

Richtlijn

Varicella

## Colofon

Richtlijn Varicella  
ISBN: 90-76906-76-9

© 2003, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden  
Telefoon: 058-2939249  
Fax: 058-2939200  
E-mail: [nvmm@knmg.nl](mailto:nvmm@knmg.nl)  
Internet: <http://www.nvmm.nl>

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO  
E-mail: [mwr@cbo.nl](mailto:mwr@cbo.nl)  
Internet: <http://www.cbo.nl>

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel.: (0172) 476191  
E-mailadres: [zuiden@zuidencomm.nl](mailto:zuiden@zuidencomm.nl)



De richtlijn 'Varicella' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van de Meerjarenaafspraken (1998) Curatieve Somatische Zorg met het ministerie van VWS dat voor het EBRO-programma de financiële middelen ter beschikking stelt.

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. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

# Richtlijn Varicella

Vastgesteld op basis van een landelijke multidisciplinaire bespreking van de door de werkgroep opgestelde conceptrichtlijn op woensdag 12 juni 2002 te Amersfoort.

#### **Initiatief:**

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
Nederlandse Werkgroep voor Klinische Virologie

#### **In samenwerking met:**

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie  
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie  
Vereniging voor Infectieziekten  
Sanquin - Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst  
Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding  
Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen

#### **Methodologische ondersteuning en organisatie:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

#### **In het kader van het programma:**

‘Ontwikkelen en implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen’ van de Orde van Medisch Specialisten

## Inhoudsopgave

<b>Samenstelling van de werkgroep</b>	<b>7</b>
<b>Termen en afkortingen</b>	<b>7</b>
<b>1 Algemene inleiding</b>	<b>9</b>
1.1 Aanleiding	9
1.2 Doelstelling	9
1.3 Richtlijngebruikers	10
1.4 Definities	10
1.5 Probleemomschrijving	10
1.6 Uitgangsvragen	11
1.7 Samenstelling werkgroep	11
1.8 Werkwijze werkgroep	11
1.9 Wetenschappelijke onderbouwing	12
1.10 Kosteneffectiviteit	13
1.11 Implementatie en indicatorontwikkeling	14
1.12 Juridische betekenis van richtlijnen	14
1.13 Herziening	14
<b>2 Inleiding: varicella</b>	<b>15</b>
2.1 Varicella-zoster-virus	15
2.2 Het virus en de pathogenese	15
2.3 Epidemiologie	16
2.4 Symptomen van VZV-infectie	16
2.5 Therapie	17
2.6 Preventie	18
2.7 Antivirale therapie	19
2.8 Vaccinatie	19
<b>3 Bepalingen voor de immunestatus voor varicella en standaardisatie van bepalingen</b>	<b>23</b>
3.1 Indicaties en standaardisatie	23
3.1.1 Wetenschappelijke onderbouwing aanwezigheid antistoffen	23
3.1.2 Immuungecompromitteerde personen	24
3.1.3 Medewerkers in de gezondheidszorg	24
3.2 Standaardisatie van de bepalingen voor de immunestatus	25

<b>4</b>	<b>Voorkoming van transmissie in de gezondheidszorg</b>	<b>29</b>
4.1	Hoe verspreiden waterpokken zich in instellingen voor de gezondheidszorg?	30
4.2	Wanneer is er sprake van een reële blootstelling en risico voor VZV-infectie?	32
4.3	Bestaan er groepen werkers of werkomstandigheden in de gezondheidszorg met een verhoogd risico op overdracht van VZV?	33
4.4	Hoe te handelen bij patiënten met varicella?	34
4.5	Hoe te handelen wanneer een medewerker met een onduidelijke of negatieve status ten aanzien van VZV in contact komt met varicella?	35
4.6	Wat te doen met patiënten die in contact zijn geweest met waterpokken?	36
4.7	Wie moeten er geïnformeerd worden als zich waterpokken voordoen?	36
4.8	Wat te doen als een medewerker waterpokken krijgt?	36
4.9	Wat te doen als een medewerker zich met herpes zoster meldt?	36
4.10	Moeten er regels opgesteld worden voor bezoekers?	37
4.11	Raamwerk voor het beleid ten aanzien van VZV-contacten op de afdeling neonatologie	38
4.11.1	Wat te doen als zich een medewerker of bezoeker met waterpokken of herpes zoster meldt?	38
4.11.2	Patiënten blootgesteld aan de index persoon	38
4.11.3	Hoe om te gaan met personeel en bezoekers van de afdeling?	39
<b>5</b>	<b>Indicaties voor toediening van varicella-zoster-immunoglobuline</b>	<b>41</b>
5.1	Bescherming van zwangeren	41
5.1.1	Anamnese en incidentie van varicella in de zwangerschap	41
5.1.2	Gevolgen van varicella in de zwangerschap	42
5.1.3	Effectiviteit van varicella-zoster-immunoglobuline als post exposure profylaxe in de zwangerschap	42
5.1.4	Gevolgen van varicella rond de bevalling	42
5.1.5	Aciclovir-gebruik in de zwangerschap	43
5.1.6	Andere richtlijnen	43
5.1.7	Numbers needed to treat	43
5.2	Bescherming van neonaten	47
5.3	Bescherming van immuungecompromiteerde personen	50
<b>6</b>	<b>Behandeling postexpositie met antivirale middelen</b>	<b>53</b>
6.1	Voorkomt postexpositie toediening van aciclovir VZV-infectie?	53
<b>7</b>	<b>Varicella-preventie: toekomstige ontwikkelingen</b>	<b>55</b>
7.1	Ontwikkelingen in de primaire en postexpositieprofylaxe	55
7.2	Wat zijn de kosten van blootstelling aan varicella?	56
<b>8</b>	<b>Implementatie</b>	<b>59</b>

## Samenstelling van de werkgroep

- Dr. Ph.H. Rothbarth, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, voorzitter
- Dr. C.A. Benne, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Dr. K. Boer, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. N.G. Hartwig, kinderarts, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- P. Jacobs, arts, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding
- Mevr. E. Ponds, verloskundige, Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
- P.F.W. Strengers, arts, Sanquin Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB)
- Dr. C.M.A. Swanink, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Dr. C.M.R. Weemaes, kinderarts, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Dr. T.F.W. Wolfs, kinderarts, Vereniging voor Infectieziekten

## Met advies van:

- Dr. P.C.van Voorst Vader, dermatoloog, Groningen
- Mevr. dr. A.M. Dingemans Dumas, arts-microbioloog, Rotterdam
- J.C. Wille Ziekenhuishygiënist, Werkgroep Infectiepreventie Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dr. P.F.W.M. Rosier, arts, senioradviseur richtlijnontwikkeling, adviseur secretaris
- Drs. L. te Hennepe, arts, adviseur richtlijnontwikkeling, secretaris tot mei 2000

## Termen en afkortingen

AAP	American Association of Paediatrics
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
LCI	Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding

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	Ständige Impfkommission
VZ	Varicella zoster
VZIG	Varicella-zoster-immunoglobuline
VZV	Varicella-zoster-virus
WIP	Stichting Werkgroep Infectiepreventie

## Hoofdstuk 1

# Algemene inleiding

### 1.1 Aanleiding

Het varicella-zoster-virus (VZV) is één van de meest voorkomende virussen. Het veroorzaakt waterpokken, een infectieziekte die – in landen met een gematigd klimaat – een hoge incidentie en prevalentie kent. Het klinisch beloop is meestal mild (zie hieronder), maar kan bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn tot ernstige problemen leiden. De ziekte die ontstaat door VZV-infectie kan in belangrijke mate worden gemitigeerd door tijdige toediening van varicella-zoster-immunoglobuline (VZIG), een verrijkt immunoglobulinepreparaat met een hoge anti-VZV-titer.

Indicaties voor toediening van VZIG zijn in de wetenschappelijke literatuur beschreven. In het algemeen moet, om tot een snelle beslissing te komen óf en zo ja wanneer VZIG moet worden gegeven, adequaat vooronderzoek van de patiënt én zijn omgeving plaatsvinden. De Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (thans een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de NVMM) heeft geconstateerd dat er in de specifiek Nederlandse situatie geen overeenstemming bestaat over de diagnostiek van VZV en de indicaties van VZIG. Hierdoor ontstaat nogal eens verwarring en onzekerheid. Dit heeft ertoe geleid dat vanuit deze werkgroep het plan is opgevat een multidisciplinaire werkgroep te formeren teneinde een richtlijn op te stellen. De werkgroep neemt aan dat de adviezen in een dergelijke richtlijn kunnen voorkomen dat te laat (spoed)onderzoek moet plaatsvinden naar gegevens die bekend hadden kunnen zijn als specifiek en tijdig een goede diagnostische strategie gestart wordt en meer zekerheid bestaat over de indicaties voor toediening van VZIG.

Omdat infecties met VZV veel voorkomen en de clinicus uiteindelijk het beleid uitvoert, zijn door de werkgroep van de NVMM ook andere (klinisch)wetenschappelijke verenigingen benaderd en is een multidisciplinaire werkgroep Richtlijnontwikkeling Varicella geformeerd. Hierop wordt in de volgende paragraaf ingegaan.

### 1.2 Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van preventie van ernstige primo-infecties met VZV bij patiënten met een verhoogd risico, alsmede 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 welke personen die veel contact met dergelijke patiënten hebben hun immuunstatus met betrekking tot het VZV zouden moeten kennen.

De richtlijn biedt aanknopingspunten voor lokale protocollen of bijvoorbeeld transmurale afspraken, hetgeen belangrijk is voor de implementatie en uitvoering van de richtlijn. De multidisciplinaire werkgroep Richtlijnontwikkeling Varicella wil de richtlijn met haar adviezen een groot landelijk bereik geven.

### 1.3 Gebruikers richtlijn

Alle medewerkers in de gezondheidszorg werkzaam voor en met patiënten uit bovengenoemde risicogroepen.

### 1.4 Definities

VZV behoort tot de groep herpesvirussen, hetgeen betekent dat het virus na een primo-infectie latent in het lichaam blijft. Bij VZV is de plaats van de latentie de sensibele ganglia. 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), terwijl intra-uterien verkregen infecties kunnen leiden tot vruchtdood of misvormingen. Ook een primo-infectie op een leeftijd ouder dan 12 jaar kan leiden tot ernstige ziekte.

Het virus blijft na een infectie latent aanwezig en kan dan op latere leeftijd weer actief worden. Meestal gebeurt dit dan door (fysiologische) verlaging van de T-cel-immuniteit. Het ziektebeeld is dan herpes zoster (gordelroos).

Seropositiviteit: de aantoonbaarheid van VZV-specifieke antistoffen.

### 1.5 Probleemomschrijving

In Nederland is een VZV-infectie niet aangifteplichtig en over de incidentie bestaan geen getallen. 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 duidelijke aanleiding om te veronderstellen dat de Nederlandse incidentie veel verschilt van die in de Verenigde Staten.

Ter mitigering van de symptomen van de primo-infectie kan VZIG worden toegediend; richtlijnen hierover zijn door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en de American Academy of Paediatrics (AAP) uitvoerig gegeven. In de afgelopen jaren is VZIG diverse keren in Nederland toegediend (*tabel 2.1 in hoofdstuk 2*) De indruk bestaat echter dat in het algemeen de precieze indicaties en serologische gegevens onvoldoende bekend zijn. Hoewel actieve immunisatie in de Verenigde Staten gemeengoed is met in totaal ongeveer 40 miljoen verstrekte doses, is het varicella zoster (VZ)-vaccin in Nederland niet geregistreerd en bestaat evenmin een indicatie of en zo ja op welke termijn registratie zal plaatsvinden.

### 1.6 Uitgangsvragen

Voor het opstellen van de richtlijn zijn door de werkgroep de volgende uitgangsvragen gesteld: Wat zijn de indicaties voor het toedienen van VZIG?

Hierbij zijn drie patiëntengroepen betrokken die nader moeten worden bekeken:

- Zwangeren.
- Neonaten.
- Patiënten met een verminderde afweer.

Welke voor VZV vatbare personen dienen te allen tijde te worden opgespoord door middel van screening op antistoffen tegen VZV?

Hierbij heeft de werkgroep gekeken naar de volgende groepen:

- Patiënten met een verminderde afweer.
- Personen werkzaam in de gezondheidszorg die in aanraking (kunnen) komen met bovengenoemde patiënten.
- Zwangeren.

Zijn er nog andere vormen van primaire en secundaire preventie?

- Vaccinatie.
- Postexpositieprofylaxe.

### 1.7 Samenstelling werkgroep

Het initiatief voor de formering van de multidisciplinaire werkgroep richtlijnontwikkeling is uitgegaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de subvereniging voor Klinische Virologie. Omdat de meeste adviezen worden gegeven aan kinderartsen, lag het voor de hand de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde bij de werkgroep te betrekken. Voorts zijn ook vertegenwoordigers gevraagd van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, de Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen, het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst en de Vereniging van Bedrijfsartsen in de Gezondheidszorg.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zo veel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

### 1.8 Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende ruim twee jaar (14 vergaderingen van 17 juni 1999 tot 30 januari 2002) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Per vraag werden subgroepen geformeerd; de resultaten werden plenair besproken. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Kwalitatief goede studies hebben een kleine kans op vertekening van de resultaten en zijn dus (maximaal) objectief en relevant.

Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, op basis van de beoordeelde literatuur. Tijdens vergaderingen lichtten zij deze teksten toe. Ook hebben alle werkgroepleden meegedacht en gediscussieerd over de andere paragrafen. De uiteindelijke teksten vormen een conceptrichtlijn die ter verkrijging van draagvlak op 12 juni 2002 op een open landelijke bijeenkomst werd voorgesteld. Op basis van de conceptrichtlijn en de discussie op 12 juni is de definitieve richtlijn vastgesteld in oktober 2002.

### 1.9 Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht in de periode september 1999 – december 2002 in ‘MEDLINE’, ‘Cochrane’, en ‘Sumsearch’-databases. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen werden vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

Tabel 1.1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goedgedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onder-

	zochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de ‘gouden standaard’ moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

#### Niveau van de conclusies:

1	Een systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.
2	Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
3	Een onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beschrijving van de artikelen vindt u in de verschillende teksten per paragraaf terug onder het kopje ‘wetenschappelijke onderbouwing’. De wetenschappelijke onderbouwing 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.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje ‘overige overwegingen’. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### 1.10 Kosteneffectiviteit

Vanuit de ziekenhuisdirecties wordt frequente gebruikmaking van VZIG altijd met zorg gevolgd door de hoge prijs van dit product. Hetzelfde geldt voor het doen uitvoeren van spoedbepalingen (bijvoorbeeld IgG-anti-VZV) buiten de normale werktijden.

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Het gaat daarbij om aanscherping van de indicatiestelling voor diagnostische en therapeutische interventies. De beoogde effecten van het medisch handelen blijven echter het belangrijkste criterium voor kwaliteit.

De werkgroep vond een kosten-batenanalyse niet geïndiceerd; het feit dat het VZV-vaccin voorlopig naar alle waarschijnlijkheid niet zal worden geregistreerd was van grote invloed op deze beslissing.

### 1.11 Implementatie en indicatorontwikkeling

De richtlijn wordt verspreid onder alle artsen in Nederland, alle ziekenhuizen, alle verloskundigen en GGD's. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

### 1.12 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, op 'evidence' gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners kunnen voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gericht zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de individuele patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk.

Een richtlijn kan worden gezien als een papieren weerslag van een 'best practice'. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, is het zinvol dit gedocumenteerd en beargumenteerd te doen.

### 1.13 Herziening

Uiterlijk in 2008 bepaalt de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding tot een herzieningstraject geven.

### Noot bij de algemene inleiding

Delen van deze inleiding zijn 'standaard' en opgesteld aan de hand van het 'Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation' (AGREE)-instrument. Dit instrument is in een Europees verband opgesteld om de kwaliteit van medisch-specialistische richtlijnen te kunnen beoordelen. Door de aspecten van AGREE te verwerken in de inleiding van de richtlijn, wordt duidelijk aan welke kwaliteitseisen is voldaan.

## Hoofdstuk 2

# Inleiding: varicella

### 2.1 Varicella-zoster-virus

Varicella (waterpokken) wordt veroorzaakt door het VZV. Het is één van de meest besmettelijke virussen met een hoge besmettingsgraad<sup>1</sup> (80-90%). Hoewel het ziektebeeld waterpokken reeds zeer lang bekend is, is het pas in de 19e eeuw duidelijk gedifferentieerd van de veel meer pathogene doch minder besmettelijke pokken (variola). De besmettelijkheid van het blaarvocht werd in 1875 aangetoond, terwijl reeds 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.<sup>2</sup>

### 2.2 Het virus en de pathogenese

VZV is een dubbelstrengs DNA-virus met een lipide envelop. Het behoort tot de familie der herpesviridae. Deze groep van virussen verlaat na een infectie het lichaam niet meer en blijft latent aanwezig in de zenuwcellen van de sensibele ganglia.

