet aantoonbaar. Twee van de 9 kinderen met een positieve PCR (22%) hadden echoscopisch tekenen van congenitale varicella; van hen werd één geaborteerd en de andere had geen afwijkingen bij geboorte (Mouly et al., 1997). Bij vrouwen met een negatieve PCR van het vruchtwater werden geen kinderen met het congenitale varicellasyndroom geboren. De rol van invasief prenataal onderzoek lijkt dus beperkt tot geruststelling bij een negatieve test (Kustermann et al., 1996; Mouly et al., 1997).

4.1.2.4 Effectiviteit van varicellazoster-immunoglobuline als postexpositie profylaxe in de zwangerschap

Varicellazoster-immunoglobuline (VZIG) is effectief gebleken ter preventie van waterpokken bij niet-zwangere immuungecompromitteerde patiënten (Zaia et al., 1983). Postexpositie toediening van VZIG voorkomt een maternale infectie niet, maar zou de ernst ervan kunnen verminderen (Prober et al., 1990). Een observationeel onderzoek naar VZV-infectie tijdens de zwangerschap geeft aanwijzingen dat de kans op het congenitaal varicellasyndroom lager kan zijn dan verwacht na postexpositie profylaxe van de zwangere met VZIG (Enders et al., 1994). Bij geen van de 97 zwangeren die na contact met VZV VZIG kregen, werd een kind met het congenitaal varicellasyndroom geboren. Dat is echter, gezien de lage incidentie van het syndroom, geen bewijs voor goede effectiviteit.

Uit de biochemische gegevens van de asymptomatische kinderen bleek dat postexpositie profylaxe met VZIG waarschijnlijk wel foetale infecties kan voorkomen: bij asymptomatische kinderen van niet met VZIG behandelde zwangeren werd bij 76 van de 815 (12%) kinderen specifiek VZV-IgM in navelstrengbloed gevonden als bewijs van een intra-uteriene infectie. Bij asymptomatische kinderen van met VZIG behandelde zwangeren was dit bij 1 van de 89 (1%) ($p=0,003$).

4.1.2.5 *Gevolgen van perinatale varicella*

Wanneer de zwangere kort voor de bevalling een primaire VZV-infectie doormaakt, kan dit leiden tot een perinatale VZV-infectie. Dat is een ander ziektebeeld dan het congenitaal varicellasyndroom (Miller et al., 1989). De gevolgen van een perinatale varicella voor de neonat worden beschreven in hoofdstuk 4.3.

4.1.2.6 *Aciclovirgebruik en VZV-vaccinatie in de zwangerschap*

In hoofdstuk 5 wordt verder ingegaan op het gebruik van aciclovir voor preventie en behandeling van waterpokken. Voor de zwangerschap is het belangrijk om te vermelden dat het gebruik van aciclovir in de zwangerschap bij de mens en in een aantal dieronderzoeken niet teratogeen is gebleken, maar tot nog toe werd voorbehouden voor de behandeling van een gedissemineerde VZV-infectie en een levensbedreigende varicella-pneumonie (Briggs et al., 2007).

In landen zoals de VS en Duitsland, waar vaccinatie tegen waterpokken is ingevoerd, wordt vaccinatie ontraden bij vrouwen die zwanger willen worden of zijn. Ook wordt zwangerschap binnen drie maanden na vaccinatie ontraden. Desondanks worden vrouwen zwanger kort na vaccinatie, vindt vaccinatie plaats op momenten dat vrouwen nog niet bewust zijn van een (vroeg) zwangerschap, of wordt vaccinatie gegeven zonder na te vragen of gevaccineerde zwanger is. De producent van Varivax, het levend verzwakte waterpokkenvirus, houdt sinds de invoering in 1995 een registratie bij van toedieningen in de zwangerschap. Bij geen van de kinderen van de 138 bewezen seronegatieve vrouwen die in de zwangerschap werden gevaccineerd (van wie 89 in het eerste of tweede trimester) werd een congenitaal varicellasyndroom vastgesteld (Wilson et al., 2008). Het percentage miskramen of aangeboren afwijkingen was niet hoger dan in de normale zwangerenpopulatie (Wilson et al., 2008).

4.1.2.7 *Andere richtlijnen*

In 2000 adviseerde de American Academy of Pediatrics VZIG na een waterpokkencontact aan alle zwangere vrouwen met een onbekende of seronegatieve VZ-immuunstatus (AAP, 1997). Maar eerst zou een VZV-IgG-antistof test gedaan moeten worden, aangezien veel vrouwen die onbekend zijn met hun VZV-immuunstatus, VZV-antistoffen blijken te hebben (zie paragraaf 4.1). Volgens de richtlijn van de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) uit de Verenigde Staten uit 2007 heeft het toedienen van VZIG als enige doel het voorkomen van complicaties bij de moeder; er is geen bewijs dat VZIG het congenitaal varicellasyndroom voorkomt (Marin et al., 2007). De Engelse Royal College of Gynaecology (RCOG) gaf in 2001 het advies om alle niet VZV-immune zwangeren na blootstelling aan VZV VZIG te geven, en alleen bij beperkte beschikbaarheid VZIG te reserveren voor zwangeren met een amenorrhoeë van minder dan 20 weken of voor zwangeren van wie men verwacht dat zij binnen 3 weken zullen bevallen. (Carrington, 2001). De Australian

Society of Infectious Diseases en het STIKO, de Duitse infectiecommissie, onderschrijven het advies van de RCOG (Heuchan et al., 2001; Huggle et al., 2005). Het advies om VZIG te geven is ook in deze richtlijnen vooral gebaseerd op het voorkomen van complicaties van waterpokken in de zwangerschap, zonder dat men bewezen acht dat VZIG een foetale infectie voorkomt.

4.1.2.8 *Numbers needed to treat*

Het aantal zwangeren dat per jaar in Nederland moet worden behandeld om één geval van het congenitaal varicellasyndroom te voorkomen, is weergegeven in tabel 1. Een behandeling moet **binnen uiterlijk 96 uur** na expositie plaatsvinden om zinvol te zijn (zie voor berekening Harel et al., 2001; McGregor et al., 1987; Meyers, 1974; Silverman et al., 1996; Zaia et al., 1983). Bij de berekening van de *numbers to treat* is uitgegaan van de beperking door VZIG van de kans op foetale besmetting van 12 naar 1% (Enders et al., 1994) en de potentiële effectiviteit van de behandeling van 80%.

Tabel 4. 1 Flowschema numbers to treat in Nederland op jaarbasis

	n
Aantal zwangeren	200.000
Expositie aan waterpokken 6%	12.000
Expositie eerste 20 weken 3%	6.000
Anamnestic geen waterpokken of onbekend 22% te testen	1.320
Seronegatief 25%	330
Minimaal aantal behandelingen nodig om één geval congenitaal varicellasyndroom te voorkomen:	
Zwangeren 0-12 weken (kans 0,4%)	420
Zwangeren 12-20 weken (kans 2%)	85

4.1.3 **Conclusies**

Niveau 1	<p>Waterpokken bij de moeder in de eerste helft van de zwangerschap leidt soms(1-2%) tot het congenitaal varicellasyndroom met ernstige schade aan huid, ogen, ledematen en het centraal zenuwstelsel</p> <p><i>A2 Enders, 1994; Harger, 2002b; Mouly, 1997</i></p> <p><i>B Pastuszek, 1994; Paryani, 1986</i></p>
-----------------	--

Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat zwangeren met waterpokken in de anamnese of zij die een eerder kind met waterpokken hebben gehad, nagenoeg geen kans hebben op een kind met het congenitaal varicellasyndroom.</p> <p><i>A2 Alanen, 2005; Jerant, 1998; Linder, 2001; Watson, 2007</i></p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat de incidentie van waterpokken in de zwangerschap bij West-Europese vrouwen tussen 1/2000 en 1/3000 ligt.</p> <p><i>A2 Alanen, 2005</i></p> <p><i>B Elamin, 2001; Katz, 1995; Miller, 1989</i></p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat de kans op waterpokken bij allochtone zwangeren hoger is, afhankelijk van de immuunprevalentie in het land van herkomst in de fertile leeftijdsgroep.</p> <p><i>B Boer, 1998; Struening, 1993</i></p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat VZIG de kans op het congenitaal varicellasyndroom bij een contact van een niet-VZV immune zwangere onder de 20 weken vermindert.</p> <p><i>C Enders, 1994</i></p> <p><i>D Prober, 1990</i></p>
-----------------	--

4.1.4 Overwegingen

In uitzonderlijke gevallen kunnen aciclovir en valaciclovir als behandeling overwogen worden bij zwangeren met waterpokken. Uit gegevens over het gebruik van aciclovir in meer dan 1000 zwangerschappen kan men concluderen dat er geen verhoogd risico is op geboortefwijkingen bij de neonat. Het RIVM geeft de voorkeur aan het gebruik van aciclovir boven valaciclovir in de zwangerschap, omdat daarmee de meeste ervaring is opgedaan (RIVM, 2007). In de VS is zowel het gebruik van aciclovir als valaciclovir toegestaan in de zwangerschap. Bij levensbedreigende of gedissemineerde ziekte wordt aciclovir geadviseerd. Aciclovir mag gebruikt worden tijdens borstvoeding (Briggs et al., 2007).

4.1.5 Aanbevelingen

Varicellazoster-immunoglobuline (VZIG) moet worden toegediend aan zwangeren met een negatieve of onbekende serostatus voordat de uitslag van de te bepalen serostatus bekend is, als: (1) blijkt dat het varicellazosterviruscontact minder dan 96 uur daarvoor heeft plaatsgevonden en (2) de uitslag niet binnen die termijn bekend zal zijn, tenzij al waterpokken geconstateerd kan worden.

Bij bewezen seronegativiteit en significante blootstelling aan een varicellazostervirusbron dient binnen 96 uur VZIG aan de zwangere toegediend te worden, om het beloop bij de zwangere te mitigeren.

Het geven van VZIG aan de zwangere wordt ontraden als blijkt dat het contact langer dan 96 uur geleden heeft plaatsgevonden of als al waterpokken geconstateerd is.

De werkgroep adviseert dat bij contact met waterpokken bij een zwangere met een negatieve of onzekere VZV-anamnese en een zwangerschapsduur < 20 weken:

- de zwangere gecounseld moet worden over de (geringe) kans op schade voor het kind ten gevolge van een VZV-infectie;
- VZIG moet worden toegediend om het congenitale varicellasyndroom te voorkomen.

De werkgroep adviseert dat bij contact met waterpokken bij een zwangere met een negatieve of onzekere VZV anamnese en met een zwangerschapsduur > 20 weken:

- VZIG ter behandeling aanbevolen wordt om het beloop van waterpokken (met complicaties bij de moeder) te mitigeren;
- de zwangerschap niet electief door een inleiding of keizersnede dient te worden beëindigd wanneer reeds sprake is van klinisch waterpokken, maar, als de conditie van moeder en kind dit toelaten, minimaal tot 5 dagen te wachten gerekend vanaf het uitbreken van de blaasjes.

4.2 Screening van zwangere vrouwen

4.2.1 Inleiding

Waterpokken in de omgeving zorgt vaak voor angst bij de zwangere. Een goede anamnese naar doorgemaakte waterpokken kan vaak veel angst en onduidelijkheid wegnemen.

De werkgroep is uitgegaan van de volgende vragen:

- Wat is de kosteneffectiviteit van routinematige varicellascreening bij zwangeren?
- Wat is een significante blootstelling aan een VZV-infectie?

4.2.2 Samenvatting van de literatuur

4.2.2.1 Blootstelling en vaststelling serostatus

Significante blootstelling aan een VZV infectie is gedefinieerd als (Tan et al., 2006) :

- gezinscontact
- face-to-face contact met een bron \geq 5 minuten

- binnen verblijven met een bron ≥ 1 uur
- het delen van een ziekenhuiskamer met een besmettelijke patiënt

Een persoon is seropositief als deze een positieve anamnese heeft of aantoonbare VZV-antistoffen.

Een persoon is seronegatief beschouwd als deze een negatieve anamnese heeft of geen VZV-antistoffen (Rajan et al., 2001; Tan et al., 2006).