De besmetting met VZV verloopt aërogeen of door direct (slijmvlies-)contact. De incubatieperiode varieert van 13 tot 18 dagen<sup>3</sup> (uitersten 10 tot 21 dagen). Vanaf 48 uur voor het ontstaan van de huidafwijkingen is de patiënt besmettelijk. Porte d'entree is het respiratoire epitheel van de nasofarynx. Hier vindt de eerste replicatie plaats. Na 48 tot 72 uur vindt een viremie plaats en wordt het virus getransporteerd naar de andere lymfklierstations en de lever en de milt, waar verdere replicatie volgt. Na 9 tot 12 dagen volgt een tweede viremie, waarbij het virus het eindorgaan bereikt. 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 crustae zijn niet besmettelijk.<sup>4</sup>

Na de infectie trekt het virus zich via de sensibele zenuwbanen terug in de sensibele ganglia. Bij een verminderde cellulaire immuniteit kan het virus worden gereactiveerd, waarbij het zich in één of meer dermatomen manifesteert als herpes zoster (gordelroos). Gordelroos komt vaak voor bij ouderen en patiënten met immuunsuppressie. Bij kinderen die waterpokken in het eerste jaar hebben doorgemaakt wordt gordelroos soms ook reeds op jonge leeftijd gezien. Dit heeft dan niets met een immuundeficiëntie te maken en moet als fysiologisch worden beschouwd.

### 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,<sup>1</sup> zulks in tegenstelling met de (sub)tropen waar, op deze leeftijd, de seroprevalentie niet meer is dan 50%.<sup>3,6</sup> Jaarlijks maken in de Verenigde Staten 3,8 miljoen kinderen waterpokken door. In Nederland is op basis van de NIVEL-peilstations registratie een jaarlijkse incidentie geschat op 17 personen met varicella per 10.000 inwoners. Het door het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) jaarlijks uitgegeven aantal flacons varicella zoster-immunoglobuline kan een indruk geven van de incidentie van VZV-infectie in Nederland (zie tabel 2.1).

Waterpokken worden 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 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.<sup>7</sup> Dit betekent dat waterpokken in enkele gevallen subklinisch kan verlopen maar ook dat een vroeg doorgemaakte waterpokken niet altijd kan worden herinnerd.<sup>8,9</sup> Een exacte verklaring kan daarvoor niet worden gegeven.

Tabel 2.1 Het aantal door het CLB uitgegeven flacons VZ-immunoglobuline

1995	173
1996	163
1997	182
1998	247
1999	145
2000	213
2001	277

### 2.4 Symptomen van VZV-infectie

Bij de meeste kinderen verloopt waterpokken mild: er is meestal een geringe temperatuursverhoging (tot 38,5° C) en wat klachten van hangerigheid. De jeuk kan zo heftig zijn dat deze medicamenteus moet worden bestreden. Complicaties zijn superinfectie, meestal met residente huidflora als *Streptococcus pyogenes* of *Staphylococcus aureus*. Hierbij zijn de patiënten meestal flink ziek met hoge koorts. Een andere complicatie die soms wordt gezien is een cerebellitis.<sup>10</sup> Deze begint meestal als de patiënt over het hoogtepunt van de ziekte is en uit zich door koorts met evenwichtsstoornissen, dronkemansgang en dysartrie. De oorzaak hiervan is waarschijnlijk een immuungemedieerde ontsteking van de kleine hersenen en heeft een goede prognose. 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 vaak restverschijnselen blijven bestaan.<sup>11</sup>

Een ernstig verloop van waterpokken kan worden gezien bij de volgende groepen patiënten:

- 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 één week.
- Personen ouder dan 12 jaar.<sup>12</sup>

Bij de T-cel-deficiënties wordt continu een hoge koorts gezien, waarbij steeds weer nieuwe laesies ontstaan die geen neiging tot genezing vertonen.<sup>13,14</sup> 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%. Complicaties hierbij zijn pneumonie, meningo-encefalitis, gastro-enteritis en hepatitis.

Bij neonaten wordt een dergelijk ernstig ziektebeeld gezien, als de moeder binnen 120 uur (vijf dagen) vóór of 48 uur na de bevalling waterpokken krijgt. In een retrospectieve studie in Chicago vond Meyers bij het begin van de huidverschijnselen van dag vijf tot dag tien een mortaliteit van 20%.<sup>13</sup> Een eerder begin verliep zonder sterfte, hetgeen waarschijnlijk betekent dat het begin van de infectie op een eerder tijdstip had plaatsgevonden en dat het kind dus ook nog antistoffen van de moeder had meegekregen. Bij kinderen jonger dan één jaar wordt in de Verenigde Staten een mortaliteit gevonden die vier maal verhoogd is ten opzichte van kinderen tot 14 jaar.

Bij volwassenen in de Verenigde Staten is de mortaliteit echter 25 maal verhoogd;<sup>16</sup> dit is met name te wijten aan de varicellapneumonie die, eenmaal aanwezig, moeilijk te behandelen is.<sup>17</sup>

### 2.5 Therapie

Het antivirale middel acycloguanosine (aciclovir) is een adequaat therapeutisch middel voor infecties met VZV.<sup>18</sup> Het heeft een grote therapeutische breedte en kan zowel intraveneus als oraal gegeven worden. Bij orale toediening wordt de esterverbinding (valaciclovir) geprefereerd omdat die beter geresorbeerd wordt. Ook het verwante middel famciclovir kan (oraal) worden gegeven.

Op de kindereleeftijd hoeft waterpokken geen therapie; na vier tot vijf dagen drogen de laesies in, waarna het kind niet meer besmettelijk is voor zijn omgeving. In de Verenigde Staten wordt ongecompliceerde waterpokken wel behandeld, doch hier spelen economische factoren een belangrijke rol (ouders moeten naar hun werk!).<sup>19</sup> Antivirale therapie kan geïndiceerd zijn bij 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, want aciclovir remt het virus wel zeer effectief, maar herstelt de aan de longen aangerichte schade niet.

Of centraal zenuwstelsel (CZS)-complicaties voor behandeling in aanmerking komen is nog steeds een open vraag. De encefalitis is meestal geen direct door het virus veroorzaakt effect, maar immuungemedieerd. Mede door de lage toxiciteit wordt meestal wel met (intraveneuze) behandeling begonnen.

Ook herpes zoster kan worden behandeld met (val)aciclovir of famciclovir oraal.<sup>20-22</sup> Het is geïndiceerd bij:

- patiënten met een verminderde weerstand;
- locatie in het trigeminusgebied;

- ernstige pijn;
- prodromale pijn >1 week voor het ontstaan van de huidafwijkingen;
- herpes zoster oticus;
- personen ouder dan 50 tot 60 jaar.<sup>21-23</sup> Bij complicaties als herpes-zoster-pneumonie wordt aciclovir intraveneus geprefereerd.<sup>20,22</sup>
- herpes zoster generalisata

## 2.6 Preventie

Varicella-zoster-immunoglobuline (VZIG)

VZIG wordt geproduceerd uit humaan plasma. Het VZIG bevat 100 tot 180 gram eiwit per liter. De eiwitfractie bestaat uit ten minste 90% immunoglobuline G (IgG), kleine hoeveelheden immunoglobuline A (IgA) en immunoglobuline M (IgM) en sporen van andere plasma-eiwitten verkregen uit humaan bloed met een hoge varicella-zoster-antistoftiter. Het plasma wordt door middel van plasmaferese verkregen van patiënten met herpes zoster, ca. drie tot zes weken na het begin van de ziekte of terwijl zij zich in de herstelfase van de ziekte bevinden. Afhankelijk van de varicella-zoster-antistoftiter (>13IE/ml per donatie) wordt een tweede donatie van de patiënt verkregen.

Iedere individuele donatie is getest en negatief bevonden voor het hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), antistoffen tegen HIV 1 en HIV 2 en antistoffen tegen HCV. Bovendien worden de voor de productie samengevoegde eenheden plasma getest op HCV RNA. Door de bereiding door middel van ethanol fractionering en pH 4-behandeling is het risico op overdracht van met bloedoverdraagbare virussen zoals HIV, HBV en HCV buitengewoon klein.

De varicella-zoster-antistoftiter van VZIG bedraagt ten minste 100IE/ml en is verkrijgbaar in ampullen van 2ml.

Voor varicella-zoster-immunoglobuline (RVG 16948) kent het CLB op dit moment de volgende indicaties in de IB1-tekst van het product:

- Neonaten van moeders die varicella ontwikkelen binnen een periode van vijf dagen voor en twee dagen na de bevalling.
- Personen die als immuundeficiënt moeten worden beschouwd en die geen varicella hebben gehad of bij wie geen antistoffen tegen varicella zoster kunnen worden aangetoond, en die contact hebben gehad met een patiënt met varicella. Dit betreft in het bijzonder patiënten met leukemie, ziekte van Hodgkin of een andere maligniteit, die een verminderde immuunrespons hebben ten gevolge van behandeling met cytostatica, corticosteroiden, radiotherapie, etc. Patiënten met een aangeboren of verworven immuundeficiëntie behoren ook tot deze categorie.
- Prematuren geboren voor de 28<sup>e</sup> week van de zwangerschap of met een geboortegewicht van 1.000 gram of lager, die in contact zijn geweest met een patiënt met varicella, onafhankelijk van het feit of de moeder wel of geen antistoffen tegen varicella heeft. Andere prematuren die in contact zijn geweest met een patiënt met varicella en waarbij bij de moeder geen klinische of immunologische aanwijzingen zijn dat zij varicella heeft gehad, voor de duur van het verblijf in het ziekenhuis.

- De volgende indicaties kunnen worden overwogen:
  - Zwangere vrouwen zonder varicella in de anamnese die contact hebben gehad met een patiënt met varicella.
  - Volwassenen en bejaarden in slechte gezondheidstoestand, zonder varicella in de anamnese, die contact hebben gehad met een patiënt met varicella.

De dosering van VZIG is als volgt:

- Voor personen met een lichaamsgewicht tot en met 20kg: 1 dosis (2ml).
- Voor personen met een lichaamsgewicht van meer dan 20kg: 2 doses (4ml).
- Voor neonaten 1/2 dosis (1ml).

Toediening dient zo spoedig mogelijk plaats te vinden aan neonaten van moeders die varicella ontwikkelen binnen een periode van vijf dagen voor en twee dagen na de bevalling. In de andere indicaties dient toediening plaats te vinden zo spoedig mogelijk en uiterlijk binnen 72 uur na het contact met een varicellapatiënt.

De werking van VZIG in de preventie van varicella zoster berust op passieve immunisatie. De antistoffen in het product neutraliseren het VZV waardoor het virus zich niet meer kan binden aan de 'target'-cel, waarna verdere eliminatie plaatsvindt. Een VZV-infectie kan hierdoor worden voorkomen en een bestaande infectie kan worden afgezwakt. De werkingsduur is ongeveer twee weken, mogelijk langer.

Herpes zoster komt slechts voor bij personen die varicella hebben gehad en wordt niet voorkomen door toediening van VZIG. Het verloop van herpes zoster wordt ook niet beïnvloed door VZIG.

Bij studies in 1969 kon worden aangetoond dat gezonde kinderen geen klinische verschijnselen van waterpokken kregen, indien VZIG binnen 72 uur na expositie werd toegediend aan zwangeren.<sup>24</sup> Bij toediening aan kinderen met een verminderde weerstand werd tot 96 uur postexpositie een verminderde 'attack rate' waargenomen.

Behandeling – ook van ernstige waterpokken – met VZIG is echter nooit zinvol gebleken.

De momenteel aan te bevelen indicaties zullen later in deze richtlijn (*hoofdstuk 5*) worden besproken.

## 2.7 Antivirale therapie

Profylactisch gebruik van aciclovir kan de klinische verschijnselen voorkomen, maar vermindert de infectie bij geëxposeerden niet. Ook dit zal in *hoofdstuk 6* worden besproken.

## 2.8 Vaccinatie

In het begin van de jaren zeventig wordt een verzwakt levend vaccin gebruikt dat in Japan is ontwikkeld, de zogenaamde 'OKA strain'. Het is afkomstig uit waterpokkblaasjes van een gezond kind en door verschillende passages in respectievelijk humane embryonale longcellen, embryonale caviacellen en humane diploïde fibroblasten is de pathogeniciteit sterk verminderd.<sup>25</sup>

Vervolgens is het uiteindelijk commercieel verkrijgbare vaccin nog eens 31 keer gepasseerd op humane diploïde fibroblasten. Na verschillende veldonderzoekingen is het vanaf 1984 in Japan geregistreerd voor 'high-risk'-kinderen in onderzoeksverband. Vanaf 1989 is het in Japan geregistreerd voor gezonde kinderen.

In de Verenigde Staten zijn vanaf 1981 verschillende klinische onderzoeken verricht naar het vaccin. De resultaten hiervan hebben ertoe geleid dat het vaccin in 1995 is geregistreerd voor gezonde personen ouder dan 12 maanden.<sup>4,26</sup> Eerder onderzoek had het volgende aangetoond:

1. De effectiviteit van het (eerste generatie) vaccin bij kinderen in de leeftijd van één tot 14 jaar was 100% in het eerste en 96% in het tweede jaar. Na zeven jaar was de berekende effectiviteit nog 95%. In dit onderzoek was de vaccin-titer wel hoger dan die in het huidige vaccin.<sup>27</sup>
2. Het huidige vaccin bevat 2.900-9.000 'Plaque-forming units' (PFU) en geeft 70 tot 90% bescherming tegen varicella en 95% bescherming tegen ernstige varicella voor een periode van zeker zeven tot tien jaar.
3. Transmissie van het (in principe non-pathogene) vaccinvirus is laag: in een dubbelblind onderzoek bedroeg deze <1% in een groep gezonde kinderen; in een groep gezinsleden van immuungecompromitteerde kinderen werd géén transmissie waargenomen. Een groter risico voor transmissie werd gezien bij gezinsleden van gevaccineerde kinderen met leukemie en blaasjes na vaccinatie: deze patiënten zullen ongetwijfeld het virus langer en in grotere hoeveelheden uitscheiden. De ziekteverschijnselen bij gezonde gezinsleden waren hierbij overigens minimaal.
4. De bijwerkingen van vaccinatie met het 'tweede generatie'-vaccin zijn relatief gering: koorts bij respectievelijk 15% (<12 jaar) en 10% (>12 jaar). Blaasjes worden bij 3% van de deelnemers gezien. Het aantal blaasjes was gemiddeld ongeveer vier en ontwikkelde zich acht tot 19 dagen post vaccinatie. Ernstige bijwerkingen na meer dan 2,3 miljoen doses die zijn gemeld waren encefalitis (n=4), erythema exsudativum multiforme (EEM) (n=7) en anafylaxie (n=10).<sup>27</sup>
5. De incidentie van herpes zoster na vaccinatie bij gezonde kinderen is 18 per 100.000; dit is minder dan de natuurlijke ontwikkeling na waterpokken waar de incidentie 77 per 100.000 is. Analyse van sommige zoster-isolaten heeft ook aangetoond dat niet alle post-vaccinatiegevallen door de vaccinstam waren veroorzaakt.
6. Onderzoek bij toediening van het VZV-vaccin als postexpositieprofylaxe heeft een bescherming van 90% aangetoond, indien het vaccin binnen 72 uur na de expositie wordt toegediend.<sup>27</sup>

Deze overwegingen hebben ertoe geleid dat VZV-vaccinatie in de Verenigde Staten en Japan in het vaccinatieschema is opgenomen. In de Verenigde Staten werd in 1998 43% van de kinderen tussen de één en drie jaar gevaccineerd.<sup>12</sup> In Europa wordt een vaccinatieprogramma van een dergelijke omvang nog nergens uitgevoerd. Bij de contra-indicaties worden nog steeds immuundeficiënties genoemd, ondanks het feit dat vaccingerelateerde problematiek nog nooit tot ernstige of dodelijke complicaties heeft geleid. De Amerikaanse deskundigen bevelen slechts aan: 'kinderen met leukemie te vaccineren binnen een goedgekeurd onder-

zoeksprotocol'.<sup>27</sup> Tot nu toe hebben dergelijke onderzoeken nog nergens geleid tot een definitief beleid ten opzichte van patiënten met immuundeficiënties.

Ook volwassenen die nog seronegatief zijn voor VZV worden genoemd als indicatie voor vaccinatie. In het bijzonder geldt dit voor medewerkers in de gezondheidszorg die door het oplopen van een infectie niet alleen zelf ernstig ziek kunnen worden, maar ook een infectiebron kunnen vormen voor de patiënten die aan hen zijn toevertrouwd.

De situatie in Nederland is momenteel niet gunstig voor het VZV-vaccin. De producent heeft besloten het vaccin niet in Nederland voor te dragen ter registratie. Binnen de EU is het VZV-vaccin inmiddels geregistreerd in acht landen: België, Denemarken, Duitsland, Finland, Italië, Oostenrijk, Spanje en Zweden.

Door het voorlopig uitblijven van registratie van een VZV-vaccin in Nederland – overigens wordt vaccinatie tegen VZV wel in het concept-Rijksvaccinatieprogramma voor 2010 genoemd – kan de werkgroep een aantal vragen die zij zich in het begin heeft gesteld niet beantwoorden. De werkgroep betreurt het feit dat bijvoorbeeld gezonde medewerkers in de gezondheidszorg momenteel niet regulier kunnen worden gevaccineerd als zij een relatief hoog risico lopen op het besmet raken met VZV. Dit geldt vooral voor medewerkers van allochtone afkomst waar de seropositiviteit voor VZV duidelijk minder is dan bij autochtonen. Vaccinatie op artsenverklaring is echter wel mogelijk, maar zal om die reden altijd veel minder navolging hebben en kan evenmin worden opgelegd. De werkgroep spreekt in dit opzicht de hoop uit dat bij aanpassing van de richtlijn een vaccin zal zijn geregistreerd (zie *hoofdstuk 7*).

## Literatuur

1. Weller TH. Varicella-herpes zoster virus. In: Evans AS, Kaslow RA, (eds). *Viral Infections of Humans. Epidemiology and control* 4th ed. New York: Plenum; 1997. p. 865-92.
2. Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: serologic studies with the viruses as propagated *in vitro*. *J Exp Med* 1958;228:336-7.
3. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;276:369-76.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella Vaccine Uptake. *Pediatrics* 2000;105:136-41.
5. Sinha DP. Chickenpox - a disease predominantly affecting adults in West Bengal, India. *Int J Epidemiol* 1976;5:367-74.
6. Longfield JN, Winn RE, Gibson RL, Juchau SV, Hoffman PV. Varicella outbreaks in army recruits from Puerto Rico. Varicella susceptibility in a population from the tropics.
7. Kelly PW, Petrucelli BP, Stehr-Green P, Ericson RL, Mason CJ. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections: a national serosurvey of US Army recruits. *JAMA* 1991;266:2724-9.
8. Eckstein R, Jehn U, Loy A. Endemic chickenpox on a cancer ward. *J Infect Dis* 1984;149:829-30.
9. Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983;148:200-5.
10. Connolly AM, Dodson WE, Prensly AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 1994;35:673-9.

11. Griffith JF, Salam JV, Adams RD. The nervous system diseases associated with varicella. *Acta Neurol Scand* 1970;46:279-300.
12. CDC. Surveillance for Vaccination Coverage Among Children and Adults. United States: Morbidity and Mortality Weekly Report 2000;Vol. 49:SS-9.
13. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: 77 cases. *Pediatrics* 1975;56:388-97.
14. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80:465-72.
15. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215-7.
16. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United states, 1970-1974. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
17. Varicella-related deaths among adults. United States Morbidity and Mortality Weekly Report 1997;46:409-12.
18. Selby PJ, Powles RL, Janeson B, Kay HE, Watson JG, Thornton R, et al. Parenteral aciclovir therapy for herpesvirus infections in man. *Lancet* 1979;2:1267-70.
19. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM Jr, Feldman S, et al. A controlled trial of aciclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539-44.
20. Geerlings SE, Hoepelman IM. Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31(5):53-8.
21. Working Group of the British Society for the Study of Infection. Guidelines for the management of shingles. *J Infect* 1995;30:193-200.
22. Peyramond D, Chidiac C, Lucht F, Perronne C, Saimot AG, Soussy JC, et al. Management of infections due to the varicella-zoster virus: 11th consensus conference on anti-infectious therapy of the French-Speaking Society of Infectious Diseases (SPIIF). *Eur J Dermatol* 1998;8:397-402.
23. Straus SS. Management of varicella zoster and postherpetic neuralgia, p. 926-28. In: Cohen JI, moderator. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Int Med* 1999;130:922-32.
24. CDC. Varicella zoster immune globulin for prevention of chickenpox. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1984;33:84-90,95-100.
25. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
26. CDC Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996;45(RR11):1-25.
27. CDC. Prevention of varicella updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999;48(RR06):1-5.

## Hoofdstuk 3

# Bepaling van de immunestatus voor varicella en standaardisatie van bepalingen

### 3.1 Indicaties en standaardisatie

#### Inleiding

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

- Bij welke patiënten en gezonde personen moet worden getest op de aanwezigheid van varicella zoster virus specifieke antistoffen en welke grenswaarden voor antistoftiters of eenheden moeten hierbij worden gehanteerd?
- Is standaardisatie van de bepalingen en de interpretaties wenselijk en mogelijk?

Voor het zoeken naar de wetenschappelijke literatuur ter beantwoording van deze vragen is gezocht in 'PubMed', 'SumSearch' en de 'Cochrane Library' op de trefwoorden:

- 'varicella zoster' AND 'antibody' AND 'protection';
- 'varicella zoster' AND 'immunity' AND 'protection'.

#### 3.1.1 Wetenschappelijke onderbouwing aanwezigheid antistoffen

Voor de gematigde klimaatzones worden in de literatuur voor volwassenen die waterpokken hebben doorgemaakt percentages van 95% opgegeven.<sup>1</sup> In tropische gebieden worden veel lagere percentages vermeld.<sup>1</sup> In Nederland waren in een populatie van 802 personen in de leeftijd van nul tot 65 jaar bij 99% van de negenjarigen VZV-specifieke antistoffen aantoonbaar.<sup>2</sup> Vandersmissen et al. vonden 98,5% seropositiviteit onder 4.923 werkers in de gezondheidszorg van Vlaanderen en Brussel.<sup>3</sup>

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.<sup>4,7</sup> Struewing et al. vonden in hun studie onder 1.533 Amerikaanse rekruten bij 421 van de 1.437 personen een met zekerheid positieve anamnese voor waterpokken. In deze groep was de voorspellende waarde voor de aanwezigheid van antistoffen tegen varicella-zoster-virus 97,1%.<sup>7</sup> Dit percentage was iets lager (96,6%) wanneer de groep werd uitgebreid met personen die mogelijk waterpokken hadden doorgemaakt (1.171 van de 1.437 personen). Bij 9% van 1.392 onderzochte mannen en 7,1% van de 141 onderzochte vrouwen in deze studie waren

geen antistoffen tegen varicella-zoster-virus aantoonbaar. De Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en de American Academy of Pediatrics (AAP) gaan in hun richtlijnen voor de preventie van varicella ook uit van een hoge mate van betrouwbaarheid ten aanzien van een positieve anamnese voor waterpokken c.q. herpes zoster.<sup>8,9</sup> Wallace et al. zijn iets voorzichtiger ten aanzien van de betrouwbaarheid van de anamnese voor waterpokken. In hun studie onder 184 Amerikaanse marinemedewerkers met waterpokken hadden 20 patiënten een positieve anamnese. In 19/20 beschikbare serummonsters voorafgaand aan de waterpokken konden met verschillende technieken geen VZV-specifieke antistoffen worden aangetoond.<sup>10</sup> Een negatieve anamnese of twijfel over een doorgemaakte waterpokken is volgens de ACIP en AAP reden om in voorkomende gevallen te testen op de aanwezigheid van VZV-specifieke antistoffen. De Academy of Pediatrics acht screening van kinderen met een negatieve anamnese voor waterpokken vanaf 13 jaar voorafgaand aan vaccinatie kosteneffectief.<sup>11</sup>

### 3.1.2 Immuuungecompromitteerde personen

Immuuungecompromitteerde patiënten met een varicella-zoster-virus-infectie hebben een groter risico op disseminatie en het ontstaan van complicaties dan immuuncompetente personen.

In een retrospectieve studie bij 90 patiëntjes met een orthoptische levertransplantatie,<sup>12</sup> waren er 51 seronegatief voor VZV vóór de transplantatie. Posttransplantatie kwamen 24 patiëntjes in contact met varicella, waarbij in 18 gevallen VZIG werd toegediend. Bij acht van deze kinderen werd klinisch varicella gezien, terwijl dit bij de zes kinderen zonder VZIG-profylaxe ook het geval was. Van de 14 klinische gevallen van varicella werden er 13 opgenomen en behandeld met aciclovir. Twee van deze kinderen overleden aan de complicaties (een met, een zonder VZIG). Waterpokken bij volwassenen met een niertransplantatie heeft een veel ernstiger beloop dan op de kinderleeftijd met een grote mortaliteit.<sup>13</sup> Niet zelden wordt het beeld gecompliceerd door diffuse intravasale stolling. Snelle antivirale behandeling met aciclovir is vaak levensreddend.

Alvorens een patiënt een immuunsuppressieve behandeling ondergaat dient zijn serostatus ten opzichte van VZV te worden bepaald.<sup>13,14</sup>

### 3.1.3 Medewerkers in de gezondheidszorg

Medewerkers op afdelingen waar waterpokken kan voorkomen of grote problemen kunnen veroorzaken, lopen een potentieel risico indien zij geen infectie met VZV hebben doorgemaakt<sup>15</sup>, waarbij zij ook in de keten van overdracht terecht kunnen komen. Het is dan ook zeer gewenst potentiële medewerkers op deze afdelingen (kinderafdelingen, neonatologie, pediatrie oncologie) bij hun aanstelling te vragen naar doorgemaakte waterpokken en bij negatieve of onbekende anamnese te testen op antistoffen.<sup>16-18</sup> In de toekomst is vaccinatie de beste mogelijkheid om het probleem van vatbaarheid in deze groep op te lossen.

## Conclusie

### Niveau B

Het is aannemelijk dat een positieve anamnese voor waterpokken en/of herpes zoster voldoende betrouwbaar is en de bepaling van de serostatus dan in het algemeen niet is geïndiceerd.

Het is aannemelijk dat bij patiënten die een immuunsuppressieve therapie ondergaan bepaling van de serostatus voor VZV wel zinvol is.

## Overige overwegingen

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

## Aanbeveling

De werkgroep adviseert voordat VZIG-toediening of varicella-zoster-vaccinatie wordt overwogen, bij patiënten met een negatieve of twijfelachtige anamnese voor waterpokken en/of herpes zoster de serostatus te bepalen.

Bij alle oncologische patiënten die in aanmerking komen voor chemotherapie dient serologisch onderzoek naar antistoffen tegen VZV plaats te vinden. Dit wordt ook ten zeerste aanbevolen bij elke pretransplantatiescreening.

De werkgroep beveelt aan 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 ten aanzien van varicella bij hun aanstelling te screenen op antistoffen.

## 3.2 Standaardisatie van de bepalingen voor de immunustatus

### Inleiding

In de literatuur zijn enkele gevallen bekend waarbij ondanks de aanwezigheid van VZV-specifieke antistoffen toch waterpokken is opgetreden.<sup>19,20</sup> Naar aanleiding van deze gegevens is gezocht naar literatuur die een bepaald niveau van aanwezige VZV-specifieke antistoffen vermeldt dat correleert met protectie. De zoekacties zoals eerder beschreven hebben geen bruikbare informatie opgeleverd ten aanzien van grenswaarden voor een bepaalde serologische test die correleren met de mate van bescherming. Echter, uit de gegevens van een commercieel verkrijgbare varicella-zoster-EIA wordt verwezen naar gegevens van het Robert Koch Instituut dat een advies over VZV-antistof grenswaarden geeft.<sup>21</sup>

## Wetenschappelijke onderbouwing

Voor het bepalen van VZV-specifieke antistoffen geldt de 'fluorescent antibody to membrane antigen' (FAMA)-test als 'gouden standaard'.<sup>22,23</sup> Deze test is echter erg bewerkelijk en daarom in een diagnostisch laboratorium niet goed toepasbaar. De complementbindingstest (CBR), de indirecte immuunfluorescentietest (IFT) en enzym immuno-assay (EIA) zijn hiervoor meer geschikt. De CBR is echter een weinig gevoelige test.<sup>24</sup> Het literatuuronderzoek leverde één studie op waarin de FAMA, de IFT en een commerciële EIA onderling werden vergeleken.<sup>23</sup> De IFT kwam in 100% van de gevallen overeen met de FAMA-test (72 serummonsters FAMA-positief en 29 FAMA-negatief). De EIA kwam in 96% van de gevallen overeen met de FAMA-test. In de studies waarbij om enigerlei redenen op VZV-antistoffen is gescreend, wordt alleen onderscheid gemaakt tussen positieve en negatieve testresultaten. De Duitse Ständige Impfkommision (STIKO) van het Robert Koch Instituut geeft >100IU/L als waarde op gemeten in een EIA en geijkt aan het huidige WHO-referentieserum als grens voor de aanwezigheid van beschermende antistoffen.<sup>21</sup>

Tischer et al. hebben in Duitsland onderzoek gedaan naar de seroprevalentie van VZV-specifieke antistoffen in diverse leeftijdsgroepen.<sup>25</sup> De grenswaarde >100IU/L voor de in de studie gebruikte EIA kwam in 98,7% van de gevallen overeen met een positief resultaat in de FAMA-test (titer  $\geq 2$ ).

## Conclusie

### Niveau B

Er zijn in de literatuur geen gegevens voorhanden over te hanteren grenswaarden die correleren met een absolute bescherming tegen een primaire VZV-infectie. Wel wordt een positief resultaat in de FAMA-test als bewijs beschouwd voor de aanwezigheid van VZV-specifieke antistoffen. De IFT- en EIA-technieken voor de bepaling van antistoffen tegen varicella zoster zijn op zich sensitief en specifiek. Door het ontbreken van standaardisatie kunnen echter verschillen in sensitiviteit en specificiteit van individuele testen optreden.

## Overige overwegingen

Er zijn slechts enkele case reports gevonden die melding maken van waterpokken bij aanwezigheid van VZV-antistoffen, hetgeen erop duidt dat dit waarschijnlijk zelden plaatsvindt. Bovendien kan uit de literatuur niet worden opgemaakt of in die gevallen sprake is van een reïnfectie met een nieuwe virusstam, een atypisch beloop van een herpes zoster, dan wel specifieke reacties in de gebruikte serologische test. De commissie onderkent het bestaan van de mogelijkheid van waterpokken bij aanwezigheid van antistoffen tegen het varicella-zoster-virus. De zeldzaamheid hiervan en het feit dat de onderliggende (immunologische) mechanismen onduidelijk zijn, bemoeilijken het bepalen van grenswaarden voor volledig beschermende antistoftiters of eenheden. Met het WHO-standaard anti-varicella zoster-immuunglobuline\*, dat een bekende FAMA-titer heeft, kan de grenswaarde van de gebruikte test worden vastgesteld die overeenkomt met een FAMA-titer 2.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening, dat aanwezigheid van antistoffen tegen VZV vastgesteld met een test geijkt aan een WHO-standaard varicella-zoster-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-varicella-zoster-immuunglobuline. De grenswaarde van de toegepaste test dient overeen te komen met een FAMA-titer 2 van het WHO-standaard varicella-zoster-immuunglobuline.

\* Het WHO-standaard varicella-zoster-immuunglobuline is voor Nederland verkrijgbaar via het CLB.