Bij seropositieve personen is geen specifieke actie nodig. Bij seronegatieve personen dient VZIG-behandeling overwogen te worden. VZIG dient, als dit is geïndiceerd, binnen 96 uur na het risicocontact te worden toegediend.

4.2.2.2 *Waarde van anamnese*

Zoals beschreven in paragrafen 3.1.2.1 en 4.1.2.1 is de grootste groep zwangeren in Nederland immuun voor VZV. Personen met een positieve anamnese voor waterpokken zijn vrijwel 100% immuun; personen met een negatieve anamnese blijken bij aanvullende serologische bepaling vaak (86,8%) alsnog waterpokken te hebben doorgemaakt. Deze percentages worden niet beïnvloed door maternale leeftijd en het woongebied (stedelijk of platteland) (Alanen et al., 2005).

Er bestaat ook een relatie tussen het percentage seropositiviteit en het aantal kinderen. Het percentage seropositieven stijgt van 95,5% bij personen zonder kinderen naar 100% bij personen met meer dan twee kinderen (Alanen et al., 2005). In een Israelisch onderzoek concludeerden Linder et al. dat moeders die er zeker van zijn dat hun kind(eren) waterpokken hebben doorgemaakt, zelf ook seropositief zijn (Linder et al., 2001).

In ons land woont een grote groep zwangeren uit landen met een warmer klimaat waar de seroprevalentie aanzienlijk lager is (Ghazi et al., 2002). Deze groep is dus vatbaarder voor een primo-infectie tijdens de zwangerschap. Ook blijkt in die groep de anamnese naar doorgemaakte waterpokken minder betrouwbaar. Uit onderzoek bleek de sensitiviteit van de anamnese slechts 90% en de specificiteit 50% (Pinot de Moira et al., 2006).

4.2.2.4 *Kosteneffectiviteit van routine antenatale varicellascreening*

In een onderzoek in de VS uit 1998 zijn drie modellen vergeleken voor de kosteneffectiviteit van routinematige varicellascreening. Model 1 was 'geen interventie', model 2 de 'selectieve serotest' en model 3 de 'serotest bij iedereen' (Smith et al., 1998).

In model 1 (geen screening op VZV-antistoffen) zullen naar schatting 113.000 vrouwen waterpokken krijgen uit een groep van 360.000 vatbare vrouwen. Dat zal resulteren in meer dan 2600 ziekenhuisopnames en 113 doden.. Zesduizend vrouwen zullen waterpokken krijgen tijdens een zwangerschap, wat zal leiden tot 71 kinderen met het congenitaal varicellasyndroom en 129 kinderen

met neonatale varicella. Hiervan zullen 90 kinderen overlijden en naar verwachting 13 kinderen lange termijn handicaps krijgen. De kosten voor varicellagerelateerde ziekten worden geraamd op US\$ 30,5 miljoen medische kosten en nog eens US\$ 110 miljoen kosten gerelateerd aan werkverzuim.

In model 2 worden alleen bij niet-gevaccineerde vrouwen met een negatieve voorgeschiedenis de VZV-antistoffen bepaald. Dit model zou leiden tot het voorkómen van bijna 50.000 ziektegevallen (43%) en een besparing van 6200 levensjaren vergeleken met het eerste model. Het aantal ziekenhuisopnames en het aantal doden zou 65% minder zijn. Deze strategie kost US\$ 54 miljoen, maar bespaart US\$ 18 miljoen op medische kosten en meer dan US\$ 58 miljoen op indirecte kosten. Vanuit het maatschappelijk perspectief zou het selectief testen van de zwangere vrouwen resulteren in een besparing van US\$ 22 miljoen vergeleken met ‘geen interventie’.

In model 3 worden alle zwangeren vrouwen, ongeacht medische voorgeschiedenis en vaccinatiestatus, getest op de varicella-serostatus. Dit model zou leiden tot het voorkómen van bijna 57% ziektegevallen en een besparing van 8200 levensjaren vergeleken met model 1. Vergeleken met model 2 zou dit leiden tot een extra preventie van 25% en een besparing van meer dan 2000 levensjaren.

Deze strategie kost US\$ 159 miljoen, meer dan drie keer de kosten van de ‘selectieve serotest’.

In een onderzoek in het Verenigd Koninkrijk uit 2005 werden dezelfde drie modellen vergeleken. In beide interventiegroepen vindt in het geval van seronegativiteit post partum vaccinatie plaats.

In deze groepen zijn er uiteraard kosten door screening en vaccinatie, maar de kosten voor behandeling van varicella-infecties bij volwassenen, congenitaal varicellasyndroom, neonatale varicella en toediening van VZIG dalen. De totale kosten bij de ‘selectieve serotest’ daalt zelfs met 21,7% t.o.v. geen screening. De totale kosten bij de ‘serotest bij iedereen’ worden bijna 2,5 keer hoger t.o.v. geen screening, vanwege de enorme stijging van de screeningskosten (Pinot de Moira et al., 2006).

De voorkeur voor een selectieve serotest wordt bevestigd in recent Europees onderzoek naar de preventie van congenitale varicella. Uit dit onderzoek blijkt dat routinematig antenataal screenen en post partum vaccineren kosteneffectief is ten opzichte van afwachten tot een VZV-infectie ontstaat en dan behandelen (Pandolfi et al., 2009). Een onderzoek uit Noord-Ierland onderschrijft deze conclusies. Volgens deze analyse heeft 30% van de primigravida een negatieve of onzekere anamnese, van wie 9% niet beschermd is. De blootstelling aan varicella wordt bij zwangeren in Noord-Ierland geschat op 14,5%. Deze combinatie van anamnestiche en serologische screening lijkt het meest kosteneffectief. Maar ook de serologische screening voor alle primigravida blijkt meer kosteneffectief dan het huidige beleid van VZIG-profylaxe na blootstelling aan een VZV-infectie (Troughton et al., 2009).

In tegenstelling tot bovenstaande onderzoeken, concludeerden Glantz et al. dat het routinematig screenen van zwangeren met een negatieve of onzekere anamnese niet kosteneffectief is, tenzij de kosten van screening 6 keer lager worden (Glantz et al., 1998). Wanneer we de Noord-Ierse en Nederlandse populatie met elkaar vergelijken (vergelijkbaar klimaat en het kaukasisch ras) zou het routinematig screenen van alle zwangeren bij een negatieve of onduidelijke anamnese voor een VZV-infectie ook in Nederland kosteneffectief zijn.

4.2.3 Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat het routinematig testen van de serostatus van zwangeren met een negatieve anamnese voor waterpokken, met het post partum vaccineren van seronegatieve vrouwen, een kosteneffectieve strategie is die naar schatting 35-43% van de waterpokkengevallen kan voorkomen tijdens de zwangerschap.</p> <p><i>B Glantz, 1998; Pandolfi, 2009; Pinot de Moira, 2005; Smith, 1998</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat een zwangere met een negatieve anamnese, maar met een positieve anamnese bij haar kind(eren), seropositief is.</p> <p><i>B Alanen, 2005; Linder, 2001</i></p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat het routinematig testen van de serostatus van zwangeren met een negatieve anamnese voor waterpokken kosteneffectief is vergeleken met het niet routinematig screenen van de VZV-serostatus, met name wanneer seronegatieve vrouwen na de partus worden gevaccineerd.</p> <p><i>B Pandolfi, 2009; Pinot de Moira, 2005; Smith, 1998; Troughton, 2009</i></p>
-----------------	---

4.2.4 Aanbevelingen

De werkgroep adviseert om zwangere vrouwen bij het eerste bezoek aan de verloskundige of gynaecoloog te vragen naar een doorgemaakte waterpokkeninfectie, waterpokkenvaccinatie of een eerder kind of ander persoon in het huishouden die waterpokken heeft doorgemaakt met wie de zwangere in contact is geweest.

Bij een bevestigend antwoord op een van deze vragen is doorgemaakte waterpokken aannemelijk. Dit

dient genoteerd te worden in het dossier van de zwangere vrouw als 'VZV-antistoffen positief'. De zwangere vrouw kan gerustgesteld worden en er hoeft geen verdere actie te worden ondernomen.

Het wordt sterk aanbevolen bij zwangeren met een negatieve of onzekere anamnese in het eerste trimester de serostatus voor varicella zoster virus te controleren. Indien er op dat moment ook een risicocontact minder dan 96 uur geleden is, dient de verloskundige zorgverlener (na overleg met de viroloog) bij voorkeur op diezelfde dag de serostatus te laten bepalen.

De werkgroep adviseert om bij een negatieve anamnese voor VZV of een seronegatieve VZV-status de zwangere voor te lichten over hoe zij een infectie met VZV kan voorkomen, waarom dit belangrijk is en hoe ze het risico op een waterpokkeninfectie tijdens de zwangerschap kan verkleinen.

De werkgroep adviseert om contacten van VZV-seronegatieve zwangeren te toetsen aan de bestaande risicocriteria; voldoet het contact hieraan niet, dan is geen verder actie nodig en kan de zwangere worden gerustgesteld .

Het kan zinvol zijn om een zwangere met een seronegatieve status post partum te vaccineren om het risico voor een waterpokkeninfectie in een eventuele volgende zwangerschap weg te nemen.

4.3 VZV en neonaten

4.3.1 Inleiding

Er is een risico op ernstige perinatale waterpokken als de moeder klinisch waterpokken ontwikkelt in de periode van 5 dagen voor tot en met 2 dagen na de partus. De werkgroep heeft zich de vraag gesteld welke maatregelen nodig zijn ter bescherming van de neonaat. Deze vraag valt uiteen in 2 subvragen:

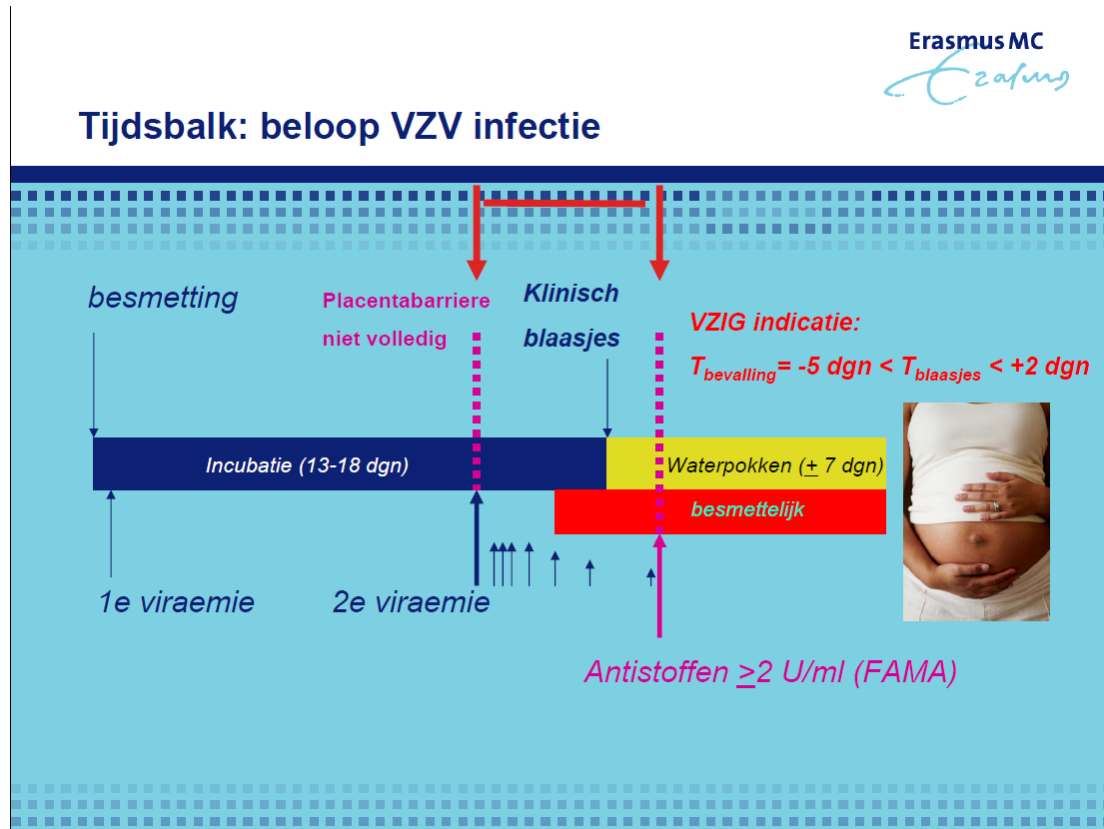
1. Welke maatregelen zijn nodig voor bescherming van de neonaat zelf?
2. Welke maatregelen zijn nodig om verspreiding binnen een neonatologie-afdeling te voorkomen?