## Literatuur

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus (Review). Clin Microbiol Rev 1996;9:361-81.
2. Weers-Pothof G, Boo ThM de, Willemsse MJ, Heessen FWA, Loon AM van. Prevalence of antibodies to human herpesviruses in a part of the Dutch population. In: Serological and virological studies on infections with Epstein-Barr virus. Proefschrift; Nijmegen: 1991.
3. Vandersmissen G, Moens G, Vranckx R, Schrijver A de, Jaques P. Occupational risk of infection by varicella zoster virus in Belgian health care workers. Occup Environ Med 2000;57:612-6.
4. Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. J Hosp Inf 1990;15:347-51.
5. McKinney WP, Horowitz MM, Bartioli RJ. Susceptibility of hospital-based health care personnel to varicella-zoster virus infections. Am J Infect Control 1989;17:26-30.
6. Gallagher J, Quaid B, Cryan B. Susceptibility to varicella zoster infection in health care workers. London: Occup Med 1996;46:289-92.
7. Struewing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps and varicella among young adults: a serosurvey of US navy and marine corps recruits. Am J Publ Health 1993;83:1717-20.
8. Centers for disease control and prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1996;45(11):1-36.
9. American Academy of Pediatrics. Red Book. Report of the committee on infectious diseases. 25th ed. 2000; Varicella-infections; p. 624-38.
10. Wallace MR, Chamberlin CJ, Zerboni L, Sawyer MH, Oldfield EC, Olsen PE, et al. Reliability of a history of previous varicella infection in adults. JAMA 1997;278:1520-2.
11. Varicella vaccine update (RE9941). American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. Pediatrics 2000;105:136-41.
12. McGregor RS, Zitelli BJ, Urbach AH, Malatack JJ, Gartner JC Jr. Varicella in pediatric orthotopic liver transplant recipients. Pediatrics 1989;83:256-61.
13. Deen JL, Blumberg DA. Infectious disease considerations in pediatric organ transplantation. Semin Pediatr Surg 1993;2:218-34.
14. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997 Jan;10(1):86-124.
15. Shebab ZM, Brunell PA. Susceptibility of hospital personnel to varicella-zoster virus. J Infect Dis 1984;150.
16. Burns SM, Mitchell-Heggs N, Carrington D. Occupational and infection control aspects of varicella. J Infect 1998;36 Suppl. 1:73-8.

17. Tennenberg AT, Brassard JE, Lieu J van, Drusin LM. Varicella vaccination for healthcare workers at a university hospital: an analysis of costs and benefits. *Infection Control Hosp Epidemiol* 1997;18:405-11.
18. Henderson DK. Nosocomial herpesvirus infections. In: *Principles and practice of infectious diseases* (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds)), 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 3066-78.
19. Schirm J, Manson WL, Schröder FP. Een gecompliceerde varicella-infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1966.
20. Martin KA, Junker AK, Thomas EE, Allen M van, Friedman JM. Occurrence of chickenpox during pregnancy in women seropositive for varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1994;170:991-5.
21. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. 2001;8:58.
22. Williams V, Gershon A, Brunell P. Serologic response to varicella zoster membrane antigens measured by indirect fluorescence. *J Infect Dis* 1974;130:669-72.
23. Landry ML, Cohen SD, Mayo DR, Fong CKY, Andiman WA. Comparison of fluorescent-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* 1987;25:832-5.
24. Herman JA. Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. Ed ASM Press 1995;6th ed.: p. 110-22.
25. Tischer A, Färber I, Sauerbrei A, Gericke E, Wutzler P. Seroprävalenz gegen Varicella zoster Virus in Deutschland. 8 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für paediatrische Infectiologie. Dresden; 2000. Poster 52. Samengevat in *Epidemiologisches Bulletin*. Robert Koch Institut 2000;46:368-9.

## Hoofdstuk 4

# Voorkoming van transmissie in de gezondheidszorg

### Algemene inleiding

Betreffende de preventie van infecties in ziekenhuizen en instellingen bestaan in Nederland de richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Deze richtlijnen, samengesteld door een groep deskundigen, met advies van in de praktijk betrokkenen zijn ook voor de voorkoming van transmissie van varicella relevant. Bij de intramurale preventie van (varicella-)infecties speelt de hygiënist een adviserende rol, daar waar de zorg die voor de individuele patiënt overstijgt.

In richtlijn nummer 1 van de WIP worden algemene voorzorgsmaatregelen (ter voorkoming van infecties, geldend voor iedere patiënt in een instelling) beschreven.<sup>1</sup> Regels voor persoonlijke hygiëne, immunisatie en infecties van medewerkers, algemene hygiëne, handhygiëne en reiniging en desinfectie worden hier beschreven. Deze regels zijn in lijn met de CDC en het Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).<sup>2</sup> In deze richtlijn 'algemene voorzorgsmaatregelen' is opgenomen: "De immunestatus voor waterpokken van iedere werknemer is in het ziekenhuis of bij de bedrijfsgeneeskundige dienst bekend".

In de Isolatierichtlijnen<sup>3</sup> zijn maatregelen voor de isolatie van de besmettelijke patiënt beschreven. In de nieuwe terminologie wordt gesproken van contactisolatie waar eerder barrièreverpleging darm/urine of huid/wond werd gebruikt. Daarnaast is de term standaardisolatie nu vervangen door de term druppel/aërogene isolatie. De termen strikte en universele isolatie zijn gehandhaafd. Bij varicella is aërogene én contactisolatie relevant, dus is er sprake van 'strikte isolatie' tot zeven dagen na het begin van de huidafwijking.<sup>3</sup>

### Overige overwegingen

De werkgroep erkent de WIP-richtlijn maar ziet echter geen reden voor verpleging en (volwassen) bezoek om een mond-neusmasker te gebruiken. Deze personen zijn in principe immuun (anders mogen ze niet bij de patiënt komen).

**Tabel** Uit de WIP-richtlijn is hier ten behoeve van deze richtlijn de tabel overgenomen van de eisen bij 'strikte isolatie' (uit de tabel met alle vormen van isolatie)

Soort isolatie	Strikt (combinatie van contact- en aërogene isolatie)
Ruimte	Isolatiekamer (= Een kamer... met sluis met onderdruk; -vier tot zesvoudige luchtverversing en wastafel). Op de deur 'Strikte isolatie'. <sup>3</sup>
Persoonlijke beschermingsmiddelen	Filter-mondneusmasker, handschoenen, beschermende kleding.
Handhygiëne	Na contact: desinfectie en procedure voor het uitdoen van beschermende kleding handschoenen en masker.
Vervoer patiënt	Patiënt draagt een filter-mondneusmasker.
Instructie van bezoek	Meldingsplicht en filter-mondneusmasker, beschermende kleding, kinderen toegang in overleg.
Reiniging	Dagelijks kamerreiniging.
Desinfectie	Einddesinfectie.
Beëindiging van isolatie	Materiaal wordt op gebruikelijke wijze afgevoerd, of gereinigd en gedesinfecteerd.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de in de WIP-richtlijnen genoemde maatregelen bij een patiënt met varicella in overleg met de ziekenhuishygiënist dienen te worden uitgevoerd met uitzondering van de regel voor het mond-neusmasker.

De aanbevelingen die in dit hoofdstuk verder worden gedaan zijn bedoeld als ondersteuning en als aanvulling op de in de WIP-richtlijnen gegeven maatregelen.

## Literatuur

1. WIP. Algemene Voorzorgsmaatregelen. Richtlijn 1. Werkgroep Infectiepreventie; 1999. ISBN 90-73292-01-8.
2. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Inf Hosp Epidemiol* 1996;17:53-80.
3. WIP. Isolatie-richtlijnen Richtlijn 4b. Werkgroep Infectiepreventie; 2001. ISBN 90-73292-28-X.

### 4.1 Hoe verspreiden waterpokken zich in instellingen voor de gezondheidszorg?

#### Inleiding

Patiënten kunnen met waterpokken opgenomen worden of het virus tijdens hun verblijf in het ziekenhuis oplopen of, net als de medewerkers en bezoekers, het ziekenhuis bezoeken tijdens de incubatieperiode van de ziekte. Medewerkers vormen een belangrijke bron voor overdracht van VZV.<sup>1</sup> De incubatietijd bedraagt gemiddeld 13 tot 18 dagen met een spreiding van 10 tot 21 dagen. Men is besmettelijk vanaf twee dagen voor het verschijnen van de blaasjes tot aan drie tot vijf dagen na het begin van de uitbraak of tot de blaasjes ingedroogd zijn. De incubatietijd eindigt zodra er symptomen zijn, de besmettelijke periode eindigt zeven dagen na het begin van de huidafwijking.<sup>2</sup>

## Wetenschappelijke onderbouwing

Grose<sup>3</sup> suggereert dat de incubatietijd gerelateerd is aan de dosis van het inoculum. Bij een lage dosis vindt er langer lokale virusrepliatie plaats, alvorens er een viremie optreedt. Dit kan van belang zijn bij patiënten die behandeld worden met aciclovir, omdat binnen 48 uur na het begin van de therapie geen virusrepliatie meer plaatsvindt. Men dient hiermee rekening te houden bij de berekening van blootstellings- en incubatietijden. Aangenomen wordt dat het virus zich normaal gesproken verspreidt via de respiratoire route met vermenigvuldiging in de nasopharynx waar het virus aanwezig blijft. Na de vorming van blaasjes op de huid wordt het virus vandaaruit verspreid totdat korstvorming heeft plaatsgevonden (vier tot zeven dagen).

Bij immuungecompromitteerde patiënten is sprake van toegenomen virusrepliatie, verlengde virusverspreiding en een kortere incubatietijd.<sup>4</sup> Feldman rapporteert over het beloop bij twee kankerpatiënten met gedissemineerde varicella.<sup>5</sup> Uit het blaasjesvocht kon op dag 34 en 39 postexpositie virus gekweekt worden met de standaard kweekmethoden. Bij immuungecompromitteerden kan het aantal laesies groter zijn, met vaak een hemorragische basis, terwijl het herstel tot drie keer zo lang kan duren.<sup>6</sup> Transplacentair besmette neonaten hebben ook een kortere incubatietijd.

Met behulp van PCR kon virusverspreiding in ziekenhuizen via aërosolvorming aangetoond worden.<sup>7,8</sup> Sawyer en zijn collega's bestudeerden drie groepen patiënten:

- Gezonde militaire rekruten.
- Immuungecompromitteerde kinderen met varicella.
- Immuungecompromitteerde patiënten met hematologische maligniteiten en herpes zoster.<sup>9</sup>

Sawyer en zijn collega's toonden verspreiding via aërosolvorming tot een afstand van vijf meter van het bed van de patiënten aan. Verspreiding via de lucht vindt gemakkelijk plaats, zeker als er sprake is van verschil in luchtdruk.

Leclair et al.<sup>8</sup> rapporteerden dat verspreiding via lucht bevorderd zou kunnen worden door mechanische ventilatie van patiënten, waarbij door de geforceerde uitstoot van uitgedemde lucht, virusbevattende druppelkernen vrij kunnen komen.

Blaasjesvocht bevat een hoog aantal virusdeeltjes. Uit onderzoek blijkt het bijzonder moeilijk te zijn het VZV uit andere weefsels te isoleren. Er bestaat geen bewijs voor overdracht via textiel/beddengoed. Wondkorstjes zijn niet besmettelijk.<sup>10</sup>

## Conclusie

Niveau B	Het is aannemelijk dat medewerkers (personeel) een belangrijke bron vormen voor VZV-besmettingen in instellingen voor gezondheidszorg.
Niveau C	Het lijkt aannemelijk dat mensen met een lagere dosis inoculum een geringere verspreiding van virussen veroorzaken en mensen met een geringere immuunrespons een vergrote verspreiding.
Niveau C	Het is aannemelijk dat luchtdrukverschillen en bijvoorbeeld beademingsapparatuur kunnen bijdragen aan de verspreiding van virussen in instellingen.
Niveau C	Het is aangetoond dat bij een ongecompliceerde VZV-infectie het virus, behalve uit blaasjesvocht en luchtwegsecreten, niet uit ander weefsels of excrementen te isoleren is.

## Overige overwegingen

Virusverspreiding anders dan via de respiratoire of cutane route werd niet gerapporteerd. Alhoewel het beschreven is bij immuun gecompromitteerden, lijkt viremie een kort leven beschoren en is het virus gebonden aan monocytten.<sup>5</sup> In de praktijk is het virus, behoudens bij immunosuppressie, moeilijk uit bloed te isoleren.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat het van belang is om bij patiënten met een VZV-contact én een immuunstoornis rekening te houden met een kortere incubatietijd en een langere replicatie en verspreidingsfase.

De werkgroep is van mening dat patiënten met waterpokken in een isolatiekamer verpleegd moeten worden om nosocomiale verspreiding te voorkomen. De werkgroep is van mening dat óók bij patiënten met varicella die beademd worden isolatiekamer-verpleging noodzakelijk is.

De werkgroep is van mening dat andere niet in de WIP-richtlijn genoemde maatregelen om besmetting of verspreiding te voorkomen niet zinvol zijn.

### 4.2 Wanneer is er sprake van een reële blootstelling en risico voor VZV-infectie?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Binnenshuis zijn de ‘attack rates’ hoog: 80 tot 90%.<sup>6</sup> Voor seronegatieve vrouwen geldt bij secundair contact een ‘attack rate’ van 89%. Voor scholen en instellingen geldt een lagere ‘attack rate’, zodat verschillende infectierondes nodig zijn om hetzelfde niveau te bereiken. Aangezien 5% van de volwassenen niet beschermd is, kan blootstelling in een ziekenhuis echter een behoorlijke impact hebben, met name onder de jongere personeelsleden.

Een reële blootstelling werd arbitrair door the AAP omschreven in onderstaande situaties:

- Gezinscontact, dat wil zeggen deel uit maken van hetzelfde huishouden als de index waterpokken- of gordelroospatiënt.
- ‘Face-to-face’-contact met een waterpokkenpatiënt gedurende ten minste vijf minuten
- Gedurende meer dan één uur in dezelfde ruimte verblijven als een patiënt met waterpokken.

Alle niet-immune medewerkers en patiënten behorend tot de groep die een relatief hoog risico op een VZV-infectie heeft. De groep van patiënten die risico loopt omvat:

- patiënten met een maligniteit;
- personen na nier-, beenmerg-, hart- of levertransplantatie;<sup>11</sup>
- kinderen met leukemie of aangeboren dan wel verkregen verstoring van de cellulaire immuniteit;<sup>12</sup>

- patiënten met brandwonden;
- patiënten die met immunosuppressiva behandeld worden;<sup>13</sup>
- patiënten met systemische corticosteroidenbehandeling;
- HIV/AIDS-patiënten;
- seronegatieve zwangeren;<sup>14</sup>
- pasgeborenen van seronegatieve moeders;<sup>15</sup>
- patiënten met sterke ondervoeding.

Niveau C	Het is aannemelijk dat nauw contact met een patiënt met een VZV-infectie van belang is voor overdracht van het VZV.
----------	---

## Aanbevelingen

De werkgroep acht het streven naar zo kort mogelijke expositie van zorgverleners bij patiënten met VZV-infectie zinvol.

De werkgroep adviseert zorgverleners kennis te nemen van het bestaan van patiëntgroepen met een hoog risico op het krijgen van VZV-infectie.

### 4.3 Bestaan er groepen werkers of werkomstandigheden in de gezondheidszorg met een verhoogd risico op overdracht van VZV?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Gezondheidszorgmedewerkers lopen een verhoogd risico als ze behoren tot een van bovengenoemde categorieën. Er bestaat geen grond voor de zienswijze dat bepaalde groepen medewerkers vatbaarder zouden zijn bij normale blootstelling.

Blaasjesvocht en luchtwegsecreten van patiënten met een VZV-pneumonie zijn besmettelijk. Het toepassen van ‘standards of good laboratory practice’, moet voorkomen dat laboratoriummedewerkers een verhoogd risico lopen.<sup>16</sup> Het is wel wenselijk dat laboratoriummedewerkers de overige medewerkers instrueren over hoe om te gaan met het transport van besmettelijk materiaal, zoals blaasjesvocht.

Medewerkers van het mortuarium en de pathologische anatomie lopen bij het werken met personen die overleden zijn als gevolg van gedissemineerde herpes zoster of VZV-pneumonie, grote kans op blootstelling aan hoge virusconcentraties.<sup>17</sup>

#### Conclusie

Niveau D	Het is aannemelijk dat de op dit moment in Nederland gebruikelijke maatregelen voor het voorkomen van blootstelling en besmetting in laboratoria en afdelingen voldoende zijn.
----------	--

## Overige overwegingen

Bij een juiste toepassing van de laboratoriumprotocollen is een verhoogd risico voor de daar werkzame medewerkers onwaarschijnlijk. Infectieziektenprotocollen moeten beschikbaar zijn en betrokken medewerkers moeten in de gelegenheid gesteld worden hun serostatus te laten bepalen.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat zorgverleners en andere werkers in de gezondheidszorginstelling voldoende op de hoogte gebracht moeten worden van de kansen op een VZV-besmetting en dat de mogelijkheden en voorschriften om zo'n besmetting te voorkomen voldoende dienen te worden aangeboden door de daarvoor verantwoordelijke personen en instanties.

## 4.4 Hoe te handelen bij een patiënt met varicella?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen wetenschappelijk onderbouwde instructies voor het handelen van zorgverleners bij patiënten met een VZV-besmetting of -infectie. De hieronder geformuleerde maatregelen berusten op gepubliceerde expertopinions (CDC, HICPAC) en de WIP-richtlijnen.

### Aanbeveling

Alle klinisch suspecte patiënten moeten onder strikte isolatie voorzorgsmaatregelen (zie WIP-richtlijn) verzorgd worden in een isolatiekamer totdat de besmettelijke periode voorbij is (zeven dagen na het begin van de huidafwijking).

Deze strikte isolatievoorzorgsmaatregelen omvatten:

- Verzorging in een isolatiekamer met onderdruksluis en een beperkt toegangsregime.
- Vloeibare zeepdispenser en alcoholdispenser met elleboogbediening, papieren wegwerp-handdoekjes en een pedaalemmer met voetbediening.
- Patiëntendossiers en lijsten bewaren buiten de ruimte waar de patiënt verblijft.
- Uitsluitend medewerkers en bezoekers met positieve serologie of waterpokken in de voorgeschiedenis mogen, na vooraanmelding bij de verantwoordelijke hoofdverpleegkundige, de isolatiekamer betreden.
- Wie de isolatiekamer betreedt dient wegwerphandschoenen, maskers en schorten te gebruiken.
- Na ieder contact handen desinfecteren.

Na ontslag van een patiënt met waterpokken kan linnengoed in de was en dienen plastic matras- en kussenhoezen gereinigd te worden. Aanwezig meubilair, non-disposable medisch instrumentarium/materiaal en alle horizontale vlakken dienen gereinigd en gedesinfecteerd te worden. Behalve in geval van spatten tegen de muren, is reiniging van muren niet noodzakelijk. Na deze handelingen kan, de ruimte weer in gebruik genomen worden.<sup>18</sup>

De hiergenoemde maatregelen zijn ook van toepassing op ruimten waar poliklinische patiënten verbleven.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de hier weergegeven maatregelen en instructies voldoende geïmplementeerd moeten worden in alle relevante zorginstellingen.

## 4.5 Hoe te handelen wanneer een medewerker met een onduidelijke of negatieve status ten aanzien van VZV in contact komt met varicella?

Er zijn geen wetenschappelijk onderbouwde instructies voor het handelen in het geval dat zorgverleners in contact komen met patiënten met een VZV-besmetting of -infectie. De hieronder geformuleerde maatregelen berusten op gepubliceerde expertopinions.

Idealiter zou een bepaling van de VZV-status bij de aanstelling plaats moeten vinden:

- Na contact met iemand met waterpokken dienen medewerkers met een onduidelijke of negatieve status zich zo spoedig mogelijk te melden bij de arbodienst. Er moet een verslag gemaakt worden over de blootstelling en routing van het personeel.
- Bij personeel met een onduidelijke of negatieve anamnese ten aanzien van waterpokken moet de serostatus bepaald worden.<sup>19</sup> Indien negatief kunnen zij een werkverbod opgelegd krijgen gedurende de infectieuze periode van de incubatietijd (acht tot 21 dagen na contact).
- Alle personeel dient schriftelijk te worden geïnformeerd over hun serostatus en overeenkomstig de uitslag te worden geadviseerd.
- Seronegatieve medewerkers mogen in de periode van acht tot 21 dagen na mogelijke besmetting geen 'at risk'-, immuungecompromiteerde, obstetrische patiënten of neonaten verzorgen. Mocht dit binnen de werksetting niet mogelijk zijn, dan dienen zij vrijgesteld te worden van werk gedurende die periode en het advies mee te krijgen zich te melden bij de arbodienst in geval zij ziek zouden worden.
- Zwangere en immuungecompromiteerde medewerkers lopen een grotere kans op het ontwikkelen van complicaties en zouden na blootstelling profylactisch VZIG toegediend moeten krijgen (volgens de regels in *hoofdstuk 5*).
- Er is geen reden voor profylactische toediening van VZIG aan werkers in de gezondheidszorg tenzij zij behoren tot de genoemde risicogroepen (zie *hoofdstuk 5*).<sup>20</sup>

### Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om bij de aanstelling van werknemers in de gezondheidszorg te informeren naar doorgemaakte waterpokken.

De werkgroep beveelt aan bij een negatieve of onduidelijke anamnese de serostatus te bepalen.

Werknemers met onvoldoende bescherming dienen vanaf dag acht tot 21 na contact met waterpokken geweerd te worden van afdelingen met potentiële risicopatiënten.

#### 4.6 Wat te doen met patiënten die in contact zijn geweest met waterpokken?

- Probeer te achterhalen of de patiënt behoort tot de bekende risicogroepen.
- Bepaal zonodig de serostatus.
- Seronegatieve patiënten zonder immunosuppressie dienen in de periode van acht tot 21 dagen na het contact verzorgd te worden in een aparte kamer onder de standaard isolatiemaatregelen, of vervroegd ontslagen te worden uit het ziekenhuis en het advies te krijgen binnen 24 uur medische hulp te zoeken in geval van het optreden van ziekteverschijnselen.
- Zwangeren en immuungecompromiteerden zonder aantoonbare antistoffen tegen VZV dienen VZIG toegediend te krijgen en verzorgd te worden in een aparte ruimte in de periode van zeven tot 28 dagen na mogelijke blootstelling (volgens de aanbeveling in hoofdstuk 5).
- Ernstig immuungecompromiteerde patiënten (bijvoorbeeld na beenmergtransplantatie) dienen VZIG toegediend te krijgen (los van een eventuele serostatus) en in een aparte ruimte verpleegd te worden (volgens de aanbeveling in hoofdstuk 5).<sup>21</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan bij patiënten die in contact geweest zijn met iemand met waterpokken alle bovengenoemde maatregelen toe te passen.

#### 4.7 Wie moeten er geïnformeerd worden als zich waterpokken voordoen?

De infectiepreventiecommissie en de arbodienst dienen samen een lijst op te stellen van mogelijke contacten en zich een duidelijk beeld te vormen over de serostatus van de betrokkenen.<sup>21</sup>

De ziekenhuishygiënist dient te worden geïnformeerd.

#### 4.8 Wat te doen als een medewerker waterpokken krijgt?

Medewerkers met waterpokken kunnen pas weer aan het werk als alle blaasjes ingedroogd zijn.

De ARBO-dienst en de infectiepreventiecommissie van de betreffende instelling dienen geïnformeerd te worden en een lijst met contacten moet opgesteld worden.

Personen met een negatieve of onduidelijke anamnese voor waterpokken dienen gescreend te worden op antistoffen en, mits geïndiceerd, VZIG toegediend te krijgen.

#### 4.9 Wat te doen als een medewerker zich met herpes zoster meldt?

##### Inleiding

Herpes zoster (gordelroos) is het recidief van varicella (waterpokken). De transmissie van het varicella-zoster-virus is in het geval van een primaire infectie (waterpokken) zowel via de lucht door uitscheiding in de keel (reeds 24-48 uur vóór het ontstaan van de blaasjes), als via

direct contact met het blaasjesvocht. Bij het recidief (herpes zoster) is er geen wetenschappelijk bewijs dat de transmissie anders verloopt dan via direct contact met blaasjesvocht. Wel is transmissie via de lucht van nosocomiale varicella beschreven vanuit een gelokaliseerde zoster.<sup>22</sup>

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Een search in 'PubMed' en 'MEDLINE' met als trefwoorden: ('Shingles' OR 'zoster') AND ('transmission' OR 'control' OR 'prevention') leverde slechts enkele bruikbare artikelen op.<sup>23,24</sup> Hierin wordt geen onderscheid gemaakt in de voorzorgsmaatregelen die genomen worden bij personeel met een primaire varicella en personeel met een zoster. Het advies dat wordt gegeven is om ze te ontheffen van hun werkzaamheden totdat alle laesies ingedroogd zijn. Tevens wordt antivirale therapie aangeboden aan personeel met varicella of herpes zoster. In de door de CDC uitgegeven 'Guideline for Infection Control in Hospital Personnel' staat dat er geen risico bestaat voor overdracht naar patiënten als de laesies afgedekt zijn. Tegelijkertijd wordt echter aanbevolen om personeel met herpes zoster niet in te zetten voor de zorg van hoogrisicopatiënten (zie hoofdstuk 5) totdat alle laesies zijn ingedroogd.<sup>25</sup>

#### Conclusie

Niveau C	De werkgroep acht het aannemelijk dat personen met 'actieve' gordelroos een besmettingsbron kunnen vormen voor patiënten uit de risicogroepen.
----------	--

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat personeel met herpes zoster bij voorkeur niet ingezet dient te worden in het directe patiëntencontact bij hoogrisicopatiënten. Voor bezoek bij immuungecompromiteerden door personen met een herpes zoster geldt eveneens dat het advies is om te wachten totdat alle laesies ingedroogd zijn.

#### 4.10 Moeten er regels opgesteld worden voor bezoekers?

Bezoekers met waterpokken worden normaal gesproken geweerd, maar er kunnen uitzonderingen gemaakt worden voor bijvoorbeeld bezoek aan stervenden. VZIG wordt niet ter beschikking gesteld aan bezoekers.

Bezoekers (zonder waterpokken) die tot enige risicogroep behoren moeten na – vermeende – expositie contact opnemen met hun behandelend arts.

#### Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om in voorkomende – uitzonderlijke – gevallen van noodzakelijke bezoekers mét een VZV-infectie, met de infectiepreventiecommissie en/of met relevante deskundigen te overleggen over te nemen maatregelen ter voorkoming van een verspreiding van de infectie.

#### 4.II Raamwerk voor beleid ten aanzien van VZV-contacten op de afdeling neonatologie

Waterpokken kunnen bij immuungecompromitteerden een ernstig, zelfs levensbedreigend, ziektebeeld ontwikkelen, daarbij geldt dat complicaties zich eerder voordoen bij baby's en volwassenen dan bij kinderen.

##### 4.II.1 Wat te doen als zich een medewerker of bezoeker met waterpokken of herpes zoster meldt?

Probeer een zo goed mogelijk beeld te krijgen over de contacten van de index geval en diens ziektegeschiedenis, met name wat betreft het tijdstip waarop de blaasjes ontstaan zijn. Verwijs, in geval het een medewerker betreft, deze meteen naar de arbodienst, die de betrokkene met ziekteverlof zal sturen. Personeelsleden met waterpokken of zoster mogen hun werk niet hervatten zolang er blaasjes bij komen en niet alle blaasjes ingedroogd zijn. Dat duurt ten minste 10 dagen en in geval van een zoster kan dat oplopen tot 30 dagen. Voor bezoekers geldt dat zij de afdeling pas weer mogen bezoeken als alle blaasjes ingedroogd zijn. Probeer de serostatus te achterhalen van alle patiënten, bezoekers en personeelsleden die in contact zijn geweest met de index, zodat indien nodig profylaxe toegediend kan worden. Informeer de infectiepreventiecommissie over deze blootstelling aan VZV op de afdeling.

##### 4.II.2 Patiënten blootgesteld aan de index persoon

Maak een lijst van alle pasgeborenen op de afdeling en groepeer ze als volgt:

1. Baby's van moeders zonder waterpokken in de voorgeschiedenis, die in hun eerste levensmaand in contact zijn geweest met VZV (zij kunnen tot zes weken na de geboorte waterpokken ontwikkelen). Deze kinderen moeten VZIG toegediend krijgen.
2. Baby's van moeders zonder waterpokken in de voorgeschiedenis, die nu of de afgelopen drie maanden systemisch corticosteroiden toegediend hebben gekregen, moeten VZIG toegediend krijgen.
3. Immuungecompromitteerde baby's als gevolg van ziekte of behandeling, zoals bij beenmergtransplantatie, orgaantransplantatie, leukemie, andere maligniteiten, HIV/AIDS, congenitale immuundeficiënties of chemotherapie. Zij moeten als ze seronegatief zijn VZIG toegediend krijgen onafhankelijk van de varicellastatus van de moeder.
4. Baby's geboren voor de 28e zwangerschapsweek of met een geboortegewicht van minder dan 1 kilogram, dienen VZIG toegediend te krijgen onafhankelijk van de varicellastatus van de moeder.
5. Kinderen geboren uit moeders die in de periode van zeven dagen voor tot zeven dagen na de bevalling waterpokken ontwikkelen dienen VZIG toegediend te krijgen. Zij lopen het grootste risico als de moeder varicella ontwikkelt in de periode van vijf dagen voor tot twee dagen na de bevalling.
6. Baby's die niet in een van bovenstaande categorieën in te delen zijn behoren, mits zij geen verhoogde kans hebben op ernstige morbiditeit of mortaliteit, geen profylaxe te krijgen, onafhankelijk van eventuele blootstelling.

7. VZIG wordt niet geadviseerd als middel om het ziektebeeld milder te laten verlopen, indien nodig kan daartoe wel aciclovir toegediend worden.
8. De aan pasgeborenen toe te dienen hoeveelheid VZIG bedraagt 2ml (1 ampul) onafhankelijk van het gewicht. De dosis voor volwassenen bedraagt 4ml en wordt intramusculair toegediend, niet intraveneus of per infuus. Bij patiënten met een laag trombocytengehalte of bloedingsneiging kan toediening van immunoglobulines subcutaan plaatsvinden, zonder verlies van de antivirale potentie. VZIG kan aan bevattelijke contacten toegediend worden tot 10 dagen na blootstelling. Britse data ondersteunen de toediening tot 10 dagen na blootstelling, dit in tegenstelling tot de 72-92 uur na blootstelling die elders geadviseerd wordt. Voordeel hiervan is dat met de toediening gewacht kan worden tot na de uitslag van de antistoftest. Na toediening van VZIG wordt in 25% van de gevallen het ziekteverloop niet beïnvloed en maakt 15% een subklinische infectie door, bij de overigen wordt de ziekte voorkomen of verloopt milder. Aangezien de incubatieperiode verlengd kan worden door de toediening van VZIG, is het zaak eventuele contacten langere tijd te volgen op eventuele ontwikkeling van ziekteverschijnselen.
9. Cohortverpleging kan van toepassing zijn en alvorens patiënten verplaatst worden binnen de afdeling dient overleg met de infectiepreventiecommissie plaats te vinden.

##### 4.II.3 Hoe om te gaan met personeel en bezoekers van de afdeling?

Maak een lijst van alle medewerkers en bezoekers die contact hebben gehad met de index en probeer na te gaan of zij in het verleden waterpokken doorgemaakt hebben.

Ga bij vrouwelijke werknemers en bezoekers na of ze mogelijk zwanger zijn, dit in verband met eventuele toediening van VZIG bij gebleken seronegativiteit. Maak afspraken over het testen op antistoffen tegen VZV voor diegenen die geen of een onzekere voorgeschiedenis met betrekking tot waterpokken hebben. Bij gebleken bevattelijkheid voor VZV dient aan het betrokken personeelslid of de bezoeker verteld te worden dat zij van dag acht tot dag 21 na mogelijke besmetting niet op de afdeling mogen komen, met het verzoek bij het optreden van waterpokken de afdeling hierover te informeren.

Personen met waterpokken in hun voorgeschiedenis moet duidelijk te verstaan worden gegeven dat zij niet bevattelijk zijn. Bij de geringste twijfel over al dan niet doorgemaakt hebben van varicella, is het aan te bevelen een antistofbepaling uit te laten voeren.

#### Literatuur

1. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP): use of vaccine and immune globulins in persons with altered immunocompetence. Morbidity and Mortality Weekly Report 1993;42:10-1.
2. Asano Y, et al. Viral replication and immunological responses in children normally infected with VZV and in varicella vaccine recipients. J Infect Dis 1985;152:863-8.
3. Grose C. Variation on a theme by Fenner: the pathogenesis of chickenpox. Paediatrics 1981;6:735-7.
4. Asano Y, et al. Viraemia is present in the incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. J Pediatr 1985;106:69-71.
5. Feldman S, Epp E. Detection of viraemia during incubation of varicella. J Pediatr 1979;94:746-8.