4.3.2 Samenvatting van de literatuur

4.3.2.1 Maatregelen ter bescherming van de neonaat zelf

Perinatale waterpokken kan gepaard gaan met een aanzienlijke morbiditeit en gedraagt zich als een waterpokkeninfectie bij de immuungecompromitteerde patiënt. Perinatale waterpokken kent een mortaliteit van ongeveer 10% (Meyers, 1974). Als de partus optreedt tijdens de viraemische fase van moeder, kan transplacentair virus worden overgedragen naar de foetus. De foetus wordt hematogeen

besmet en ontwikkelt een ernstiger waterpokkeninfectie dan wanneer besmetting zou hebben plaatsgevonden via de normale route van het respiratoire epitheel (Tebruegge et al., 2009). Waarschijnlijk wordt de neonat via de hematogene route blootgesteld aan een grotere hoeveelheid virus (zie figuur 1)



In het observationele onderzoek van Meyer et al. werd geen fatale waterpokkeninfectie waargenomen bij 23 neonaten van moeders die 5 of meer dagen voor de bevalling waterpokken ontwikkelden. Als de moeders 0-4 dagen voor de partus waterpokken ontwikkelden, kregen 4 van de 13 neonaten een fatale perinatale infectie (Meyers, 1974). Waarschijnlijk produceert de moeder bij een antepartum-infectie meer dan 5 dagen voor de bevalling voldoende VZV-antistoffen die de placenta passeren en het kind beschermen. Hiermee is in overeenstemming dat wanneer moeder waterpokken doormaakt meer dan een week antepartum, de hoeveelheid complementbindende antistoffen bij de moeder gelijk was aan die in het navelstrengbloed. Maar als moeder 3 tot 5 dagen antepartum waterpokken doormaakt, worden in het navelstrengbloed geen antistoffen aangetoond of is de titer ten minste achtvoudig verlaagd (Brunell, 1966).

Maternale waterpokken in het 2^{de} en 3^{de} trimester verloopt meestal zonder consequenties voor de neonat. Wel is transplacentaire overdracht van VZV-virus mogelijk, maar waarschijnlijk gaat het dan om relatief weinig virus. In een enkel geval wordt een maternale waterpokkeninfectie in het 2^{de} en 3^{de}

trimester gevolgd door gordelroos van de neonat in het 1^{ste} of 2^{de} levensjaar (Kurlan et al., 2004; Smith et al., 2009).

Passieve immunisatie met VZIG van de neonat wordt gebruikt om het ziektebeloop bij de neonat te beïnvloeden. In een niet-gecontroleerd onderzoek onder 41 neonaten, van moeders die waterpokken ontwikkelden tussen 4 dagen voor en 2 dagen na de bevalling, leek VZIG het ziektebeloop te modificeren. Hoewel 51% klinisch waterpokken kreeg, werd geen fatale infectie gezien en ontwikkelden slechts 2 neonaten (10%) een ernstig ziektebeeld (Hanngren et al., 1985). Een vergelijkbaar onderzoek met 132 neonaten liet bij 45% van hen klinisch waterpokken zien na VZIG, met over het algemeen een mild beloop. Slechts 1 baby overleed (mogelijk niet als gevolg van waterpokken) (Remington et al., 2006). Op grond van deze onderzoeken is het advies om VZIG (2 ml) toe te dienen aan neonaten van wie de moeder varicella ontwikkelt in de periode van 5 dagen voor tot 2 dagen na de partus (Pickering et al., 2009).

Neonaten van wie de moeder rond de bevalling gordelroos heeft, hebben in verband met de hoge antistoftiters bij de moeder geen risico op een perinatale varicella (Enders et al., 1994; Nathwani et al., 1998; Remington et al., 2006).

Postnataal verworven waterpokken verloopt over het algemeen mild, hoewel de incidentie van fatale waterpokken onder het eerste levensjaar 4 maal hoger is dan de incidentie bij oudere kinderen (8 versus 2 op 100.000) (Preblud et al., 1985).

4.3.2.2 Welke maatregelen zijn nodig om verspreiding binnen een neonatologie-afdeling te voorkomen?

Bescherming van prematuren is vooral gericht op het voorkomen van nosocomiale verspreiding van waterpokken in het ziekenhuis. Algemeen wordt aangenomen dat prematuren zeer vatbaar zijn voor een waterpokkeninfectie, met een mogelijk hogere morbiditeit dan atermen neonaten vanwege een onrijp immuunsysteem. Toch zijn kanttekeningen mogelijk bij deze aanname. In meerdere epidemiologische onderzoeken is prematuriteit geen risicofactor voor ziekenhuisopname voor waterpokken (Bonsignori et al., 2007; Cameron et al., 2007; Esposito et al., 2009; Guillen et al., 2009; Lecuyer et al., 2009). Esposito et al. beschrijven in een review dat de meeste prematuren en neonaten met een zeer laag geboortegewicht na vaccinatie beschermde antistoftiters krijgen (Esposito et al., 2009). De hoogte van de titers is wel gerelateerd aan de zwangerschapsduur maar dat is geen reden om vaccinaties uit te stellen. Wel is bij opgenomen prematuren vaak sprake van comorbiditeit die in combinatie met een nosocomiale waterpokkeninfectie versterkt kan worden. Maar in de literatuur zijn geen aanwijzingen dat prematuren een groter risico lopen op een meer gecompliceerd beloop van waterpokken (Enders et al., 1994; Nathwani et al., 1998).

Een tweede algemene aanname is dat prematuren een lage of afwezige VZV-antistof titer hebben aangezien transplacentaire antistof-overdracht vooral in het 3^{de} trimester plaatsvindt. In vele adviezen wordt nog aanbevolen om opgenomen neonaten <28 weken of ≤1000 gram VZIG te geven wanneer postnataal VZV-expositie heeft plaatsgevonden (Pickering et al., 2009). Van der Zwet et al. onderzochten de correlatie tussen VZV-antistoftiters bij neonaten en zwangerschapsduur, geboortegewicht en maternale titers (Van der Zwet et al., 2002). De beste correlatie had de maternale VZV titer ($R^2 = 0,72$) terwijl zwangerschapsduur en geboortegewicht nauwelijks correleerden (R^2 respectievelijk 0,07 en 0,06). Bij 25% van de neonaten konden geen VZV-antistoffen worden aangetoond. Bij 43% van de neonaten werden onvoldoende beschermende antistoftiters waargenomen.

Ter preventie van nosocomiale verspreiding dient het beleid vooral gebaseerd te zijn op de VZV-titers van de moeder of het kind ongeacht zwangerschapsduur en/of geboortegewicht.

4.3.3 Conclusies

Niveau 3	<p>Perinataal verworven waterpokkeninfectie is een ernstige infectie en kan optreden bij neonaten van moeders die klinisch waterpokken doormaken in de periode 5 dagen voor tot en met 2 dagen na de partus.</p> <p>VZIG mitigeert het beloop van perinatale waterpokken bij neonaten van wie de moeder waterpokken ontwikkelt in genoemde periode.</p> <p><i>B Miller, 1989</i></p> <p><i>C Hanngren, 1985; Meyers, 1974; Remington, 2006</i></p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Postnataal verworven VZV-infectie verloopt over het algemeen mild bij neonaten, ongeacht de serostatus van de moeder.</p> <p>Er zijn geen aanwijzingen dat prematuren een verhoogd risico hebben op een gecompliceerd beloop.</p> <p><i>C Bonsignori, 2007; Cameron, 2007; Enders, 1994; Guillén, 2009; Lécuyer, 2009; Nathwani, 1998</i></p>
-----------------	--

4.3.4 Overwegingen

Over het gebruik van profylactisch aciclovir tijdens de neonatale fase zijn slechts enkele *case reports* in de literatuur verschenen (Huang et al., 2001; Jenks et al., 1996). In een serie van 14 kinderen lijkt de combinatie VZIG met aciclovir beter in staat om waterpokken te voorkomen dan VZIG alleen

(combi: 0 uit 10; VZIG 2 uit 4) (Huang et al., 2001). Maar er zijn onvoldoende data die het profylactisch gebruik van aciclovir rechtvaardigen (Ogilvie, 1998).

Aciclovir is gebruikt door zwangeren maar er zijn geen meldingen van congenitale afwijkingen of andere bijwerkingen. Gecontroleerde onderzoeken zijn echter nooit verricht. Onderzoeken bij ratten of konijnen hebben aangetoond dat placentaloslatingen kunnen voorkomen als aciclovir parenteraal gegeven wordt. In deze onderzoeken zijn geen congenitale afwijkingen aangetoond, ook niet bij giften in veel hogere doses dan de therapeutische hoeveelheden bij de mens (NLM, 2010). Het gebruik in de zwangerschap is bij de mens en een aantal dieronderzoeken niet teratogeen gebleken, maar wordt voorbehouden voor de behandeling van een gedissemineerde VZV-infectie en een levensbedreigende pneumonie bij varicella.

4.3.5 Aanbevelingen

De werkgroep adviseert dat VZIG gegeven wordt aan alle pasgeborenen van wie de moeder klinisch waterpokken ontwikkelt in de periode van 5 dagen voor tot en met 2 dagen na de partus.

De werkgroep adviseert dat VZIG gegeven wordt aan alle prematuren (< 35 weken) van VZV-negatieve moeders of moeders met een twijfelachtige VZV-status, die opgenomen zijn voor prematuriteitgerelateerde problematiek, wanneer bij deze prematuren sprake is van contact met een persoon met waterpokken.

4.4 VZV en immuungecompromitteerde personen

4.4.1 Inleiding

In de meeste gevallen is het ziektebeloop van waterpokken of gordelroos ongecompliceerd, maar bij bijvoorbeeld patiënten met een gestoorde afweerfunctie kunnen ernstige complicaties optreden, soms leidend tot de dood. De werkgroep heeft zich de vraag gesteld welke patiëntencategorieën in aanmerking komen voor VZIG-profylaxe.

4.4.2 Samenvatting van de literatuur

Uit observationele onderzoeken blijkt dat patiënten met een kwantitatieve of kwalitatieve T-cel deficiëntie kans lopen op ernstige complicaties van een primo-infectie met VZV (Law et al., 2000). Een onbehandelde infectie leidt bij ongeveer 35% van deze patiënten tot gedissemineerde ziekte, en 7-10% overlijdt hieraan (Feldman et al., 1975; Feldman et al., 1987). Ziekenhuisopname door waterpokken of gordelroos bij immuungecompromitteerden bedraagt respectievelijk 17 en 31% (Lin et al., 2000) en lijkt een relatie te hebben met de ernst van de ziekte. Het risico op complicaties door VZV is hoog bij personen met ernstige en langdurige immuunsuppressie. Van patiënten met een beenmergtransplantatie heeft 23 tot 67% een gecompliceerd beloop (Leung et al., 2000). Door profylactisch gebruik van VZIG en het gebruik van aciclovir is de mortaliteit van VZV-infecties onder immuungecompromitteerden inmiddels aanzienlijk gedaald tot ongeveer 0,5% (NACI, 1999).

De beslissing om VZIG toe te dienen hangt af van:

- de immunusstatus van de patiënt;
- de kans dat VZV-blootstelling tot infectie leidt;
- het risico op ernstige complicaties.

VZV is zeer besmettelijk: 85% van seronegatieve gezinsleden raakt geïnfecteerd na contact, voornamelijk door hoesten. Niet-gedissemineerde herpes zosterlaesies zijn alleen door direct contact infectieus. Risico op besmetting door schoolcontact of tijdens ziekenhuisopname wordt geschat op 20% van het risico bij een gezinscontact. Zoals eerder aangegeven wordt direct VZV-contactblootstelling gedefinieerd als *face-to-face* contact met een infectieus persoon binnenshuis. De duur van dit contact is onzeker, maar wordt door experts geschat op > 5 minuten tot 1 uur.