6. Weller TH. Varicella-herpes zoster virus. In: Evans AS, Kaslow RA, (eds). *Viral Infections of Humans. Epidemiology and control*, 4th ed. New York: Plenum; 1997. p. 865-92.
7. Menkhaus NA, Lamphear B, Linneman CC. Airborne transmission of varicella zoster virus in hospitals. *Lancet* 1990;ii:1315.
8. Leclair JM, Zaia SA, Levin M, Congdon RG, Goldman DA. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J Med* 1980;302:450-3.
9. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintblain N, Wallace MR. Detection of VZ DNA in air samples from hospital rooms. *J Infect Dis* 1994;169:91-4.
10. Plotkin SA. Clinical and pathogenic aspects of varicella zoster. *Postgrad Med* 1985;61 (Suppl. 4):7-14.
11. Wreghitt TG, Whipp PJ, Bagnall J. Transmission of chickenpox to two intensive care unit nurse from a liver transplant patient with zoster. *J Infect* 1992;28:125-6.
12. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy cases. *Paediatrics* 1975;56:388-97.
13. Rice P, Simmons K, Carr R, Banatvala J. Near fatal chickenpox during prednisolone treatment. *Br Med J* 1994;309:1069-70.
14. Gilbert GL. Chickenpox during pregnancy - zoster Immune globulin for appreciable exposure, aciclovir for progressive treatment. *Br Med J* 1993;306:1079-80.
15. Cradock Watson JE. Varicella zoster virus infection during pregnancy. *Curr Top Clin Orol Public Health Laboratory Service*; 1993.
16. ACDP 'Categorisation of Pathogens According to Hazard and Category of Containment'. HMSO; 1984. ISBN 011-883761-13.
17. Healing TD, Holtman PN, Young SF. The infection hazards of human cadavers. *CDR* 1995; Review 5 Vol 5: R61-8.
18. Phitpott-Howard J, Cawwell M (eds). *Hospital infection control*. London: W B Saunders company; 1994. ISBN 070-20165-68.
19. Schmid MW, Barr BM, Rasley DB, Yank TJ, Streer SA. Assistive algorithms for exposure management. *Clin Perform Qual Health Care* 1993;152-4.
20. Weber DJ, Rutala WA. PRN. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. *Am J Public Health* 1988;78:19-23.
21. Gershon AA, Krugman S. Seroepidemiological survey of varicella: value of specific fluorescent antibody test. *Paediatrics* 1975;56:1005-15.
22. Josephson A, Gombert M. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *J Infect Dis* 1988;158:238-41.
23. Weber DJ, Rutala WA, Hamilton H. Prevention and control of varicella-zoster infections in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:694-705.
24. Stover BH, Bratcher DF. Varicella-zoster virus: infection, control, and prevention. *Am J Infect Control* 1998;26:369-84.
25. Centers of Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996;45(RR-11):1-36.

## Hoofdstuk 5

# Indicaties voor toediening van varicella-zoster-immunoglobuline

### 5.1 Bescherming van zwangeren

#### Inleiding

Waterpokken in de zwangerschap kan een gevaar voor de foetus opleveren, die afhankelijk is van de duur van de zwangerschap en het interval tot de geboorte. Goede diagnostiek en gerichte immuuntherapie zouden in staat kunnen zijn om deze gevaren te voorkomen, respectievelijk te mitigeren. De werkgroep is dus 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?
- Moeten zwangeren worden gescreend op doorgemaakte VZV-infectie?
- Is toediening van varicella-zoster-immunoglobuline zinvol ter preventie van VZV-infectie in de zwangerschap?
- Heeft aciclovir een plaats in de preventie van varicella bij zwangeren?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### 5.1.1 Anamnese en incidentie van varicella in de zwangerschap

Wanneer iemand zegt waterpokken te hebben doorgemaakt, blijkt 96,8 tot 99,1% immuun, echter het omgekeerde is niet waar: 64 tot -90% van de volwassenen in de Verenigde Staten met een negatieve of dubieuze anamnese blijkt toch VZV-antistoffen te bezitten.<sup>1-3</sup> Ongeveer 5 tot 7,3% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd is niet immuun voor VZV.<sup>4,5</sup> In het Academisch Medisch Centrum (AMC) bleek in 1998 één van 40 (2,5%) geteste autochtone zwangeren en 6 van de 40 (15%) allochtone zwangeren VZV-seronegatief.<sup>6</sup> In Engeland was de incidentie van waterpokken in 1993, in de leeftijdsgroep tussen 15 en 44 jaar, 0,3%.<sup>7</sup> Gezien de duur van de zwangerschap zou de incidentie in de zwangerschap iets lager (0,2%) moeten liggen. Op grond van een enquête in Engeland bleek de incidentie van waterpokken-infectie in de zwangerschap in 1998 0,05 tot 0,07% hetgeen vanwege de aard van het onderzoek

echter werd beschouwd als een onderrapportage.<sup>8</sup> De kans op een waterpokkeninfectie in een zwangerschap moet zelfs iets hoger worden ingeschat dan de kans van een niet-zwangere in dezelfde leeftijdsgroep, gezien de wijze van besmetting via een ouder kind met waterpokken.

### 5.1.2 Gevolgen van varicella in de zwangerschap

In *hoofdstuk 4* van deze richtlijn is beschreven dat zwangere vrouwen bij een primo infectie met VZV meer kans lopen op ernstige complicaties, zoals een varicellapneumonie.<sup>9</sup> Daarnaast is er de mogelijkheid van transplacentaire overdracht van het virus of een contaminatie van de neonat bij de geboorte. Varicella tijdens de zwangerschap kan leiden tot een asymptomatische intra-uteriene infectie van de foetus (8-12%), maar bij een subgroep van de geïnfecteerde foeten ook tot het congenitaal varicellasyndroom bestaande uit huiddefecten, oogafwijkingen en hypoplastische ledematen, al of niet in combinatie met afwijkingen van het centraal zenuwstelsel. Gevonden is dat bij 1,1-8% van alle zwangeren met een primaire VZV-infectie het foetaal (of congenitaal) varicellasyndroom optreedt, waarbij het laagste getal komt uit de grootste studie.<sup>4,10</sup> De grootste kans (2%, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,8-4,1%) op het foetaal varicellasyndroom bestaat wanneer deze infectie optreedt tussen de 13<sup>e</sup> en 20<sup>e</sup> zwangerschapsweek.<sup>10</sup>

### 5.1.3 Effectiviteit van varicella-zoster-immunoglobuline als post exposure profylaxe in de zwangerschap

Varicella-zoster-immunoglobuline (VZIG) is effectief gebleken ter preventie van varicella bij niet-zwangere immuungecompromitteerde patiënten.<sup>11</sup> VZIG voorkomt een maternale infectie niet, maar zou de ernst ervan kunnen modifieren.<sup>12</sup> Een observationele studie naar VZV-infectie tijdens de zwangerschap geeft aanwijzingen dat de kans op het congenitaal varicellasyndroom lager kan zijn dan verwacht, na postexpositieprofylaxe van de zwangere met VZIG.<sup>10</sup> Bij géén van de 97 zwangeren die VZIG kregen, werd een kind met het foetaal varicellasyndroom geboren, maar dat is gezien de lage incidentie van het syndroom niet bewijzend voor de effectiviteit. Uit de biochemische gegevens van de asymptomatische kinderen bleek, dat er met post-expositieprofylaxe met VZIG waarschijnlijk wel foetale infecties te voorkomen zijn: bij asymptomatische kinderen van niet met VZIG behandelde zwangeren werd bij 76 van de 815 (12%) kinderen specifiek VZV-IgM in navelstrengbloed gevonden ten bewijze van een intra-uteriene infectie, bij asymptomatische kinderen van met VZIG behandelde zwangeren werd specifiek VZV-IgM gevonden bij 1 van de 89 (1%) ( $p=0,003$ ).

### 5.1.4 Gevolgen van varicella rond de bevalling

Wanneer de zwangere voor de bevalling een primaire VZV-infectie doormaakt, kan dit leiden tot een perinatale VZV-infectie, te onderscheiden van het foetaal varicellasyndroom.<sup>13</sup> Het totaalpercentage van geïnfecteerde kinderen loopt op van rond de 50% vanaf 28 dagen vóór de geboorte tot 70% vanaf zeven dagen vóór de geboorte. Na de geboorte neemt het totaalpercentage geïnfecteerde kinderen weer af van rond 50% tot 14 dagen ná de geboorte naar rond 10% tussen 15 en 28 dagen ná de geboorte.<sup>13</sup> Er waren 35 kinderen geïnfecteerd. Hierbij

was bij 19 kinderen sprake van een ernstige infectie. Van deze 19 kinderen waren 18 geboren bij vrouwen met een VZV-infectie tussen zeven dagen vóór en zeven dagen ná de bevalling. In het navelstrengbloed bleken geen afweerstoffen aanwezig als de infectie drie of minder dagen vóór de bevalling had plaatsgevonden. Als de infectie tussen zeven en drie dagen vóór de bevalling had plaatsgevonden waren er, naarmate de periode tussen de infectie en de bevalling korter was, steeds minder afweerstoffen aanwezig. Toediening van VZIG, zo bleek uit hetzelfde artikel, had geen invloed op het percentage van perinatale infecties. Er trad echter geen letale neonatale infectie op bij de 91 met VZIG behandelde neonaten, waarvan de moeder waterpokken doormaakte in de twee weken rond de geboorte. Dit lijkt minder dan wat in het verleden werd gevonden. Meyers beschreef in 1974<sup>14</sup> dat de kans op lethaal verlopende neonatale infectie zich voordoet wanneer de moeder klinisch waterpokken ontwikkelt in de periode vijf dagen voor tot en met twee dagen na de partus.

### 5.1.5 Aciclovir-gebruik in de zwangerschap

Aciclovir IV is soms geïndiceerd bij een gegeneraliseerde herpes-zoster-infectie.<sup>9</sup> Het gebruik in de zwangerschap is bij de mens en een aantal dierstudies niet teratogeen gebleken, maar wordt voorbehouden voor de behandeling van een gedissemineerde VZV-infectie en een levensbedreigende varicellapneumonie (voor een overzicht zie *referentie 15*).

### 5.1.6 Andere richtlijnen

In 2000 werd VZIG door de American Academy of Pediatrics na een VZ-contact aanbevolen aan alle zwangere vrouwen met een onbekende of seronegatieve VZ-immuunstatus.<sup>16</sup> VZIG-toediening zou echter voorafgegaan dienen te worden door een VZV-IgG-antistofftest, aangezien een hoog percentage vrouwen, dat onbekend is met hun VZV-immuunstatus, VZV-antistoffen blijkt te hebben.<sup>13</sup> De richtlijn van de ACIP uit de Verenigde Staten dateert van voor de studie van Enders en geeft nog niet als indicatie het voorkomen van het foetaal varicellasyndroom, maar het voorkomen van complicaties bij de moeder.<sup>17</sup> De RCOG geeft in 2001 het advies “if the pregnant woman (of any gestational age) is not immune to VZV, she should be given VZIG ... when there are restrictions in the availability... only to women at less than 20 weeks of gestation and to those within 3 weeks to delivery.”<sup>18</sup> Soortgelijke adviezen komen van de Australian society of infectious diseases<sup>19</sup> en van het STIKO, de Duitse infectiecommissie.<sup>20</sup> Het advies tot het geven van VZIG 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.

### 5.1.7 Numbers needed to treat

Wanneer uitgegaan wordt van 200.000 zwangerschappen per jaar in Nederland en een kans op expositie van 6%,<sup>21</sup> dan bestaat kans op expositie in de eerste helft van de zwangerschap bij 3%; dat zijn 6.000 vrouwen. Op grond van de te verwachten negatieve anamnese voor varicella in de anamnese,<sup>22-24</sup> zullen 1.302 vrouwen getest moeten worden op VZ-antistoffen.<sup>23-26</sup>

Naar verwachting zal gemiddeld 81,2%<sup>11,14,22,24,26</sup> afweer hebben en zullen slechts 245 vrouwen (18,8%) in aanmerking komen voor VZIG (indien zij zich op tijd gemeld hebben). Dit is 0,12% van alle zwangeren. Dit getal komt goed overeen met de incidentie van waterpokken, zoals deze in Engeland werd gevonden (zie eerder). Er lijkt dus weinig reden om aan te nemen dat er zeer veel overbehandeling zal plaatsvinden. Wanneer we uit de vermindering van een foetale infectie door VZIG (van 12% naar 1%)<sup>10</sup> de potentiële effectiviteit op 80% stellen, dan varieert het aantal behandelingen om een geval van het foetaal varicellasyndroom (FVS) te voorkomen van minstens 312 onder de 13 weken (0,4% FVS) tot minstens 63 tussen de 13 en 20 weken (2,0% FVS).

## Conclusie

Niveau B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De incidentie van waterpokken in de zwangerschap lijkt bij West-Europese vrouwen te liggen tussen 1/2000 en 1/3000.</li> <li>• Bij waterpokken van de zwangere met een zwangerschapsduur van minder dan 20 weken wordt bij 1-2% het foetaal varicellasyndroom waargenomen met ernstige schade bij het kind.</li> <li>• Zwangeren met waterpokken in de anamnese hebben nagenoeg geen kans op een kind met het foetaal varicellasyndroom.</li> </ul>
Niveau C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De kans op waterpokken bij allochtone zwangeren is veelal hoger, afhankelijk van de immuunprevalentie in het land van herkomst in de fertile leeftijdsgroep.</li> <li>• Het is aannemelijk dat VZIG de kans op het foetaal varicellasyndroom bij een potentieel contact van een niet-VZV-immune zwangere onder de 20 weken vermindert.</li> <li>• Bij klinische waterpokken van de zwangere tussen vijf dagen vóór de geboorte en tot en met twee dagen ná de geboorte bestaat kans op, potentieel letale, neonatale varicella die vermindert als VZIG gegeven wordt aan de pasgeborene.</li> <li>• VZIG gegeven aan de pasgeborene van een zwangere met een risicocontact minder dan zeven dagen voor de bevalling vermindert mogelijk de kans op een letale neonatale varicella.</li> </ul>

## Overige overwegingen

Het lijkt niet zinvol om een algemene prenatale screening op VZV-immuunstatus te verrichten bij zwangere vrouwen met een negatieve of onduidelijke anamnese. Dit zou zin hebben, wanneer een seronegatieve status direct gevolgd kon worden door een vaccinatie. Echter, het toedienen van het bestaande verzwakt levende vaccin is gecontraïndiceerd in de zwangerschap.<sup>27</sup> De enige overwegingen om te screenen zouden kunnen zijn om zich meer gemotiveerd te kunnen beschermen tegen potentiële VZV-contacten en om na een risicocontact geen VZIG te hoeven geven, wanneer het logistiek niet mogelijk is om dan de serostatus te bepalen, zoals bij een risicocontact 96 uur tevoren. Een kosten-batenanalyse van een model gebaseerd op Amerikaanse getallen liet geen voordeel zien van een prenatale VZ-screening met dit oogmerk.<sup>28</sup>

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat bij een relevant contact of verdenking op varicella bij een zwangere: de zwangere gevraagd moet worden of ze (in het verleden) varicella heeft doorgemaakt en vervolgens:

- bij doorgemaakte waterpokken in de anamnese of een eerdere vaccinatie (buiten Nederland) de zwangere gerustgesteld kan worden en geen verdere actie behoeft te worden ondernomen;
- bij een negatieve anamnese voor varicella de verloskundige of gynaecoloog (na overleg met de viroloog) diezelfde dag de serostatus moet laten bepalen indien het risicocontact minder dan 96 uren geleden is;
- VZIG moet worden toegediend als de uitslag 'seronegativiteit' aangeeft;
- VZIG moet worden toegediend vóórdat de uitslag van de te bepalen serostatus bekend is indien blijkt dat het contact minder dan 96 uren daarvóór heeft plaatsgevonden en de uitslag niet binnen die termijn bekend zal zijn, tenzij reeds waterpokken kunnen worden geconstateerd;
- het geven van VZIG geen zin meer heeft als blijkt dat het contact langer dan 96 uren geleden heeft plaatsgevonden;
- het geven van VZIG geen zin meer heeft, indien blijkt dat reeds waterpokken geconstateerd is.

De werkgroep is voorts van mening dat als waterpokken geconstateerd wordt tijdens de vroege zwangerschap, de zwangere gecounseld moet worden over de, zij het geringe, foetotoxiciteit van een VZV-infectie en dat een uitgebreid echo-onderzoek bij 20-22 weken zou kunnen worden afgesproken om stricturen van de ledematen of andere symptomen van een foetale infectie op te sporen.

De werkgroep is van mening dat bij contact met of verdenking op waterpokken bij een zwangerschapsduur boven 20 weken:

- CITO de serostatus dient te worden bepaald, wanneer minder dan 96 uren tevoren een risicocontact heeft plaatsgevonden en;
- VZIG ter behandeling van seronegatieve zwangeren sterk dient te worden overwogen om waterpokken (met complicaties bij de moeder) te voorkomen en;
- wanneer reeds sprake is van klinisch waterpokken, de zwangerschap niet electief door een inleiding of keizersnede dient te worden beëindigd, maar, wanneer de conditie van moeder en kind dit toelaten, minimaal tot vijf dagen na het ontstaan van de waterpokken te worden gewacht.