Het risico op besmetting is sterk afhankelijk van het vóórkomen van VZV binnen de populatie. Relevant voor Nederland zijn gegevens uit Duitsland (Liese et al., 2008). Voorafgaand aan de introductie van algehele VZV-vaccinatie bij kinderen is vastgesteld dat onder alle VZV-geassocieerde

opnames in ziekenhuizen over 2003-2004 bij 23% een milde tot ernstige predispositie bestond: immunosuppressie 7%, atopische dermatitis 7%, en onderliggend chronisch lijden 9%. Bewezen of mogelijk permanente morbiditeit werd gezien bij 1,7% en 8,7% van het gehele cohort; 10 van de 918 kinderen overleden, van wie maximaal 5 immuungecompromitteerd. De incidentie van varicella-gerelateerde ziekenhuisopname bedroeg 14,1/100.000 kinderen per jaar (95% CI, 9,7-18,6). De mortaliteit bedroeg 0,04/100.000 kinderen per jaar.

Deze getallen lijken sterk op die vanuit de VS voor introductie van VZV-vaccinatie. In landen zoals de VS met een waterpokkenvaccinatieprogramma op de kinderleeftijd is een sterke afname van het aantal waterpokkenmeldingen (85%) en aan VZV-gerelateerde morbiditeit (70%) en mortaliteit (78%) gemeld. Hoewel de prevalentie van VZV-complicaties en dood bij kinderen hoger is, is het algemene risico op VZV-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij volwassenen 10-20 maal hoger dan bij kinderen. Reductie van complicaties en mortaliteit werd gezien in alle leeftijdscategorieën (Marin et al., 2007). Een verdere afname is te verwachten vanaf juni 2006, toen de CDC een 2-dosis vaccinatieschema adviseerde om doorbraakinfecties nog verder terug te dringen.

Het risico op transmissie van het vaccinvirus en ziekte bij het immuungecompromitteerde gezinslid is overigens zeer gering (Diaz et al., 1991).

Uit een onderzoek blijkt dat VZIG het risico op een ernstige infectie reduceert. Besmetting van immuungecompromitteerde kinderen na VZIG bedroeg 60%. Er waren geen vergelijkende data voor aangedane kinderen zonder VZIG. In vergelijking met historische gegevens was ernstige ziekte minder frequent (27% versus 87%) en was de incidentie van pneumonie beduidend lager (6% versus 25%) (Zaia et al., 1983).

4.4.3 Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat VZIG-toediening bij immuungecompromitteerde patiënten het risico op een ernstige infectie reduceert.</p> <p><i>C Zaia, 1983</i></p>
-----------------	---

4.4.4 Overwegingen

Er zijn onvoldoende gegevens om een precieze indeling te kunnen maken van het type van T-cel deficiëntie, behalve kleine niet-gerandomiseerde cohortonderzoeken (Levin, 2008). Uitgaande van een kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel deficiëntie, stelt de werkgroep de volgende indeling voor (gebaseerd op publicatie van WHO (1997) en IUIS (WHO, 1997; Notarangelo et al., 2009)).

1. Patiënten met een primaire T-cel deficiëntie:

- Severe Combined Immunodeficiency disease (SCID), waaronder:
 - Adenosine Deaminase (ADA)-deficiëntie
 - Purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficiëntie
 - CD3($\gamma/\delta/\epsilon$, etc)-deficiëntie
 - ZAP-70-deficiëntie
 - HLA-klasse II-deficiëntie
- DiGeorge-syndroom
- Ataxia teleangiectasia
- Wiskott-Aldrich-syndroom
- Overige zeldzame ziekten met T-cel deficiëntie

2. Patiënten met een verworven T-cel deficiëntie:

- HIV met tekenen van ernstige immunosuppressie
- Maligniteit en myelosuppressieve behandeling (vooral leukemie)
- Beenmergtransplantatie of hematopoetische stamcelreinfusie
- Orgaantransplantaties met immunosuppressieve behandeling
- Auto-immuunziekten met immunosuppressieve behandeling
- Overige ziekten met immunosuppressieve behandeling

De mate van immunosuppressie bij patiënten met HIV wordt gecategoriseerd volgens het CDC 'revised classification system for HIV infection' (CDC, 1999) en is leeftijdsafhankelijk (zie tabel 4.1). Veiligheidshalve zou indicatie voor VZIG gelden voor de categorie matige en ernstige immuundeficiëntie. Gegevens over de risico's van VZV-infectie en het voorkomen van complicaties en de sterfte door gebruik van VZIG zijn voor de verschillende categorieën (geen, matig, ernstig) niet voorhanden. Vaccinatie van HIV-patiënten is een reële optie na start van antiretrovirale therapie, als de patiënt VZV-seronegatief is en na voldoende immuunherstel (Bekker et al., 2006; Weinberg et al., 2010).

Tabel 4.4.1 De mate van immunosuppressie bij patiënten met HIV

CD4+ T-cellen Leeftijdsafhankelijk	Jonger dan 12 maanden		1 jaar tot en met 5 jaar		≤ 6 jaar en ouder	
	n x 109/l	%	n x 109/l	%	n x 109/l	%
Geen	≥1,50	≥25%	≥1,00	≥25%	≥0,50	≥25%
Matig	0,75-1,49	15-24%	0,50-0,99	15-24%	0,20-0,49	15-24%
Ernstig	<0,75	<15%	<0,50	<15%	0,20	<15%

Onderstaande oncologische medicatie kent een mate van myelosuppressie, die kan leiden tot kwantitatieve T-cel deficiëntie. Er blijkt een toename van risico op complicaties door VZV als de medicatie langere tijd wordt gegeven (waardoor er langdurige periodes van leukopenie zijn).

- alkylerende stoffen: busulfan, carboplatine, cisplatinum in dosis >50mg/m², cyclofosfamide, ifosfamide, dacarbazine, lomustine, melfalan, stikstofmosterd, thiotepa, 2-chlorodeoxyadenosine
- antimetaboliëten: cytosine arabinoside, 5-fluorouracil, methotrexaat
- antibiotica: bleomycine, dactinomycine, daunorubicine, idarubicine, mitoxantron
- corticosteroïden (prednisonequivalent >20 mg/dag of >2 mg/kg/dag)

In de transplantatiegeneeskunde en bij behandeling van auto-immuunziekten worden middelen gebruikt die leiden tot kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel deficiëntie. Deze middelen zijn:

- anti-T-cel antistoffen: ATG, OKT-3, diverse overige monoklonale antilichamen.
- overige middelen: azathioprine, ciclosporine, mycofenolaatmofetil, corticosteroïden (prednisonequivalent >20 mg/dag of >2 mg/kg/dag).

In de transplantatiegeneeskunde wordt het probleem van complicaties door VZV-infectie waargenomen en onderkend. VZIG-profylaxe wordt toegepast bij waterpokkencontact. Er zijn onvoldoende gegevens over het nalaten van VZIG-profylaxe in deze patiëntencategorieën.

4.4.5 Aanbevelingen

De werkgroep adviseert toediening van VZIG aan patiënten met een kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel deficiëntie binnen 96 uur na een varicella-contact.

De werkgroep is van mening dat patiënten die de aandoeningen hebben of de geneesmiddelen gebruiken die opgenomen zijn in de sectie 'overwegingen' een kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel deficiëntie hebben.

4.4.5 Literatuurlijst

- AAP (1997). Immunization of adolescents: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*, 99, 479-488.
- Alanen, A., Kahala, K., Vahlberg, T., Koskela, P., & Vainionpaa, R. (2005). Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG.*, 112, 50-56.
- Baren, J. M., Henneman, P. L., & Lewis, R. J. (1996). Primary varicella in adults: pneumonia, pregnancy, and hospital admission. *Ann. Emerg. Med.*, 28, 165-169.
- Bekker, V., Westerlaken, G. H., Scherpbier, H., Alders, S., Zaaier, H., van, B. D. et al. (2006). Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS*, 20, 2321-2329.
- Boer, K. (2010). Personal Communication.

- Bonsignori, F., Chiappini, E., Frenos, S., Peraldo, M., Galli, L., & de, M. M. (2007). Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection*, *35*, 444-450.
- Briggs, G. G., Freeman, R. K., & Yaffe, S. J. (2007). *Drugs in pregnancy & lactation*. (8th ed.) Wolters Kluwer, Lippincott. Williams & Wilkins.
- Brunell, P. A. (1966). Placental transfer of varicella-zoster antibody. *Pediatrics*, *38*, 1034-1038.
- Cameron, J. C., Allan, G., Johnston, F., Finn, A., Heath, P. T., & Booy, R. (2007). Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch.Dis.Child*, *92*, 1062-1066.
- Carrington, D. (2001). Chickenpox (varicella) and herpes zoster (shingles). In A.Maclean, L. Regan, & D. Carrington (Eds.), *Infections and pregnancy* (pp. 217-228). RCOG press.
- CDC (1999). *USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV* Centers for Disease Control and Prevention.
- Coyle, P. V., McCaughey, C., Wyatt, D. E., & O'Neill, H. J. (1997). Varicella vaccine in pregnancy. Testing should be offered to women without a history of chickenpox. *BMJ*, *314*, 226.
- Dehecq, C., Wibaux, A., Valette, M., Viget, N., Baclet, V., Yazdanpanah, Y. et al. (2009). [Retrospective study of 106 cases of varicella in immunocompetent adults. Parameters associated with varicella pneumonia]. *Med.Mal Infect.*, *39*, 101-107.
- Diaz, P. S., Au, D., Smith, S., Amylon, M., Link, M., Smith, S. et al. (1991). Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics*, *87*, 166-170.
- Elamin, A. M. (2001). Varicella zoster during pregnancy: a strategy for prevention. *J.Obstet.Gynaecol.*, *21*, 17-20.
- Enders, G., Miller, E., Cradock-Watson, J., Bolley, I., & Ridehalgh, M. (1994). Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, *343*, 1548-1551.
- Esposito, S., Serra, D., Gualtieri, L., Cesati, L., & Principi, N. (2009). Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what. *Early Hum.Dev.*, *85*, S43-S45.
- Feldman, S., Hughes, W. T., & Daniel, C. B. (1975). Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics*, *56*, 388-397.
- Feldman, S. & Lott, L. (1987). Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*, *80*, 465-472.
- Ghazi, H. O., Telmesani, A. M., & Mahomed, M. F. (2002). TORCH agents in pregnant Saudi women. *Med.Princ.Pract.*, *11*, 180-182.
- Glantz, J. C. & Mushlin, A. I. (1998). Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening. *Obstet.Gynecol.*, *91*, 519-528.
- Guillen, J. M., Samaniego-Colmenero, M. L., Hernandez-Barrera, V., & Gil, A. (2009). Varicella paediatric hospitalizations in Spain. *Epidemiol.Infect.*, *137*, 519-525.
- Hanngren, K., Grandien, M., & Granstrom, G. (1985). Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn. *Scand.J.Infect.Dis.*, *17*, 343-347.
- Harel, Z., Ipp, L., Riggs, S., Vaz, R., & Flanagan, P. (2001). Serotesting versus presumptive varicella vaccination of adolescents with a negative or uncertain history of chickenpox. *J.Adolesc.Health*, *28*, 26-29.
- Harger, J. H., Ernest, J. M., Thurnau, G. R., Moawad, A., Momirova, V., Landon, M. B. et al. (2002a). Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J.Infect.Dis.*, *185*, 422-427.
- Harger, J. H., Ernest, J. M., Thurnau, G. R., Moawad, A., Thom, E., Landon, M. B. et al. (2002b). Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet.Gynecol.*, *100*, 260-265.
- Heuchan, A. M. & Isaacs, D. (2001). The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases. *Med.J.Aust.*, *174*, 288-292.
- Huang, Y. C., Lin, T. Y., Lin, Y. J., Lien, R. I., & Chou, Y. H. (2001). Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur.J.Pediatr.*, *160*, 91-94.
- Hugle, B., Suchowerskyj, P., & Schuster, V. (2005). [Varicella vaccination: who should be vaccinated these days?]. *MMW.Fortschr.Med.*, *147*, 31-35.
- Jenks, P. J. & Breuer, J. (1996). Acyclovir in chickenpox. *Arch.Dis.Child*, *74*, 184.
- Jerant, A. F., DeGaetano, J. S., Epperly, T. D., Hannapel, A. C., Miller, D. R., & Lloyd, A. J. (1998). Varicella susceptibility and vaccination strategies in young adults. *J.Am.Board Fam.Pract.*, *11*, 296-306.
- Katz, V. L., Kuller, J. A., McMahon, M. J., Warren, M. A., & Wells, S. R. (1995). Varicella during pregnancy. Maternal and fetal effects. *West J.Med.*, *163*, 446-450.
- Kurlan, J. G., Connelly, B. L., & Lucky, A. W. (2004). Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus: four case reports and a review of infantile herpes zoster. *Arch.Dermatol.*, *140*, 1268-1272.
- Kustermann, A., Zoppini, C., Tassis, B., Della, M. M., Colucci, G., & Nicolini, U. (1996). Prenatal diagnosis of congenital varicella infection. *Prenat.Diagn.*, *16*, 71-74.