De pasgeborene volgens de aanbevelingen, die in de desbetreffende paragraaf worden gegeven, dient te worden geïmmuniseerd, ook wanneer de zwangere VZIG zou hebben gekregen.

De werkgroep is voorts van mening dat:

- profylactische aciclovirbehandeling van de zwangere is gecontraïndiceerd. In voor de moeder levens- of orgaanbedreigende situaties dient aciclovir wel te worden gegeven.

- in de folder ‘Zwanger, algemene informatie’ opgenomen zou moeten worden: *‘Bij contact met waterpokken dient een zwangere (die vroeger géén waterpokken heeft doorgemaakt) zo snel mogelijk contact op te nemen met de verloskundige hulpverlener’.* De achterliggende gedachte (van de werkgroep hierbij) is dat er een zeer kleine doch reële kans is op congenitale varicella, waardoor de serostatus geëvalueerd dient te worden en toediening van VZIG overwogen kan worden.
- ouders en verzorgers kenbaar moet worden gemaakt dat zij kinderen met waterpokken niet moeten meenemen naar het ziekenhuis.

## Literatuur

1. Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J Hosp Infect* 1990;15:347-51. Struwing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am J Public Health* 1993;83:1717-20.
2. Pastuszak A, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-5.
3. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;314:1542-6.
4. Mouly F, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynaecol* 1997;177:894-8.
5. Coyle PV, McCaughey C, Wyatt DE, O'Neill HJ. Varicella vaccine in pregnancy. Testing should be offered to women without a history of chickenpox. *BMJ* 1997;314:226.
6. Boer K. Data in file; personal communication; 1998.
7. Miller E, Marshall R, Vurdien JE. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol* 1993;4:222-30.
8. Nathwani D, Maclean A, Conway S, Carrington D. 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* 1998;36 Suppl. 1: 59-71.
9. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Risk factors and outcome of Varicella-Zoster virus pneumonia in pregnant women. *JID* 2002;185:422-7.
10. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
11. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR, et al. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983;147:737-43.
12. Prober CG, Gershon AA, Grose C, et al. Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:865-9.
13. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989;2:371-3.
14. Meyers J. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215.
15. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds). *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994;10/a-16/a.
16. Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village; American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. 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. *Pediatrics* 1997;99:479-88.
17. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996;45:RR-11.
18. Carrington D. Chickenpox (varicella) and herpes zoster (shingles). In: *Infections and pregnancy* (McLean A, Regan L, Carrington D (eds)). RCOG press 2001;19:217-28.
19. Heuchan A-M, Isaacs D, on behalf of the Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. *MJA* 2001;174:288-92.
20. [http://www.rki.de/INFEKT/INF\\_A-Z/RAT\\_MBL/VARIZELLEN.PDF](http://www.rki.de/INFEKT/INF_A-Z/RAT_MBL/VARIZELLEN.PDF).
21. Glantz JC, Mushlin AI. Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening. *Obstet Gynecol* 1998 Apr;91(4):519-28.
22. Silverman NS, Ewing SH, Todi N, Montgomery OC. Maternal varicella history as a predictor of varicella immune status. *J Perinatol* 1996;16:35-8.
23. Jerant AF, DeGaetano JS, Epperly TD, Hannapel AC, Miller DR, Lloyd AJ. Varicella susceptibility and vaccination strategies in young adults. *J Am Board Fam Pract* 1998 Jul-Aug;11(4):296-306.
24. McGregor JA, Mark S, Crawford GP, Levin MJ. Varicella zoster antibody testing in the care of pregnant women exposed to varicella. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:281-4.
25. Linder N, Ferber A, Kopilov U, Smetana Z, Barzilai A, Mendelson E, et al. Reported exposure to chickenpox: a predictor of positive anti-varicella-zoster antibodies in parturient women. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:423-6.[wordt niet naar verwezen]
26. Harel Z, Ipp L, Riggs S, Vaz R, Flanagan P. Serotesting versus presumptive varicella vaccination of adolescents with a negative or uncertain history of chickenpox. *J Adolesc Health* 2001;28:26-9.
27. Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village; American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. 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. *Pediatrics* 1997;99:637.
28. Glantz JC, Mushlin AI. Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening. *Obstet Gynecol* 1998;91:519-28.

## 5.2 Bescherming van neonaten

### Inleiding

Zoals in het vorige hoofdstuk is aangegeven is er een risico op ernstige neonatale varicella indien de moeder exantheem ontwikkelt (klinisch waterpokken) in de periode van vijf dagen vóór tot en met twee dagen na de partus.

De werkgroep heeft zich hierbij de vraag gesteld welke maatregelen genomen moeten worden ter bescherming van de neonaat.

## Wetenschappelijke onderbouwing

Perinatale varicella kan gepaard gaan met een aanzienlijke mortaliteit. Ernstige infecties lijken op varicella bij de immuungecompromitteerde patiënt. Het moment waarop de moeder varicella ontwikkelt bepaalt de kans op een dergelijk ernstig ziektebeloop bij de neonat. Bij nul van de 23 neonaten van wie de moeder varicella ontwikkelde vijf dagen antepartum, leidde dit tot een fatale varicella. In tegenstelling hiermee, leidde bij vier van de 13 neonaten van wie de moeder varicella ontwikkelde van nul tot vier dagen antepartum de congenitale infectie tot de dood.<sup>1</sup> Verondersteld wordt dat maternale VZV-antistoffen bij een antepartuminfectie meer dan vijf dagen voor de partus wel de placenta hebben gepasseerd. In overeenstemming hiermee is de bevinding dat wanneer varicella bij de moeder meer dan één week antepartum plaatsvond, de hoeveelheid complementbindende antistoffen bij de moeder gelijk was aan die in het navelstrengbloed, maar wanneer de varicella optrad drie tot vijf dagen antepartum geen of een ten minste achtvoudig verlaagde titer in het navelstrengbloed werd gemeten.<sup>2</sup> Passieve immunisatie met VZIG wordt gebruikt om het ziektebeloop bij de neonat te beïnvloeden. In een niet-gecontroleerde studie bij 41 neonaten die geboren werden bij moeders die waterpokken ontwikkelden tussen vier dagen voor en twee dagen na de partus, leek VZIG het ziektebeloop te modifieren. Hoewel 51% klinisch waterpokken ontwikkelde, werd er geen fatale infectie gezien en lieten slechts twee (10%) neonaten een tamelijk ernstig ziektebeeld zien.<sup>3</sup> Een vergelijkbare studie bij 132 neonaten liet een VZV-incidentie van 45% zien na VZIG met een over het algemeen mild beloop en slechts één (mogelijk niet aan varicella gerelateerd) sterfgeval.<sup>4</sup> Op grond van deze studies is het advies gebaseerd om VZIG (100 eenheden/1ml) toe te dienen aan neonaten van wie de moeder varicella ontwikkelt in de periode van vijf dagen voor tot twee dagen na de partus.<sup>5</sup> Neonaten van wie de moeder een herpes zoster doormaakt rond de bevalling hebben in verband met de hoge antistoftiters bij de moeder geen risico op een congenitale varicella.<sup>6</sup> Postnataal verworven varicella verloopt over het algemeen mild, hoewel de incidentie van fatale varicella onder het eerste levensjaar vier maal verhoogd is ten opzichte van de incidentie bij oudere kinderen (8 versus 2 op 100.000).<sup>7</sup> Omdat prematuren lage of afwezige transplacentair verworven antistoftiters hebben, wordt aanbevolen gehospitaliseerde neonaten <28 weken of ≤1.000 gram wel VZIG te geven wanneer er postnataal VZV-expositie heeft plaatsgevonden. Tevens geldt dit voor gehospitaliseerde prematuren ≥28 weken van wie de moeder een negatieve of niet-betrouwbare VZV-status heeft.<sup>5</sup>

Over het gebruik van profylactisch aciclovir tijdens de neonatale fase zijn slechts enkele case reports in de literatuur verschenen. In een serie van 14 kinderen is de combinatie VZIG met aciclovir beter in staat om waterpokken te voorkomen dan bij gebruik van VZIG alleen (combi: 0 uit 10; VZIG 2 uit 4).<sup>8,9</sup> Er zijn echter onvoldoende data die het profylactisch gebruik van aciclovir rechtvaardigen.<sup>10</sup>

## Conclusie

### Niveau C

Perinataal verworven VZV-infectie verloopt ernstiger wanneer waterpokken optreedt bij de moeder vijf dagen voor tot en met twee dagen na de partus. VZIG modificeert de perinatale varicella wanneer dit gegeven wordt aan neonaten van wie de moeder waterpokken ontwikkelt in genoemde periode. Postnataal verworven VZV-infectie verloopt over het algemeen mild bij de term neonaten. Prematuren hebben wellicht ook een verhoogd risico bij een postnataal verworven infectie.

## Overige overwegingen

Aciclovir is gebruikt door zwangeren maar er zijn geen meldingen van geboortefwijkingen of andere bijwerkingen. Gecontroleerde studies zijn echter nooit verricht. Studies bij ratten of konijnen hebben aangetoond dat placentaloselingen kunnen voorkomen als aciclovir per injectie gegeven wordt. In deze studies zijn geen geboortefwijkingen aangetoond, ook niet bij giften in veel hogere doses dan de therapeutische hoeveelheden bij de mens.<sup>11</sup> Het gebruik in de zwangerschap is bij de mens en een aantal dierstudies niet teratogeen gebleken, maar wordt voorbehouden voor de behandeling van een gedissemineerde VZV-infectie en een levensbedreigende pneumonie bij varicella.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat VZIG gegeven dient te worden aan alle pasgeborenen van wie de moeder klinisch waterpokken ontwikkelt in de periode van vijf dagen voor tot en met twee dagen na de partus.

De werkgroep is van mening dat VZIG gegeven dient te worden aan prematuren van 28 weken of <1.000 gram die nog opgenomen zijn voor prematuriteitgerelateerde problematiek wanneer er sprake is van contact met een persoon met actieve waterpokken.

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 neonat.

## Literatuur

1. Meyers J. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215.
2. Brunell P. Placental transfer of varicella-zoster antibody. *Pediatrics* 1966;38:1034.
3. Hanngren K, Grandien M, Granstrom G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn. *Scand J Infect Dis* 1985;17:343.
4. Preblud S, Nelson WL, Levin M, Zaia J. Modification of congenital varicella infection with VZIG. *New Orleans:ICAAC*; 1986.
5. AAP, Committee on Infectious Diseases. *Red Book*. Elk Grove Village Ill; 2000.
6. Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: PA, WB Saunders Co.; 2001.

7. Preblud S, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:503.
8. Huang YC, Lin TY, Lin YJ, Lien RI, Chou YH. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001;160:91-4.
9. Jenks PJ, Breuer J. Acyclovir in chickenpox. *Arch Dis Child* 1996;74(2):184.
10. Ogilvie MM. 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 Dis* 1998;36 Suppl. 1:31-8.
11. Medline plus: Health information Revised: 01/15/2002. Copyright Micromedex; 2000.

### 5.3 Bescherming immuungecompromitteerde personen

#### Inleiding

In de meeste gevallen is het ziektebeloop van waterpokken of gordelroos ongecompliceerd, doch onder bijzondere omstandigheden zoals bij patiënten met een gestoorde afweerfunctie kunnen ernstige complicaties worden gezien, soms leidend tot de dood.

De werkgroep heeft zich de vraag gesteld welke patiëntencategorieën in aanmerking dienen te komen voor VZIG-profylaxe.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Observationele studies tonen dat patiënten met een kwantitatieve dan wel kwalitatieve T-cel-deficiëntie kans lopen op ernstige complicaties van een primo-infectie met VZV.<sup>1</sup> Onder deze omstandigheden leidt een onbehandelde infectie tot gedissemineerde ziekte in ongeveer 35% en tot de dood in 7-10% van de gevallen.<sup>2,3</sup>

Hospitalisatie door waterpokken of gordelroos bij immuungecompromitteerden bedraagt respectievelijk 17 en 31%<sup>4</sup> en lijkt een relatie te hebben met de ernst van de ziekte. De incidentie van complicaties door VZV is hoog in personen met ernstige en langdurige immuunsuppressie. Bij patiënten met een beenmergtransplantatie worden incidentiepercentages gezien van 23 tot 67%.<sup>5</sup>

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%.<sup>6</sup>

#### Conclusie

Niveau C	Er zijn aanwijzingen dat profylactische toediening van VZIG voor patiënten met een kwantitatieve dan wel kwalitatieve T-cel-deficiëntie de mortaliteit ten gevolge van waterpokken kan verlagen.
----------	--

#### Overige overwegingen

Er zijn onvoldoende gegevens voorhanden die een precieze indeling mogelijk maken van het type van T-cel-deficiënties.

Uitgaande van een kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel-deficiëntie stelt de werkgroep de volgende indeling voor (indeling gebaseerd op publicatie van WHO (1997)<sup>7</sup>).

1. Patiënten met een primaire T-cel-deficiëntie:
  - Severe Combined Immunodeficiency disease (SCID).
  - X-linked hyper IgM.
  - Adenosine Deaminase(ADA)-deficiëntie.
  - Purine nucleoside phosphorylase(PNP)-deficiëntie.
  - CD3γ- of CD3ε-deficiëntie.
  - ZAP-70-deficiëntie.
  - DiGeorge-syndroom.
  - Ataxia teleangiectasia.
  - Wiskott-Aldrich-syndroom.
  - HLA-klasse II-deficiëntie.
  - Overige zeldzame ziekten met T-cel-deficiëntie.
2. Patiënten met een verworven T-cel-deficiëntie:
  - HIV met tekenen van immunosuppressie.
  - Maligniteit en myelosuppressieve behandeling (vooral leukemie).
  - Beenmergtransplantatie.
  - Hematopoëtische stamcelreïfusie.
  - Organtransplantaties met immunosuppressieve behandeling.
  - Auto-immuunziekten met immunosuppressieve behandeling.
  - Overige ziekten met immunosuppressieve behandeling.

De mate van immunosuppressie bij patiënten met HIV wordt gecategoriseerd volgens CDC 1994 (revised classification system for HIV infection)<sup>8</sup> en is leeftijdsafhankelijk.

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.

CD4+ T-cellen Leeftijdsafhankelijk	Jonger dan 12 maanden		1 jaar tot en met 5 jaar		6 jaar en ouder	
	n x 10 <sup>9</sup> /l	%	n x 10 <sup>9</sup> /l	%	n x 10 <sup>9</sup> /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 aanleiding kan geven tot kwantitatieve T-cel-deficiëntie. Er blijkt een toename van risico op complicaties

door VZV indien de medicatie langere tijd wordt gegeven (waardoor er langdurige periodes van leukopenie zijn).

- Alkylerende stoffen: busulfan, carboplatine, cisplatinum in dosis  $>50\text{mg}/\text{m}^2$ , cyclofosfamide, ifosfamide, dacarbazine, lomustine, melfalan, stikstofmosterd, thiotepa, 2-chlorodeoxy-adenosine.
- Antimetaboliëten: cytosine arabinoside, 5-fluorouracil, methotrexaat.
- Antibiotica: bleomycine, dactinomycine, daunorubicine, idarubicine, mitoxantron.

In transplantatiegeneeskunde en bij behandeling van auto-immuunziekten worden diverse middelen gebruikt die aanleiding geven 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, corticosteroiden (prednisonequivalent  $>20\text{mg}/\text{dg}$  of meer dan  $2\text{mg}/\text{kg}/\text{dag}$ ).

In transplantatiegeneeskunde wordt het probleem van complicaties door VZV-infectie waargenomen en onderkend.

VZIG-profylaxe wordt toegepast bij waterpokkencontact. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het nalaten van VZIG-profylaxe in deze patiëntencategorieën.

## Aanbevelingen

De werkgroep acht toediening van VZIG zinvol voor patiënten met een kwantitatieve en/of kwalitatieve T-cel-deficiëntie.

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

## Literatuur

1. Law B, MacDonald N, Halperin S. The immunization monitoring program active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. *Pediatr Infect Dis J* 2000;1053-9.
2. Feldman S, Hughes W, Daniel C. Varicella in children with cancer: 77 cases. *Pediatrics* 1975;80:388-97.
3. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80:465-72.
4. Lin F, Hadler JL. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalisations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis* 2000;181:1897-905.
5. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MMK, Chan PKS, et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:167-72.
6. NACI. Statement on recommended use of varicella virus vaccine. *Canada Communicable Disease Report* 1999;25:1-15.
7. WHO. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109: Suppl. 1:1-28.
8. CDC. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 1999.