- Law, B., MacDonald, N., Halperin, S., Scheifele, D., Dery, P., Jadavji, T. et al. (2000). The Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, *19*, 1053-1059.
- Lecuyer, A., Levy, C., Gaudelus, J., Soubeyrand, B., Caulin, E., & Grimprel, E. (2009). [Hospitalization for varicella before 3 months of age in France]. *Arch.Pediatr.*, *16*, 924-925.
- Leung, T. F., Chik, K. W., Li, C. K., Lai, H., Shing, M. M., Chan, P. K. et al. (2000). Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, *25*, 167-172.
- Levin, M. J. (2008). Varicella vaccination of immunocompromised children. *J.Infect.Dis.*, *197 Suppl 2*, S200-S206.
- Liese, J. G., Grote, V., Rosenfeld, E., Fischer, R., Belohradsky, B. H., & Kries, R. (2008). The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, *27*, 119-124.
- Lin, F. & Hadler, J. L. (2000). Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J.Infect.Dis.*, *181*, 1897-1905.
- Linder, N., Ferber, A., Kopilov, U., Smetana, Z., Barzilai, A., Mendelson, E. et al. (2001). Reported exposure to chickenpox: a predictor of positive anti-varicella-zoster antibodies in parturient women. *Fetal Diagn.Theor.*, *16*, 423-426.
- Marin, M., Guris, D., Chaves, S. S., Schmid, S., & Seward, J. F. (2007). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm.Rep.*, *56*, 1-40.
- McGregor, J. A., Mark, S., Crawford, G. P., & Levin, M. J. (1987). Varicella zoster antibody testing in the care of pregnant women exposed to varicella. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *157*, 281-284.
- Meyers, J. D. (1974). Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J.Infect.Dis.*, *129*, 215-217.
- Miller, E., Cradock-Watson, J. E., & Ridehalgh, M. K. (1989). Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*, *2*, 371-373.
- Miller, E., Marshall, R., & Vurdien, J. (1993). Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster virus infection. *Rev Med Microbiol*, *4*, 222-230.
- Mouly, F., Mirlesse, V., Meritet, J. F., Rozenberg, F., Poissonier, M. H., Lebon, P. et al. (1997). Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *177*, 894-898.
- NACI (1999). Statement on recommended use of varicella virus vaccine. *Can Commun Dis Rep*, *25*, 1-16.
- Nathwani, D., Maclean, A., Conway, S., & Carrington, D. (1998). Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J.Infect.*, *36 Suppl 1*, 59-71.
- NLM (9-6-2010). Medline Plus. from <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>
- Notarangelo, L. D., Fischer, A., Geha, R. S., Casanova, J. L., Chapel, H., Conley, M. E. et al. (2009). Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J.Allergy Clin.Immunol.*, *124*, 1161-1178.
- Ogilvie, M. M. (1998). Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J.Infect.*, *36 Suppl 1*, 31-38.
- Pandolfi, E., Chiaradia, G., Moncada, M., Rava, L., & Tozzi, A. E. (2009). Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. *Euro.Surveill*, *14*, 16-20.
- Paryani, S. G. & Arvin, A. M. (1986). Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N.Engl.J.Med.*, *314*, 1542-1546.
- Pastuszak, A. L., Levy, M., Schick, B., Zuber, C., Feldkamp, M., Gladstone, J. et al. (1994). Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N.Engl.J.Med.*, *330*, 901-905.
- Pickering, L. K., Baker, C. J., Kimberlin, D. W., & Long, S. S. (2009). *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. (28th ed.) American Academy of Pediatrics.
- Pinot de Moira, A., Edmunds, W. J., & Breuer, J. (2006). The cost-effectiveness of antenatal varicella screening with post-partum vaccination of susceptibles. *Vaccine*, *24*, 1298-1307.
- Preblud, S. R., Bregman, D. J., & Vernon, L. L. (1985). Deaths from varicella in infants. *Pediatr.Infect.Dis.*, *4*, 503-507.
- Prober, C. G., Gershon, A. A., Grose, C., McCracken, G. H., Jr., & Nelson, J. D. (1990). Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, *9*, 865-869.
- Rajan, P. & Rivers, J. K. (2001). Varicella zoster virus. Recent advances in management. *Can.Fam.Physician*, *47*, 2299-2304.
- Remington, J. S. & Klein, J. O. (2006). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. (6th ed.) Philadelphia: WB Saunders & Co.
- RIVM (2007). *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding*. (4 ed.) Stichting Health Base / RIVM.
- Sauerbrei, A. & Wutzler, P. (2000). The congenital varicella syndrome. *J.Perinatol.*, *20*, 548-554.
- Silverman, N. S., Ewing, S. H., Todi, N., & Montgomery, O. C. (1996). Maternal varicella history as a predictor of varicella immune status. *J.Perinatol.*, *16*, 35-38.
- Smith, C. K. & Arvin, A. M. (2009). Varicella in the fetus and newborn. *Semin.Fetal Neonatal Med.*, *14*, 209-217.

- Smith, W. J., Jackson, L. A., Watts, D. H., & Koepsell, T. D. (1998). Prevention of chickenpox in reproductive-age women: cost-effectiveness of routine prenatal screening with postpartum vaccination of susceptibles. *Obstet.Gynecol.*, *92*, 535-545.
- Tan, M. P. & Koren, G. (2006). Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod.Toxicol.*, *21*, 410-420.
- Tebruegge, M., Pantazidou, A., & Curtis, N. (2009). Towards evidence based medicine for paediatricians. How effective is varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) in preventing chickenpox in neonates following perinatal exposure? *Arch.Dis.Child.*, *94*, 559-561.
- Troughton, J. A., Crealey, G., Crawford, V., & Coyle, P. V. (2009). Management of varicella contacts in pregnancy: VZIG or vaccination? *J.Clin.Virol.*, *46*, 345-348.
- van Der Zwet, W. C., Vandenbroucke-Grauls, C. M., van Elburg, R. M., Cranendonk, A., & Zaaijer, H. L. (2002). Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer. *Pediatrics*, *109*, 79-85.
- Watson, B., Civen, R., Reynolds, M., Heath, K., Perella, D., Carbajal, T. et al. (2007). Validity of self-reported varicella disease history in pregnant women attending prenatal clinics. *Public Health Rep.*, *122*, 499-506.
- Weinberg, A., Levin, M. J., & Macgregor, R. R. (2010). Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum.Vaccin.*, *6*.
- WHO (1997). Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin.Exp.Immunol.*, *109 Suppl 1*, 1-28.
- Wilson, E., Goss, M. A., Marin, M., Shields, K. E., Seward, J. F., Rasmussen, S. A. et al. (2008). Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J.Infect.Dis.*, *197 Suppl 2*, S178-S184.
- Zaia, J. A., Levin, M. J., Preblud, S. R., Leszczynski, J., Wright, G. G., Ellis, R. J. et al. (1983). Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J.Infect.Dis.*, *147*, 737-743.

Hoofdstuk 5 Postexpositie profylaxe met antivirale middelen

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk onderzoekt de werkgroep de vraag: voorkomt postexpositie toediening van aciclovir VZV-infectie?

Varicellazostervirus (VZV) is een van de meest besmettelijke virussen met een 'attack rate' van minimaal 80 tot 90%. Als primo-infectie veroorzaakt VZV het klinisch beeld van waterpokken, een ziekte die bij de meeste kinderen tamelijk onschuldig verloopt maar die bij personen met een primaire of een secundaire immunstoornis ernstig kan verlopen met een mortaliteit van 7 tot 10%, met name door het ontstaan van een moeilijk behandelbare interstitiële pneumonie (Balfour, Jr., 1991; Brunell, 1992; Morgan et al., 1983).

5.2 Samenvatting van de literatuur

Als postexpositie profylaxe is geïndiceerd, wordt na VZV-contact (zie hiervoor hoofdstuk 2.2) in het algemeen VZIG gegeven. Nadeel van dit middel is dat het bij voorkeur binnen 48 uur en uiterlijk 96 uur na expositie moet worden toegediend om effectief te zijn. Hoewel varicella door de omgeving meestal wel adequaat wordt opgemerkt en gemeld, is dit tijdsinterval vaak niet haalbaar. De patiënt is al 48 uur voor het verschijnen van de blaasjes besmettelijk, zodat VZIG toch vaak aan de late kant wordt toegediend.

Een andere mogelijkheid voor profylaxe is het antivirale middel aciclovir, een DNA-antimetabool die selectief werkt op de replicatie van *herpes simplex* virus en VZV. Doordat aciclovir pas werkzaam is na omzetting door een viraal enzym, is het weinig toxisch voor niet-besmette cellen. In de literatuur is een aantal onderzoeken gepubliceerd (Asano et al., 1993; Kumagai et al., 1999; Lin et al., 1997; Shinjoh et al., 2009; Yoshikawa et al., 1998), met aciclovir als postexpositietherapie (zie tabel 5.1).

Tabel 5.1. Onderzoeken met aciclovir postexpositie

Naam	N	Behandeling	N	Controle	Resultaat
Lin et al. A	17	ACV 4dd 10 mg/kg 5 dagen vanaf dag 9 postexpositie	13		Behandelden: klinisch geen varicella 13/17 seroconversie (76%) Controle: 10/13 klinisch varicella (77%)
B	10	Als A, maar vanaf dag 11 postexpositie		Geen controles	2/10 varicella (20%) 6/10 seroconversie (60%)
Asano et al.	25	ACV 4 dd 10 mg/kg (14) of 20 mg/kg (11) 1 week vanaf 7-9 dg postexpositie	25	Geen profylaxe	Behandelden: 4/25 klinisch varicella, onafhankelijk van dosering 21/25 seroconversie Controle: 25/25 klinisch varicella
Yoshikawa et al	78	oraal ACV 20-80 mg/kg/dg ged 7 dgn vanaf 7-9 dgn post-expositie		Geen	Follow-up na 33-50 mnd 44/61 respondenten seroconversie zonder breakthrough varicella, 13/13
Shinjoh M,	163	141 pat. Oraal ACV 4 dd 10	11	Geen	2/65 immunogecompr, kregen

Takahashi T		mg/kg of 3 dd 5 mg/kg i.v. gedurende 7 dgn 17 aciclovir + immuunglobuline, 5 vaccin 97 immunocompromised		Allen immuun-competent	varicella (3,1%) 1/76 immuuncompetente kreeg varicella (1,3%) 2/11 controles (18%) kregen varicella (P=0,042)
Hayakawa et al.	6	preterm infants 4 dd 40 mg.kg acyclovir dg 7-14	4	a terme kinderen van anamnestic VZV-positieve moeders	Geen van de kinderen kreeg varicella; er trad geen seroconversie op
Kumagai et al.	15	4 dd 40 mg/kg oral acyclovir dg 7-14 na gezinscontact			12 ontwikkelden antistoffen en celgemedieerde immuniteit (10 geen symptomen, 2 milde varicella), 2 booster respons, 1 niet geïnfecteerd later full-blown varicella

De onderzoeken zijn niet placebo-gecontroleerd, de controles bestaan uit niet-behandelde personen. Hoewel de groepen vrij klein zijn, is het effect wel significant in deze onderzoeken. Een voordeel van aciclovir als postexpositie profylaxe is dat tot 7 tot 9 dagen na expositie kan worden gewacht. Wanneer te vroeg wordt gestart met aciclovir (dag 3 tot 7) is het beschermend effect minder. In een onderzoek waarbij na 11 dagen werd begonnen vertoonde 2 van de 10 kinderen een failure. Een aanzienlijk aantal kinderen liet echter wel een seroconversie zien. In deze onderzoeken werd de hoogte van de immunorespons niet beïnvloed door aciclovir (Asano et al., 1993; Kumagai et al., 1999; Yoshikawa et al., 1998).

In een groter onderzoek werd het effect van aciclovir profylaxe na onverwacht waterpokkencontact op een kinderafdeling onderzocht bij 95 immuuncompetente kinderen en 79 immuungecompromitteerde kinderen. Bij 17 patiënten werd aciclovir gecombineerd met toediening van VZIG. Waterpokken trad op bij 2 van de 65 immuungecompromitteerde kinderen (3,1%) die aciclovir kregen en 1 van de 76 immuuncompetente kinderen (1,3%) die aciclovir kregen. In de controlegroep kregen 2 van de 11 immuuncompetente kinderen (18%) waterpokken (P=0,042). Er werden echter geen antistoftiters bepaald, waardoor onzeker is in hoeveel gevallen transmissie van het virus daadwerkelijk optrad.

Een follow-up onderzoek met 78 immuuncompetente kinderen die postexpositie profylaxe kregen met oraal aciclovir (20-80 mg/kg gedurende 7 dagen vanaf 7-9 dagen postexpositie) toonde aan dat na 33-50 maanden bij geen van de 44/61 geseroconverteerde kinderen waterpokken was opgetreden (Yoshikawa et al., 1998). Herpes zoster (gordelroos) was niet voorgekomen in de onderzochte groep. Bij 13 kinderen werd opnieuw serologisch onderzoek verricht. Allen hadden nog antistoffen tegen VZV.

Er is geen gecontroleerd onderzoek verricht naar het effect van aciclovir als postexpositie profylaxe bij zwangere vrouwen of neonaten. In een onderzoek waarbij aan 6 neonaten aciclovir werd toegediend, werd bij geen van de neonaten in de follow-up periode antistoffen aangetoond, noch VZV-DNA (Hayakawa et al., 2003). Het is onduidelijk of transmissie van VZV heeft plaatsgevonden bij deze neonaten.

5.3 Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat postexpositie profylaxe met aciclovir bij immunocompetente personen de immunerespons niet beïnvloedt.</p> <p><i>B Asano, 1993; Lin, 1997</i></p> <p><i>C Kumagai, 1999; Yoshikawa, 1998</i></p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat postexpositie profylaxe met aciclovir bij immunocompetente personen de infectie meestal niet kan voorkomen, maar wel de klinische verschijnselen van een varicellainfectie reduceert.</p> <p><i>B Asano, 1993; Lin, 1997; Shinjob, 2009</i></p> <p><i>C Kumagai, 1999; Yoshikawa, 1998</i></p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat postexpositie profylaxe met aciclovir bij immunogecompromitteerde personen de infectie meestal niet kan voorkomen, maar wel de klinische verschijnselen van een varicellainfectie kan reduceren.</p> <p><i>B Shinjob, 2009</i></p>
-----------------	--

5.4 Overwegingen

- De werkgroep is van mening dat er op dit moment onvoldoende bewijs is om postexpositiebehandeling met (val)aciclovir als standaard voor te stellen.
- Als er toch een behandelindicatie bestaat, verdient valaciclovir (kinderen > 3 maanden) de voorkeur boven aciclovir, gezien de betere biologische beschikbaarheid, het toedieningsgemak en de inmiddels verkregen veiligheidsgegevens.

5.5 Aanbevelingen

Het is zinvol om na VZV-blootstelling antivirale middelen toe te dienen aan immunogecompromitteerde personen als VZIG niet tijdig kan worden toegediend.

Het is zinvol om aan immunogecompromitteerde personen (val)aciclovir als postexpositie profylaxe te geven gedurende 7 dagen vanaf dag 7 na een varicellacontact tot dag 14 na het laatste varicellacontact om de klinische verschijnselen van een varicella zoster virusinfectie te reduceren.

De werkgroep is van mening dat aciclovir niet moet worden geadviseerd als profylactische behandeling bij waterpokkencontact in de neonatale periode.

Aciclovirbehandeling kan worden overwogen bij manifeste waterpokken bij de neonaat.

De werkgroep is van mening dat een zwangere vrouw met gecompliceerde waterpokken veilig (val)aciclovir kan worden gegeven.

5.6 Literatuurlijst

- Asano, Y., Yoshikawa, T., Suga, S., Kobayashi, I., Nakashima, T., Yazaki, T. et al. (1993). Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics*, 92, 219-222.
- Balfour, H. H., Jr. (1991). Varicella-zoster virus infections in the immunocompromised host. Natural history and treatment. *Scand.J.Infect.Dis.Suppl*, 80, 69-74.
- Brunell, P. A. (1992). Varicella-zoster infections. In R.D. Feigin & J. D. Cerry (Eds.), *Textbook of pediatric infectious diseases* (3rd ed., pp. 1587-1591). Philadelphia: WB Saunders.
- Hayakawa, M., Kimura, H., Ohshiro, M., Kato, Y., Fukami, E., Yasuda, A. et al. (2003). Varicella exposure in a neonatal medical centre: successful prophylaxis with oral acyclovir. *J.Hosp.Infect.*, 54, 212-215.
- Kumagai, T., Kamada, M., Igarashi, C., Yuri, K., Furukawa, H., Chiba, S. et al. (1999). Varicella-zoster virus-specific cellular immunity in subjects given acyclovir after household chickenpox exposure. *J.Infect.Dis.*, 180, 834-837.
- Lin, T. Y., Huang, Y. C., Ning, H. C., & Hsueh, C. (1997). Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 16, 1162-1165.
- Morgan, E. R. & Smalley, L. A. (1983). Varicella in immunocompromised children. Incidence of abdominal pain and organ involvement. *Am.J.Dis.Child*, 137, 883-885.
- Shinjoh, M. & Takahashi, T. (2009). Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral aciclovir. *J.Hosp.Infect.*, 72, 163-168.
- Yoshikawa, T., Suga, S., Kozawa, T., Kawaguchi, S., & Asano, Y. (1998). Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral aciclovir in the family setting. *Arch.Dis.Child*, 78, 61-63.

Hoofdstuk 6 Indicaties voor toediening van VZ-vaccins

6.1 Inleiding

Het varicellavaccin (VZ-vaccin) zoals wij dat nu kennen werd in de vroege jaren zeventig van de vorige eeuw ontwikkeld in Japan (Takahashi et al., 1974). Het vaccin was ontwikkeld vanuit blaasjesvocht van een waterpokkenpatiënt dat enige malen was gepasseerd op humane diploïde cellen. In principe is het huidige VZ-vaccin nog hetzelfde: wel heeft het minimaal 30 passages ondergaan in MRC-5 cellen (humane longfibroblasten) en is het vrij van conserveermiddelen. De minimale sterkte bedraagt 2700 PFU/dosis van 0,5 ml. De FDA registreerde dit VZ-vaccin in 1995, maar het wordt in Nederland (registratie maart 2004) nog weinig toegepast (in Nederland worden jaarlijks ongeveer zevenhonderd vaccins afgeleverd).

In Nederland is in 2007 het advies 'De Toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)' gepubliceerd door de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad, 2007). Hoewel het VZ-vaccin voldoet aan enkele criteria voor opname in het RVP, beschouwen beleidsmakers op grond van historische gegevens dat waterpokken onvoldoende ernstige ziektelast tot gevolg heeft onder de bevolking (criterium 1 RVP). De geregistreerde VZ-vaccins zijn daarom (nog) niet opgenomen in het RVP. De werkgroep vindt dat de Gezondheidsraad moet oordelen over de wenselijkheid van algemene vaccinatie en acht deze richtlijn niet de plaats voor een uitspraak hierover. Wel zal zij een advies geven voor personen of groepen met een verhoogd risico voor een ernstig verlopende waterpokkeninfectie of een verhoogd risico op transmissie van VZV naar andere risicopersonen.

6.2 Samenvatting van de literatuur

6.2.1 *Gebruik van VZ-vaccins*

In de Verenigde Staten is vaccinatie tegen varicella sinds 1995 opgenomen in het standaard vaccinatieprogramma. De vaccinatiegraad steeg van 40% in 1997 naar meer dan 90% in 2000 (Guris et al., 2008). Hierbij nam de incidentie van waterpokken af met ongeveer 90%, vooral in de leeftijdsgroep van 1 tot 9 jaar. VZV is in principe een goede kandidaat voor algemene vaccinatie, omdat er geen virusreservoir buiten de mens bestaat. Omdat waterpokken meestal een onschuldige kinderziekte is waarvoor geen medische interventie nodig is, is het onzeker of algemene vaccinatie tegen waterpokken in Nederland kosteneffectief zal zijn. Daarnaast is het nog onduidelijk of door deze vaccinatie de incidentie van gordelroos zal toenemen (Boot et al., 2006).

De Duitse vaccinatie-autoriteit (STIKO) heeft in november 2000 geadviseerd tot vaccinatie van bepaalde groepen onbeschermde personen (RKI, 2000):

- kinderen met leukemie in complete remissie gedurende minimaal 12 maanden en een aantal lymfocyten van minimaal $1,2 \times 10^9/l$;
- kinderen met solide tumoren in remissie;
- kinderen met ernstig constitutioneel eczeem;
- kinderen voor aanvang van electieve immuunsuppressie, bijvoorbeeld auto-immuunziekten, orgaantransplantaties;
- gezinsleden van bovengenoemde groepen;
- medewerkers in de gezondheidszorg, in het bijzonder op de afdelingen kindergeneeskunde, pediatrie, oncologie, obstetrie (met name de polikliniek);
- immuundeficiënties, waarbij de T-cel immuniteit is gestoord;
- VZV-seronegatieve vrouwen met kinderwens.

De indicatie ‘ernstig constitutioneel eczeem’ is abusievelijk tot stand gekomen door verwarring met *eczema herpeticum*, waarbij een superinfectie met het *herpes simplex* virus aan de orde is; waterpokken verloopt namelijk niet ernstiger bij kinderen met constitutioneel eczeem.

Postexpositie vaccinatie met een VZ-vaccin is zinvol tot 5 dagen na het contact (Salzman et al., 1998; Watson et al., 2000). De bescherming is in dat geval 70 tot 100% (Asano et al., 1982; Watson et al., 2000). Bij immuungecompromitteerden is vaccinatie voorlopig nog gecontraïndiceerd, zodat bij personen uit deze groepen VZIG of postexpositie profylaxe met aciclovir vooralsnog de voorkeur heeft. Mogelijk zullen nieuwe, geïnactiveerde vaccins worden ontwikkeld met minder risico’s voor risicogroepen. Postexpositie vaccinatie lijkt echter wel een adequaat middel bij gezonde seronegatieve volwassenen na een contact.

6.2.2 Effectiviteit van het VZ-vaccin

Het VZ-vaccin is buitengewoon immunogeen met een seroconversie bij meer dan 96% van de gevaccineerde kinderen tussen 1 en 12 jaar (White et al., 1991). Tien tot twintig jaar na de vaccinatie bleek 95% van gevaccineerde kinderen nog antistoffen en/of een positieve huidreactie te hebben (Asano et al., 1985; Johnson et al., 1997). Ook de klinische effectiviteit van het vaccin is hoog: de incidentie van waterpokken nam af met 70-90%, terwijl de incidentie van ernstige ziekte afnam met meer dan 95% (preregistratie getallen). Na registratie is dit nog iets gestegen naar resp. 83-100% en 87-100%. (recentere cijfers in: Marin et al., 2008). De klinische bescherming door het vaccin houdt bij gezonden zeker 7 tot 10 jaar aan.