## Hoofdstuk 6

# Behandeling postexpositie met antivirale middelen

## Inleiding

In deze paragraaf is de werkgroep uitgegaan van de vraag:

### 6.1 Voorkomt postexpositie toediening van aciclovir VZV-infectie?

Varicella-zoster-virus (VZV) is een van de meest besmettelijke virussen met een 'attack rate' van minimaal 80 tot 90%. Als primo-infectie veroorzaakt het varicella (waterpokken), een ziekte die bij de meeste kinderen tamelijk onschuldig verloopt maar die bij kinderen onder corticosteroiden of cytostatica of met T cel-deficiënties ernstig kan verlopen met een mortaliteit van 7 tot 10%, met name door het ontstaan van een moeilijk behandelbare interstitiële pneumonie.<sup>1,3</sup>

## Wetenschappelijke onderbouwing

Na expositie wordt in het algemeen VZIG gegeven, maar dit dient bij voorkeur binnen 48 uur en uiterlijk 96 uur na expositie te worden toegediend. Hoewel varicella door de omgeving meestal wel adequaat wordt opgemerkt en gemeld, is deze tijd vaak niet haalbaar, omdat de index patiënt reeds 48 uur vóór het ontstaan van de eerste verschijnselen besmettelijk is, zodat VZIG toch vaak aan de late kant wordt toegediend.

Een andere mogelijkheid voor profylaxe is het geven van het antivirale middel aciclovir een DNA-antimetaboliëet dat selectief werkt op de replicatie van herpes simplex en VZV. Doordat aciclovir pas een werkzame stof is nadat het is omgezet door een viraal enzym, is het weinig toxisch voor niet-besmette cellen. In de literatuur zijn twee studies gepubliceerd,<sup>4,5</sup> waarbij aciclovir als postexpositietherapie is gegeven (tabel no. 1). Beide studies zijn niet placebo-gecontroleerd, de controles bestaan uit niet-behandelde personen. Hoewel de groepen vrij klein zijn, is het effect wel significant in beide studies. Een voordeel van aciclovir als post-expositieprofylaxe is het feit dat tot zeven tot negen dagen na expositie kan worden gewacht. In een studie 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 studies werd de hoogte van de immunrespons niet beïnvloed door aciclovir.<sup>4,6</sup>

Tabel Studies met aciclovir postexpositie

Naam	Behandeling n	Controle n	Resultaat
Lin et al. A	17 ACV 4dd 10mg/kg 5 dagen vanaf dag 9 postexpositie	13 Geén profylaxe	Behandelden: klinisch géén varicella 13/17 seroconversie (76%) Controle: 10/13 klinisch varicella (77%)
B	10 Als A, maar vanaf dag 11 postexpositie	Geén controles	2/10 varicella (20%) 6/10 seroconversie (60%)
Asano et al.	25 ACV 4dd 10mg/kg (14) of 20mg/kg (11) 1 week vanaf 7-9dg postexpositie	25 Geén profylaxe	Behandelden: 4/25 klinisch varicella, onafhankelijk van dosering 21/25 seroconversie Controle: 25/25 klinisch varicella

## Conclusie

### Niveau C

Het is aannemelijk dat postexpositieprohylaxe met aciclovir bij immunogecompromiteerde personen de infectie in veel gevallen niet kan voorkomen maar wel de klinische verschijnselen van een varicella-zoster-infectie kan reduceren.

## Aanbeveling

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om als standaard postexpositiebehandeling met aciclovir voor te stellen.

## Literatuur

1. Brunell PA. Varicella-zoster infections. In Feigin RD, Cerry JD (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 3rd ed. London Philadelphia: WB Saunders 1992; p.1587-91.
2. Morgan ER, Smalley LA. Varicella in immunocompromised children. Am J Dis Child 1983;137:883-5.
3. Balfour HH Jr. Varicella-zoster infections in the immunocompromised host. Natural history and treatment. Scand J Infect Dis 1991;78:69-74.
4. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral aciclovir. Pediatrics 1993;92:219-22.
5. Lin T, Huang Y, Ning H, Hsueh C. Oral aciclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1162-5.
6. Kumagai T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H, Chiba S, et al. Varicella-zoster virus-specific cellular immunity in subjects given aciclovir after household chickenpox exposure. J Infect Dis 1999;180:834-7.

## Hoofdstuk 7

# Varicella-preventie: toekomstige ontwikkelingen

## 7.1 Ontwikkelingen in de primaire en postexpositieprohylaxe

### Inleiding

Bij de samenstelling van deze richtlijn is uitgegaan van het huidige gebruik van VZIG, waarbij uitvoerig is gekeken naar de indicatiestelling voor toediening. Ook werd stilgestaan bij het zoveel mogelijk voorkómen van expositie aan het VZV bij verschillende groepen patiënten en niet-immune personen. Hierbij is zowel gekeken naar expositie in het dagelijks leven als in het ziekenhuis.

Theoretisch kunnen de volgende ontwikkelingen in de primaire en postexpositieprohylaxe worden onderscheiden:

1. Algemene vaccinatie tegen het VZV.
2. Vaccinatie van bepaalde groepen personen.
3. Postexpositieprohylaxe met antivirale middelen.
4. Postexpositieprohylaxe met VZV-vaccin.

Ad 1. In de Verenigde Staten is het vaccin sinds 1995 een onderdeel van het standaard vaccinatieprogramma. De vaccinatiegraad steeg van 25,9% in 1997 naar 67,8% in 2000.<sup>1</sup> In een aantal onderzoeksgebieden is de vaccinatiegraad reeds boven de 80%.<sup>2</sup> Hierbij is een sterke afname gezien van het aantal klinische gevallen van waterpokken, namelijk van 4,5 per 1.000 in 1995 naar 0,9 in 2000 (alle leeftijden). Deze daling was nog meer uitgesproken in de leeftijdsgroepen van één tot vier (50 naar 13) en van vijf tot negen (54 naar 20).

VZV is in principe een goede kandidaat voor algemene vaccinatie: er bestaat geen reservoir buiten de mens. De relatief geringe ernst van waterpokken is echter een probleem, dat met een kosten-batenanalyse moet worden onderzocht om tot een duidelijke beslissing te komen. In Nederland is varicella in het voorlopige Rijksvaccinatie Programma voor 2010 opgevoerd.

Ad 2. De Duitse vaccinatie-autoriteit (STIKO) heeft in november 2000 geadviseerd tot vaccinatie van bepaalde groepen onbeschermden personen<sup>3</sup>:

1. Kinderen met leukemie in complete remissie gedurende minimaal 12 maanden en een aantal lymfocyten van minimaal  $1,2 \cdot 10^9/l$ .
2. Kinderen met solide tumoren in remissie.
3. Kinderen met ernstig constitutioneel eczeem.

4. Kinderen vóór aanvang van electieve immuunsuppressie, bijvoorbeeld auto-immuunziekten, orgaantransplantaties.
  5. Gezinsleden van bovengenoemde groepen.
  6. Medewerkers in de gezondheidszorg, in het bijzonder diegenen die werkzaam zijn op de afdelingen kindergeneeskunde, pediatrie, oncologie, obstetrie (met name de polikliniek), immuundeficiënties.
  7. Vrouwen met kinderwens.
- Er is expliciet aangegeven dat algemene vaccinatie niet aan de orde is.

Ad 3. De goede resultaten met postexpositieprofylaxe met antivirale middelen in Japan zijn verkregen bij gezonde kinderen. Voorlopig zijn er geen studies bekend bij risicogroepen, zodat eerst een oordeel kan worden gegeven na een studie. Bovendien moet de toediening van oraal aciclovir als obsoleet worden beschouwd door de slechtere resorptie ten opzichte van de valine-ester. Deze is echter (nog) niet verkrijgbaar in een pediatrie vorm, zodat postexpositieprofylaxe met antivirale middelen bij patiënten in de risicogroep voorlopig nog geen reële optie is.

Ad 4. Postexpositievaccinatie met het huidige vaccin is mogelijk tot drie dagen na het contact. De bescherming is in dat geval 70 tot 100%.<sup>4,5</sup> Bij risicogroepen is het voorlopig nog gecontra-indiceerd, zodat bij personen uit deze groepen VZIG vooralsnog de voorkeur heeft. Mogelijk zullen nieuwe, geïnactiveerde vaccins worden ontwikkeld met minder risico's bij toediening aan risicogroepen. Postexpositieprofylaxe lijkt echter wel een adequaat middel bij gezonde seronegatieve volwassenen na een contact.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat registratie van het varicella-zoster-vaccin in Nederland aanbevelenswaardig is en voorbereid moet worden.

### 7.2 Wat zijn de kosten van blootstelling aan varicella?

Het is moeilijk een nauwkeurige schatting van de kosten te maken. Weber en collega's deden gedurende één jaar onderzoek naar de blootstelling aan VZV van medewerkers en patiënten in het Memorial Hospital in North Carolina.<sup>6</sup> In die periode bestudeerden zij 37 blootstellingen, waarvan tweederde zich voordeed in het ziekenhuis, veroorzaakt door negen patiënten, twee medewerkers en drie bezoekers. 120 patiënten en >300 medewerkers werden mogelijk blootgesteld aan besmetting; 31% had geen varicella in hun voorgeschiedenis en waren mogelijk vatbaar. Slechts één persoon (een medewerker) ontwikkelde klinische varicella als gevolg van deze blootstelling.

De volgende kosten werden gemaakt:

- Kosten van ziekteverlof van seronegatieve medewerkers in de periode van zeven tot 21 dagen na blootstelling. Hierbij kunnen de kosten voor vervanging geteld worden.
- Laboratoriumkosten in verband met screening op antistoffen.

- Kosten van verzorging van patiënten in aparte (eenpersoons)kamers.
- Kosten van de preventie en de behandeling met VZIG en aciclovir.

De totale kosten van de maatregelen in dat jaar (1986) bedroegen bijna \$56.000.

### Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om in Nederland een inventarisatie van de kosten van het huidige beleid in relatie met VZV-infecties uit te voeren.

De werkgroep beveelt aan om, nadat aan de eerdergenoemde aanbevelingen is voldaan, (selectieve) VZV-vaccinatie voor te bereiden.

De werkgroep beveelt aan om, na registratie van VZV-vaccin een nieuwe richtlijn 'Varicella' op te stellen.

### Literatuur

1. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
2. Anonymous. National, state and urban vaccination coverage levels among children aged 19-35 months-United states, 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50:637-41.
3. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. Ratgeber Infektionskrankheiten. 20. Folge Varizellen, Herpes zoster. 2000;46:365-9.
4. Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000;105:84-8.
5. Asano Y, Hirose S, Iwayama S, Miyata T, Yazaki T, Takahashi M. 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* 1982;25:43-5.
6. Weber DJ, Rutala WA. PRN. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. *Am J Public Health* 1988;78:19-23.

## Hoofdstuk 8

# Implementatie

### Inleiding

Bevordering van de wetenschappelijke onderbouwing van het medisch handelen (de kennis en kunde) en van de zorgverlening in ruimere zin neemt al geruime tijd een prominente plaats in op de agenda van de medisch-specialistische verenigingen maar ook van de overheid. De conclusie van de Minister in een Medical (Health) Technology Assessment -voortgangsrapportage (MTA of HTA = het onderbouwen van het medisch handelen en de zorgverlening met wetenschappelijk bewijs) van februari 1997 is dat de uitkomsten van MTA inderdaad in toenemende mate vastgelegd worden in richtlijnen voor het professioneel medisch(-specialistisch) handelen maar dat zij in een te traag tempo of in te geringe mate de kwaliteit van zorg in de dagelijkse praktijk lijken te beïnvloeden.<sup>1</sup>

Daaropvolgend heeft een commissie op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de elementen besproken die belangrijk zijn voor verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. Deze commissie stelt dat, naast wetenschappelijk onderbouwde professionele kennis en kunde, de toenemende noodzaak tot samenwerking door vervaechting van zorgpraktijken en het steeds mondiger en beter geïnformeerd raken van de patiënt belangrijke pijlers zijn in de verbetering van de kwaliteit van zorg.<sup>2</sup>

Medisch-professionele kennis en kunde kenmerken zich door de vaardigheid objectieve vak-kennis toe te passen in concrete situaties waarbij door een vertaalslag epidemiologische informatie, patiëntspecifieke gegevens en organisatorische (rand)voorwaarden geïntegreerd worden in het handelen. Verbetering van kwaliteit van zorg is eigenlijk alleen mogelijk door verbetering van de genoemde vier dimensies (vakkennis, epidemiologische gegevens, patiëntgegevens en organisatorische aspecten) in een geïntegreerd systeem.

### Wetenschappelijke onderbouwing

De implementatie van medisch-specialistische richtlijnen is in Nederland niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit dit soort onderzoek kunnen conclusies getrokken worden die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van medisch-specialistische richtlijnen. In een recent rapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn, op basis van het gepubliceerd onderzoek, belemmerende en bevorderende factoren beschreven voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven.<sup>3</sup> In dit rapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd.<sup>3,4</sup> Richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden blijken relatief succesvol.

Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn een belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en na acceptatie ook op de implementatie.<sup>3,4</sup> Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie is gevolgd, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en dat in de richtlijn, waar relevant, aandacht is geschonken aan patiënt- en maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten of zorgorganisatie) naast het zogverlenersperspectief. Een expertvalide instrument (AGREE-instrument) ter controle van deze items is beschikbaar.<sup>5</sup>

## Conclusies

Niveau C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Een richtlijn wordt een belangrijk instrument ter verbetering van de kwaliteit van zorg gevonden maar het effect ervan, gemeten op het niveau van implementatie (toepassing), is op dit moment nog niet optimaal.</li> </ul>
Niveau D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Over de effectiviteit van een richtlijn, gemeten op het niveau van de kwaliteit van zorg (patiëntniveau) kan nog geen betrouwbare uitspraak worden gedaan.</li> </ul>
Niveau D	<ul style="list-style-type: none"> <li>De – expertvalide – kwaliteit van een richtlijn is evalueerbaar aan de hand van een norm (AGREE-norm) waarbij ervan wordt uitgegaan dat het voldoen aan deze norm de implementatie van de richtlijn bevordert en de kwaliteit van zorg verbetert.</li> </ul>
Niveau D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Er bestaat expertconsensus over het feit dat in een goede richtlijn naast de vakkennis ook epidemiologische gegevens, de patiëntvisie en de organisatorische aspecten besproken worden.</li> </ul>

## Overige Overwegingen

Deze richtlijn is opgesteld, mede aan de hand van de bovengenoemde AGREE-norm waardoor grotendeels is voldaan aan de expertvalide eisen voor een goede richtlijn. De richtlijn is transparant in de argumentatie waar het de balans betreft tussen wetenschappelijke overwegingen met overige overwegingen als praktijkorganisatie (beschikbaarheid, uitvoerbaarheid, zorgverleners) en patiëntwensen en voorkeuren, maatschappelijk belang (kosten, laagdrempeligheid en inkadering). Behalve een intrinsiek optimale richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen echter<sup>3</sup>:

- het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn);
- er bestaat geen één-op-één-relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën;
- voor implementatie moet aandacht worden besteed aan bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie (pér doelgroep en/of setting).

De werkgroep heeft de volgende keuzes gemaakt ter bevordering van de implementatie:

- De werkgroep heeft ter bevordering van de implementatie de richtlijn zo intensief mogelijk onder de leden van de relevante wetenschappelijke verenigingen verspreid. Een zo groot

mogelijk draagvlak wordt gecreëerd door een landelijke hoorzitting te organiseren en de richtlijn in iedere betrokken (wetenschappelijke) vereniging voor te dragen en te bespreken.

- De werkgroep is van mening dat delen van de richtlijn, rekening houdend met lokale omstandigheden waar relevant, omgezet zouden moeten worden in (afdelings-)protocollen.
- De belangrijkste adviezen zijn in een samenvatting verwerkt.
- Op komende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen zal opnieuw bespreking van de richtlijn geagendeerd worden om ‘startproblemen’ met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.
- De commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen aan de gemeenschappelijke ontwikkeling en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven zal bijdragen aan een optimale implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van de zorg.

De werkgroep adviseert alle aan de ontwikkeling van deze richtlijn deelnemende verenigingen en implementatieplan op te stellen, passend binnen bovengenoemde initiatieven en vervolgens ook een evaluatie van de implementatie te initiëren.

De werkgroep adviseert – waar relevant – delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.

## Literatuur

1. Borst Eilers E. Ministerie VWS. Medische technologie assessment en doelmatigheid van zorg (brief). Rijswijk VWS (CSZ/EZ-9748001); 1997.
2. Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad;2000:18.
3. Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit; 2000.
4. NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effect Health Care; 1999.
5. The AGREE collaboration. Agree instrument. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org).