Bij 0,2 tot 2,3% van de gevaccineerden treedt ondanks vaccinatie alsnog een infectie op, die dan overigens milder verloopt dan bij ongevaccineerden. Omdat de incidentie van deze zogenaamde doorbraakinfecties niet met de tijd toeneemt, is het onwaarschijnlijk dat de door vaccinatie

opgebouwde immuniteit in de loop der tijd sterk afneemt (Bernstein et al., 1993; Seward et al., 2004; Watson et al., 1993). Een breed onderzoek naar het verlies van de beschermende werking tussen 1995 en 2004 heeft echter wel een toename van doorbraakziekte in de loop van de tijd aangetoond: de onderzoekers pleiten hierbij sterk voor een booster op de leeftijd van 4-6 jaar (Chaves et al., 2007). Inmiddels wordt echter een snellere booster aangeraden voor optimale bescherming. In de meeste adviezen wordt een boosterinterval aangeraden van 3 maanden met een minimum van 4 weken.

Het risico op onvoldoende respons door interferentie met andere vaccins was niet verhoogd na vaccinatie met geïnactiveerde vaccins zoals DTP en Hib (Verstraeten et al., 2003). Ook vaccinatie binnen 30 dagen na het levende orale poliovaccin vormde geen risico op een doorbraakinfectie.

Sinds 2005 is een gecombineerd bof/mazelen/rubella/varicellavaccin toegelaten (in Nederland niet verkrijgbaar); dit wordt gegeven op de leeftijd 12-20 maanden met een herhaling op 5-6 jaar. Er hebben zich niet meer complicaties (vooral febrile convulsies) voorgedaan dan met de losse componenten.

Inmiddels is gebleken dat twee doses de grootste kans op een langdurende bescherming bieden. Op de kinderleeftijd wordt de eerste vaccinatie op de leeftijd 12-15 maanden gegeven en de booster 4 weken tot 3 maanden later. Vanaf de leeftijd van 13 jaar dienen standaard 2 vaccinaties te worden gegeven, 4 tot 8 weken na elkaar. In de landen waar algemene vaccinatie tegen waterpokken is ingevoerd, is een sterke afname gezien van ziekenhuisopname en sterfte ten gevolge van waterpokken (zie tabel 6.1). Algemene vaccinatie tegen waterpokken zou kunnen leiden tot een verminderde circulatie van VZV in de bevolking met als gevolg verminderde exogene stimulatie van de VZV-specifieke afweer. Daarom bestaat de vrees dat vaccinatie tegen waterpokken een toename van de incidentie van gordelroos veroorzaakt. Maar tot op heden is dat niet duidelijk waargenomen, hoewel de tijdsperiode sinds vaccinatie te kort is om daarover met zekerheid een uitspraak te doen (Jumaan et al., 2005). Ook lijkt de incidentie van gordelroos na vaccinatie niet hoger dan na natuurlijke VZV-besmetting (Hambleton et al., 2008).

Tabel 6.1. Landen waar varicella vaccinatie in het standaardpakket zit

Referentie	Land	Beginjaar vaccinatie	Afname incidentie
Carville et al., 2010; Macartney et al., 2008	Australië	2005	25% (h*)
Kwong et al., 2008	Canada	2004	53% (h)
RKI, 2010	Duitsland	2004	80% (h)
Katsafadou et al., 2008	Griekenland	2006	nog onbekend
Sadzot-Delvaux et al., 2008	Z-Korea	2005	nog onbekend
WHO, 2008	Saudi Arabië	2008	nog onbekend
Lin et al., 2009	Taiwan	2004	69-80%
Nguyen et al., 2005; Seward et al., 2002; Shah et al., 2010	USA	1995	70-80% (h), 80% (ac ⁺)
Giammanco et al., 2009	Sicilië	2003	96%
Pena-Rey et al., 2009	Spanje (Madrid)	2005	nog onbekend

* hospitalisaties, + ambulante consulten

6.2.3 Indicaties voor varicellavaccinaties t.b.v. risicogroepen

1. Volwassenen met een beroep binnen de pediatrie of verloskundige sector die niet eerder geïnfecteerd zijn geweest met VZV. Met name personen afkomstig uit (sub)tropische gebieden.
2. Seronegatieve vrouwen die een fertiliteitbehandeling zullen ondergaan.
3. Seronegatieve personen (meestal kinderen) die een immuunsuppressieve behandeling zullen ondergaan waarbij voldoende tijd is om nog tot volledige vaccinatie te komen. Bijvoorbeeld personen op een wachtlijst voor hart-, lever- en niertransplantatie.
4. Seronegatieve kinderen met leukemie, minimaal één jaar in volledige remissie.
5. HIV-positieve kinderen die nog seronegatief zijn, voor zover zij een aantal CD4 T-lymfocyten hebben van $> 0,40 \times 10^9/l$.
6. Broertjes en zusjes van kinderen die een chemotherapiebehandeling ondergaan die nog geen waterpokken hebben gehad. Vaccinatie tijdens een chemotherapiebehandeling is gecontraïndiceerd, waardoor het aan te raden is deze kinderen te beschermen door zo veel mogelijk onbeschermden personen in hun directe omgeving te vaccineren. Ook voor deze groepen geldt een **volledige** vaccinatie.
7. Als postexpositie profylaxe tot 5 dagen na het contact (Watson et al., 2000).

6.3 Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat het VZ-vaccin een goede bescherming biedt tegen waterpokken en de morbiditeit en mortaliteit vermindert. <i>A2 Asano, 1985; Watson, 2000</i>
Niveau 3	VZ-vaccinatie is effectiever als postexpositie profylaxe bij waterpokkencontact dan toediening van VZIG of antivirale middelen, mits er géén contra-indicaties bestaan tegen een levend verzwakt vaccin. <i>B Watson, 2000</i>
Niveau 3	Bescherming tegen waterpokken na twee vaccinaties is zeer hoog ($> 90\%$). <i>B Seward, 2002</i>

6.4 Overwegingen

Algehele vaccinatie tegen waterpokken wordt in Nederland niet op korte termijn verwacht. De Gezondheidsraad dient hierover te adviseren. Vaccinatie is echter zeer zinvol voor individuen die regelmatig met hoogrisicopatiënten in aanraking komen en niet beschermd zijn tegen waterpokken. Deze individuen zijn afkomstig uit groepen die goed kunnen worden gedefinieerd en derhalve bekend moeten zijn voor medische professionals (tabel 1 paragraaf 3.1.2.3).

Vaccinatie is in principe ook de eerste keus bij postexpositie profylaxe; slechts bij contraïndicaties (verminderde T-cel immuniteit of zwangerschap) moet van vaccinatie worden afgezien en VZIG of een antiviraal middel worden toegediend.

6.5 Aanbevelingen

VZV-vaccinatie dient te worden aangeboden aan personen die geen waterpokken hebben gehad en regelmatig contact hebben met hoogrisicopatiënten.

Postexpositie profylaxe na waterpokkencontact dient te gebeuren door VZ-vaccinatie. Toediening van VZIG of antivirale middelen is tweede keus en dient alleen plaats te vinden bij contraïndicaties tegen gebruik van levend verzwakt vaccin.

6.6 Literatuurlijst

- Asano, Y., Hirose, S., Iwayama, S., Miyata, T., Yazaki, T., & Takahashi, M. (1982). Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. *Biken.J.*, 25, 43-45.
- Asano, Y., Nagai, T., Miyata, T., Yazaki, T., Ito, S., Yamanishi, K. et al. (1985). Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics*, 75, 667-671.
- Bernstein, H. H., Rothstein, E. P., Watson, B. M., Reisinger, K. S., Blatter, M. M., Wellman, C. O. et al. (1993). Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics*, 92, 833-837.
- Boot, H. J., de Melker, H. E., Stolk, E. A., de Wit, G. A., & Kimman, T. G. (2006). Assessing the introduction of universal varicella vaccination in the Netherlands. *Vaccine*, 24, 6288-6299.
- Carville, K. S., Riddell, M. A., & Kelly, H. A. (2010). A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. *Vaccine*, 28, 2532-2538.
- Chaves, S. S., Gargiullo, P., Zhang, J. X., Civen, R., Guris, D., Mascola, L. et al. (2007). Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl.J.Med.*, 356, 1121-1129.
- Gezondheidsraad (2007). *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden* Gezondheidsraad.
- Giammanco, G., Ciriminna, S., Barberi, I., Titone, L., Lo, G. M., & Biasio, L. R. (2009). Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro.Surveill*, 14.
- Guris, D., Jumaan, A. O., Mascola, L., Watson, B. M., Zhang, J. X., Chaves, S. S. et al. (2008). Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005. *J.Infect.Dis.*, 197 Suppl 2, S71-S75.
- Hambleton, S., Steinberg, S. P., Larussa, P. S., Shapiro, E. D., & Gershon, A. A. (2008). Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. *J.Infect.Dis.*, 197 Suppl 2, S196-S199.
- Johnson, C. E., Stancin, T., Fattlar, D., Rome, L. P., & Kumar, M. L. (1997). A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics*, 100, 761-766.
- Jumaan, A. O., Yu, O., Jackson, L. A., Bohlke, K., Galil, K., & Seward, J. F. (2005). Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J.Infect.Dis.*, 191, 2002-2007.

- Katsafadou, A., Ferentinos, G., Constantopoulos, A., & Papaevangelou, V. (2008). The epidemiology of varicella in school-aged Greek children before the implementation of universal vaccination. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 27, 223-226.
- Kwong, J. C., Tanuseputro, P., Zagorski, B., Moineddin, R., & Chan, K. J. (2008). Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada: effect of a publicly funded program? *Vaccine*, 26, 6006-6012.
- Lin, Y. H., Huang, L. M., Chang, I. S., Tsai, F. Y., & Chang, L. Y. (2009). Disease burden and epidemiological characteristics of varicella in Taiwan from 2000 to 2005. *J.Microbiol.Immunol.Infect.*, 42, 5-12.
- Macartney, K. K. & Burgess, M. A. (2008). Varicella vaccination in Australia and New Zealand. *J.Infect.Dis.*, 197 Suppl 2, S191-S195.
- Marin, M., Meissner, H. C., & Seward, J. F. (2008). Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*, 122, e744-e751.
- Nguyen, H. Q., Jumaan, A. O., & Seward, J. F. (2005). Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl.J.Med.*, 352, 450-458.
- Pena-Rey, I., Martinez de Aragon, M. V., Villaverde, H. A., Terres, A. M., Alcalde, C. E., & Suarez, R. B. (2009). [Epidemiology of varicella in Spain pre-and post-vaccination periods]. *Rev.Esp.Salud Publica*, 83, 711-724.
- RKI (2000). *Ratgeber Infektionskrankheiten 20. Folge Varizellen, Herpes zoster* Robert Koch Institut.
- RKI (2010). Gemeinsamer Varizellen-Workshop von AGMV und BaVariPro. *Epidemiol Bulletin*, 18, 69-75.
- Sadzot-Delvaux, C., Rentier, B., Wutzler, P., Asano, Y., Suga, S., Yoshikawa, T. et al. (2008). Varicella vaccination in Japan, South Korea, and Europe. *J.Infect.Dis.*, 197 Suppl 2, S185-S190.
- Salzman, M. B. & Garcia, C. (1998). Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 17, 256-257.
- Seward, J. F., Watson, B. M., Peterson, C. L., Mascola, L., Pelosi, J. W., Zhang, J. X. et al. (2002). Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*, 287, 606-611.
- Seward, J. F., Zhang, J. X., Maupin, T. J., Mascola, L., & Jumaan, A. O. (2004). Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA*, 292, 704-708.
- Shah, S. S., Wood, S. M., Luan, X., & Ratner, A. J. (2010). Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against varicella. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 29, 199-204.
- Takahashi, M., Otsuka, T., Okuno, Y., Asano, Y., & Yazaki, T. (1974). Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*, 2, 1288-1290.
- Verstraeten, T., Jumaan, A. O., Mullooly, J. P., Seward, J. F., Izurieta, H. S., DeStefano, F. et al. (2003). A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*, 112, e98-103.
- Watson, B., Seward, J., Yang, A., Witte, P., Lutz, J., Chan, C. et al. (2000). Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*, 105, 84-88.
- Watson, B. M., Piercy, S. A., Plotkin, S. A., & Starr, S. E. (1993). Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics*, 91, 17-22.
- White, C. J., Kuter, B. J., Hildebrand, C. S., Isganitis, K. L., Matthews, H., Miller, W. J. et al. (1991). Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics*, 87, 604-610.
- WHO (2008). WHO Immunization Profile - Saudi Arabia. from http://www.who.int/immunization_monitoring/en/

Bijlage 1 Afkortingenlijst

AAP	American Association of Paediatrics
ACDP	Advisory Committee on Dangerous Pathogens
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AMC	Academisch Medisch Centrum
CBR	Complementbindingsreactie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLB	Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst
CZS	Centraal zenuwstelsel
EEM	Erythema Exsudativum Multiforme
EIA	Enzyme Immunoassay
FAMA	Fluorescent Antibody to Membrane Antigen
HICPAC	Hospital Infection Control Practices Advisory Committee
HIV	humaan immunodeficiëntievirus
HBV	hepatitis B-virus
HCV	hepatitis C-virus
IFT	Indirecte immuunfluorescentietest
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
NWKV	Nederlandse Werkgroep voor Klinische Virologie
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFU	Plaque-Forming Units
STIKO	Standige Impfkommission
VIZ	Vereniging voor Infectieziekten
VZ	Varicellazoster
VZIG	Varicellazoster-immunoglobuline
VZV	Varicellazostervirus
WIP	Stichting Werkgroep Infectiepreventie

Bijlage 2 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag	Zoektermen gebruikt in Medline (OVID)	Beperkingen	Aantal
1. Welke voor VZV vatbare personen dienen gescreend te worden op antistoffen tegen VZV?			
a. Zwangeren	<ol style="list-style-type: none"> 1. *Chickenpox/pc [Prevention & Control] 2. (varicella* or vzv).ab,ti. 3. Herpesvirus 3, Human/ or exp Herpes Zoster/ 4. (chickenpox or chicken pox).ab,ti. 5. (shingles or zoster).ab,ti. 6. or/1-5 7. exp Mass Screening/ 8. screening.ab,ti. 9. testing.ab,ti. 10. exp Serologic Tests/ 11. or/7-10 12. exp Pregnancy/ 13. (pregnan* or gravida).ti. 14. 12 or 13 17. 6 and 11 and 14 	Vanaf 2000 Engels en Nederlands	32 onderzoeken
b. Verminderde afweer c. Werkers gezondheidszorg	<ol style="list-style-type: none"> 1. *Chickenpox/pc [Prevention & Control] 2. (varicella* or vzv).ab,ti. 3. Herpesvirus 3, Human/ or exp Herpes Zoster/ 4. (chickenpox or chicken pox).ab,ti. 5. (shingles or zona or zoster).ab,ti. 6. or/1-5 7. Acquired Immunodeficiency Syndrome/ 8. HIV Infections/ 9. exp Immune System Diseases/ 10. exp Immunosuppression/ or exp Immunosuppressive Agents/ 11. Immunocompromised Host/ 12. Organ Transplantation/ 13. "transplant recipient*".ab,ti. 14. or/7-13 15. exp Mass Screening/ 16. screening.ab,ti. 17. testing.ab,ti. 18. exp Serologic Tests/ 19. exp Pregnancy/ 20. exp Health Personnel/ 21. 19 or 20 22. 21 or 14 23. Disease Susceptibility/ 24. "susceptib*".ab,ti. 25. 22 or 24 or 23 26. or/15-17 27. 25 and 6 and 26 28. limit 27 to (yr="1998 -Current" and (dutch or english or french or german)) 29. exp Epidemiologic Studies/ 30. 28 and 29 31. limit 28 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih 	Vanaf 2000 Engels en Nederlands	2 systematische reviews 13 onderzoeken (kinderen) 86 onderzoeken volwassenen

Uitgangsvraag	Zoektermen gebruikt in Medline (OVID)	Beperkingen	Aantal
	<p>or controlled clinical trial or evaluation studies or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or technical report or validation studies)</p> <p>32. 30 or 31</p>		
2. Wat zijn de indicaties voor toedienen van varicella zoster immunoglobuline (VZIG)?		Geen dieronderzoeken	
a. Bij zwangerschap	<ol style="list-style-type: none"> 1. *Chickenpox/pc [Prevention & Control] 2. (varicella* or vzv).ab,ti. 3. Herpesvirus 3, Human/ or exp Herpes Zoster/ 4. (chickenpox or chicken pox).ab,ti. 5. (shingles or zoster).ab,ti. 6. or/1-5 7. (Varicella Zoster Immune Globulin or VZIG).ab,ti. 8. (varicella adj8 globulin).ab,ti. 9. (varicella adj5 immune adj3 globulin).ab,ti. 10. (varicella-zoster adj3 immunoglobulin).ab,ti. 11. (zoster adj3 immunoglobulin).ab,ti. 12. (anti-varicella-zoster immunoglobulin or ZIG).ti,ab. 13. immunoglobulins/ or antibodies/ or immune sera/ or immunoglobulins, intravenous/ 14. or/7-13 15. Chickenpox/cn [Congenital] 16. Chickenpox/th [Therapy] 17. 16 and 15 18. Pregnancy Complications, Infectious/ 19. Pregnancy/ 20. Pregnancy Outcome/ 21. fetal varicella syndrome.af. 22. (((((((fetal adj abnormalities) or primo) adj infection*) or maternal) adj 3 morbidity) or neonatal) adj3 morbidity).ab,ti. 23. 18 or 20 or 21 or 22 or 19 24. 6 and 14 and 23 	Vanaf 2000 Engels en Nederlands	19 onderzoeken
b. Bij neonaten	<ol style="list-style-type: none"> 1. (Varicella Zoster Immune Globulin or VZIG).ab,ti. 2. (varicella adj8 globulin).ab,ti. 3. (varicella adj5 immune adj3 globulin).ab,ti. 4. (varicella-zoster adj3 immunoglobulin).ab,ti. 5. (zoster adj3 immunoglobulin).ab,ti. 6. (anti-varicella-zoster immunoglobulin or ZIG).ti,ab. 7. or/1-6 8. exp *Infant, Newborn/ 9. (neonate* or newborn*).ab,ti. 11. 8 or 9 12. 11 and 7 14. Chickenpox/cn [Congenital] 15. immunoglobulins/ or antibodies/ or immune sera/ or immunoglobulins, intravenous/ 16. 15 or 7 17. 14 and 16 18. 17 or 12 	(Vanaf 1998, Engels, Nederlands, Duits, Frans)	21 onderzoeken

Uitgangsvraag	Zoektermen gebruikt in Medline (OVID)	Beperkingen	Aantal
	19. Chickenpox/th [Therapy] 20. 19 and 14 21. 18 or 20		
c. Bij verminderde afweer	1. exp HIV Infections/ 2. exp Immunosuppression/ 3. exp Immune System Diseases/ 4. immu*suppress*.ab,ti. or immu*compromise*.ab,ti. 5. "transplant recipient*".ab,ti. 6. Immunocompromised Host/ 7. exp Organ transplantation/ 8. exp Immunosuppressive Agents/ 9. or/1-8 10. (Varicella Zoster Immune Globulin or VZIG).ab,ti. 11. (varicella adj8 globulin).ab,ti. 12. (varicella adj5 immune adj3 globulin).ab,ti. 13. (varicella-zoster adj3 immunoglobulin).ab,ti. 14. (zoster adj3 immunoglobulin).ab,ti. 15. (anti-varicella-zoster immunoglobulin or ZIG).ti,ab. 16. or/10-15 17. 16 and 9 19. Chickenpox/pc [Prevention & Control] 20. immunoglobulins/ or antibodies/ or immune sera/ or immunoglobulins, intravenous/ 21. 19 and 20 22. 9 and 21 23. 22 or 17	(Vanaf 1998, Engels, Nederlands, Duits, Frans)	13 onderzoeken (kinderen) 11 onderzoeken (volwassenen)
3. Postexpositie prophylaxe met aciclovir na varicella contact	1. exp HIV Infections/ 2. exp Immunosuppression/ 3. exp Immune System Diseases/ 4. immu*suppress*.ab,ti. 5. immu*compromis*.ab,ti. 6. "transplant recipient*".ab,ti. 7. Immunocompromised Host/ 8. exp Organ transplantation/ 9. exp Immunosuppressive Agents/ 10. or/1-8 11. Chickenpox/pc [Prevention & Control] 12. *Chickenpox/pc [Prevention & Control] 13. (varicella* or vzv).ab,ti. 14. Herpesvirus 3, Human/ or exp Herpes Zoster/ 15. (chickenpox or chicken pox).ab,ti. 16. (shingles or zona or zoster).ab,ti. 17. or/12-16 21. exp Acyclovir/ 22. 10 and 17 and 21 23. Post-Exposure Prophylaxis/ 24. (exposure or post-exposure or postexposure).ab,ti. 25. prophylaxis.ab,ti. 26. 24 or 25 27. 12 or 23 or 26 28. 10 and 17 and 27 29. (acyclovir or aciclovir).ab,ti. 30. 21 or 29 31. 28 and 30 32. limit 31 to (dutch or english or german) 90. (exposure adj8 prophylaxis).ab,ti. 91. 23 or 90 92. (post-exposure or postexposure).ab,ti. 93. 91 or 92 94. 89 and 93		35 onderzoeken Embase en Medline

Uitgangsvraag	Zoektermen gebruikt in Medline (OVID)	Beperkingen	Aantal
	95. 64 and 93 96. 63 and 93 97. 17 and 30 and 93 99. 94 and 97 100. 96 and 97		
4. Vaccinatie	1. "Chickenpox Vaccine/immunology"[MAJR] 2. "varicella vaccine" 3. 1 or 2	Laatste 2 jaar Engels, Nederlands	107 onderzoeken

Zoekfilter systematische reviews:

((meta analysis [pt] OR meta analysis [tw] OR meta analysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw])) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidencebased [ti]))) BUTNOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR letter [pt])

Referentie: Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *Eff Clin Pract* 2001;4:15762.

Bijlage 3 Belangenverklaring

Verklaring omtrent mogelijke belangenverstremgeling en embargo met betrekking tot de richtlijn Varicella op initiatief van de 'Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie' ontwikkeld met ondersteuning van de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten.

Betreft: Richtlijn Varicella

Geachte heer, mevrouw,

In verband met uw deelname aan de herziening van de richtlijn Varicella vragen wij u bijgevoegde verklaring in te vullen.

In de wetenschappelijke wereld heerst sinds enkele jaren de opvatting dat belangenverstremgeling niet steeds valt te vermijden. De Orde van Medisch Specialisten vindt het daarom van belang hierover openheid van zaken te geven. U wordt daarom gevraagd op bijgaand formulier te vermelden of u in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn Varicella. Wat u in uw verklaring vermeldt, zal bij het secretariaat van de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten opvraagbaar zijn.

Embargo

Gedurende de richtlijnontwikkeling rust een embargo op de teksten van de conceptrichtlijn. Dit betekent dat het zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever niet is toegestaan om passages uit de conceptrichtlijn, of de gehele conceptrichtlijn inclusief bijlagen zoals evidence-tabellen te verstrekken aan derden.

Ondergetekende verklaart zich door ondertekening akkoord met het bovenstaande.

.....
(naam)

.....
(plaats, datum)

.....
(handtekening)

Formulier belangenverklaring

Heeft u naar uw mening in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project belangen die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen?

Ja / Neen* (* graag doorhalen van niet van toepassing is)

Zo ja, wilt u aangeven uit welke activiteiten deze belangen voortvloeien en welke organisaties/bedrijven het betreft? Voorbeelden van activiteiten kunnen gevonden worden in consultatie/advisering, (na)scholing / cursus en ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek.

1.

2.

3.

Bij meer dan deze drie vermeldingen graag een extra blad bijvoegen.

Ondergetekende verklaart bovenstaande informatie naar waarheid te hebben ingevuld en mutaties t.a.v. bovenstaande te vermelden aan de voorzitter en secretaris van de werkgroep:

Betreft: richtlijn Varicella

Naam:

Afgevaardigde namens:

.....
(plaats, datum)

.....
(handtekening)

Elf werkgroepleden hebben verklaard in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project geen belangen te hebben gehad die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen. Twee werkgroepleden hebben verklaard in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project belangen (contractonderzoek voor of advisering, scholing en sponsoring van farmaceutische industrie) te hebben gehad die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen.