

N3 Aanbeveling 2020 Varicella

infecties

Deze aanbeveling werd ontwikkeld door drs. A. Kunst (kinderarts-fellow neonatologie AUMC) en dr. D.H. Visser (kinderarts-neonatoloog AUMC) in samenwerking met dr. E. d'Haens (kinderarts-neonatoloog Isala klinieken), dr. M. Hemels (kinderarts-neonatoloog Isala klinieken), dr. D. Pajkrt (kinderarts-infectioloog AUMC), dr. E. van Leeuwen (gynaecoloog-perinatoloog AUMC), E. de Bruijne (deskundige infectiepreventie AUMC) en alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen.

[Betrokken NICU-verpleegkundige](#): K. Tiemessen

De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt.

Als basis voor deze aanbeveling zijn 2 (concept) richtlijnen gebruikt. Allereerst de richtlijn "Varicella"⁽¹⁾, welke in juni 2020 is gepubliceerd door afgevaardigden van o.a. de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en Nederlandse vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG). Daarnaast is het consensusprotocol "Varicella" van de werkgroep neonatale infectieziekten (2018) gebruikt⁽²⁾.

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor gebruik door artsen (i.o.), physician assistants (i.o.) en verpleegkundig specialisten (i.o.). Deze aanbeveling is tevens bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten opgenomen op de NICU met een varicella infectie danwel blootstelling aan varicella.

Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

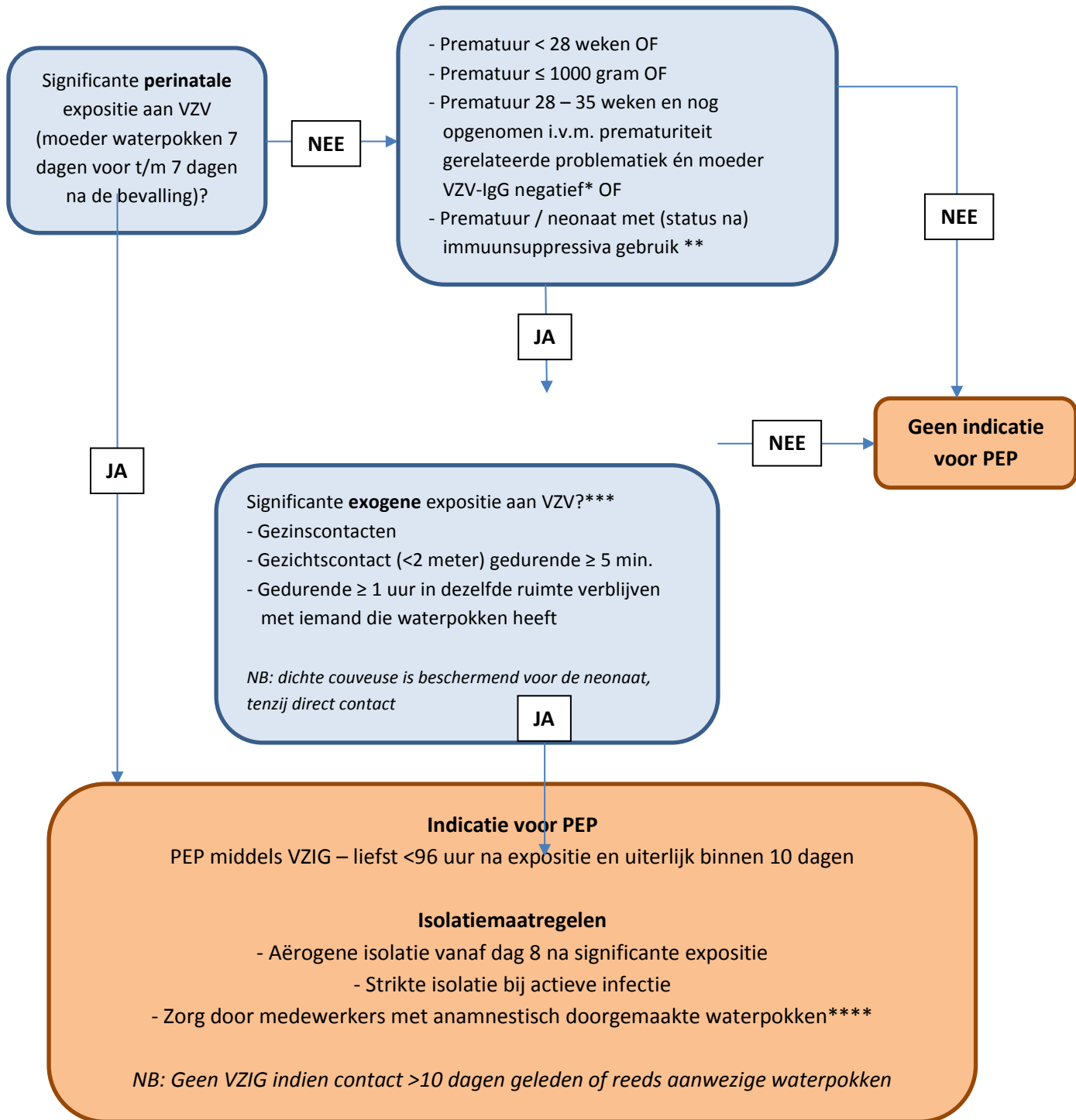
Inhoudsopgave

Verantwoordelijkheden	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Doelgroep	2
Samenvatting - flowchart/tabel	5
Afkortingen.....	6
Epidemiologie en achtergrond.....	7
Besmettelijkheid en incubatietijd	8
Significante expositie	8
Immunisatie	9
Passieve immunisatie.....	9
Actieve immunisatie.....	9
Ziektebeloop	9
Klinische symptomen en complicaties.....	10
Diagnostiek, beleid en behandeling	11
Diagnostiek.....	11
Beleid en behandeling	11
Waterpokken gedurende zwangerschap en partus.....	12
Maternaal waterpokkencontact tijdens de zwangerschap.....	12
Maternale waterpokkeninfectie tijdens de zwangerschap	13
Congenitaal varicella syndroom	13
Maternale waterpokkeninfectie.....	14
Behandeling van moeder.....	14
Behandeling van de neonaat.....	15
Waterpokken en de neonaat	15
Neonataal waterpokkencontact	15

Neonatale waterpokkeninfectie	16
Isolatiemaatregelen	17
Bezoekers op de NICU	18
Adviezen met betrekking tot VZV	18
Adviezen met betrekking tot borstvoeding	19
Adviezen met betrekking tot herpes zoster infectie (gordelroos)	19
Disclaimer	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Verwijzingen	20

Samenvatting - flowchart/tabel

Stroomschema: postexpositieprofylaxe (PEP) voor **pasegeborenen** na perinatale of exogene expositie



*Moeders met een ernstige (verworven) cellulaire immunestoornis kunnen als VZV-IgG negatief beschouwd worden, zie ook tabel 1 in de volledige [NVMM-richtlijn](#) (1)

**Voor specificaties: zie tekst (hoofdstuk: beleid en behandeling)

***Voor nadere uitleg: zie tekst (hoofdstuk: besmettelijkheid en incubatietijd)

****Medewerkers die anamnesticch geen waterpokken hebben doorgemaakt of seronegatief zijn dienen na significante expositie contact op te nemen met de arbodienst van het eigen ziekenhuis over de eventueel te nemen maatregelen

Afkortingen

CVS: Congenitaal varicella syndroom

IgG: Immunoglobuline G

NVK: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

NVMM: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

NVOG: Nederlandse vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

PEP: Postexpositieprofylaxe

VZV: Varicella zoster virus

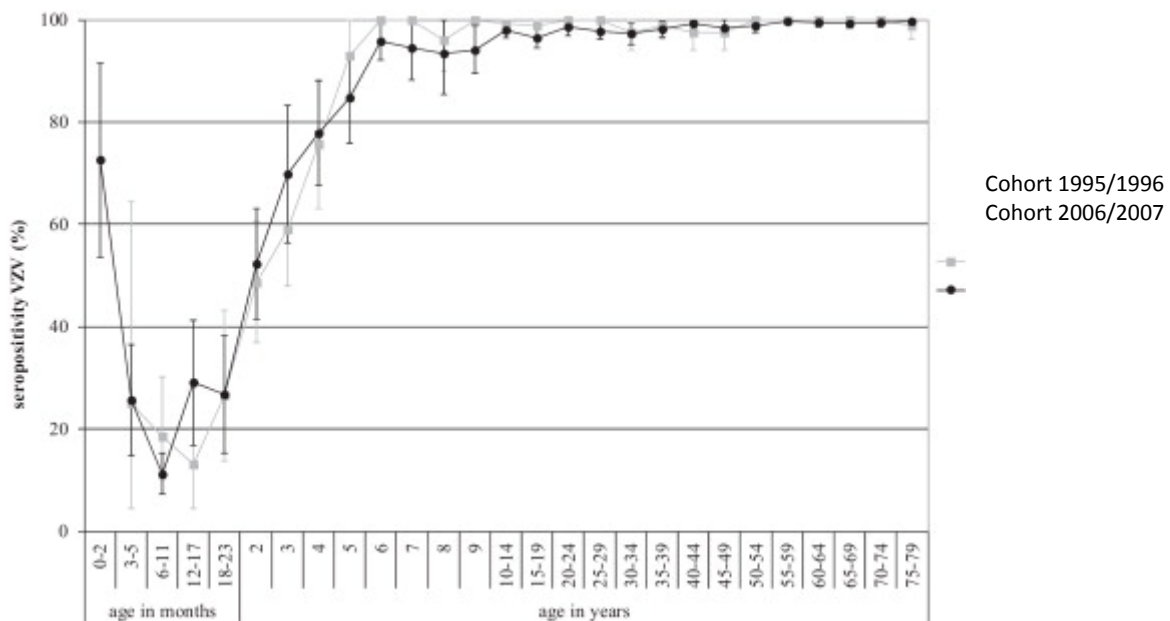
VZIG: Varicella zoster immuunglobulinen

Epidemiologie en achtergrond

Varicella (waterpokken) wordt veroorzaakt door het varicella zoster virus (VZV). Het is een dubbelstrengs DNA-virus, onderdeel van de groep herpesvirussen en een frequent voorkomende en zeer besmettelijke virusinfectie. Infecties met VZV komen overal ter wereld voor. In gebieden met een gematigd klimaat heeft >95% van de twaalfjarigen waterpokken doorgemaakt. Dit in tegenstelling tot de (sub)tropen, waar op die leeftijd de seroprevalentie lager ligt (3; 4).

Ook in Nederland is VZV een frequent voorkomende infectie. Onder de Nederlandse bevolking is de gemiddelde seroprevalentie hoog. Al vanaf 6-jarige leeftijd heeft meer dan 95% VZV specifieke antilichamen (zie figuur 1) (5).

Normaal verloopt de ziekte mild, maar bij volwassenen, immuungecompromitteerden en na perinatale besmetting kan de ziekte ernstig tot zelfs dodelijk verlopen.



Figuur 1: Leeftijdsspecifieke seroprevalentie in Nederland voor VZV specifieke antilichamen, met 95% betrouwbaarheidsintervallen (5)

Besmettelijkheid en incubatietijd

Verspreiding van het virus verloopt aërogeen, via direct slijmvliescontact en via blaasjesvocht. Daarnaast kan een zwangere vrouw VZV transplacentair overdragen naar de foetus.

De besmettelijke periode duurt vanaf 48 uur voor het uitbreken van de blaasjes totdat deze volledig zijn ingedroogd. De incubatieperiode is gemiddeld 13 tot 18 dagen, met een spreiding van 10 tot 21 dagen ^(6; 7). Bij immuungecompromitteerden is, als het gaat om een primaire infectie, de incubatietijd korter en blijft men ook langer infectieus. Om die reden worden, voor alle patiëntengroepen, isolatiemaatregelen afgesproken vanaf dag 8 na het waterpokkencontact. De kortere incubatietijd geldt ook voor neonaten die transplacentair zijn besmet. Na toediening van varicella zoster immunoglobuline (VZIG, passieve immunisatie) wordt de incubatietijd tot en met 28 dagen na expositie verlengd ⁽⁶⁾.

Significante expositie

De criteria voor significante expositie aan VZV met een redelijke kans op infectie zijn als volgt gedefinieerd ⁽⁶⁾:

- Deel uitmaken van hetzelfde huishouden als de waterpokkenpatiënt in de besmettelijke periode (gezinscontact).
- Gedurende ten minste 5 minuten op een afstand van ≤ 2 meter contact hebben met een persoon met waterpokken in de besmettelijke periode (gezichtcontact).
- Gedurende ≥ 1 uur in dezelfde ruimte verblijven als een persoon met waterpokken in de besmettelijke periode.
- Pasgeborenen wiens moeder 7 dagen voor tot 7 dagen na de bevalling waterpokken ontwikkelt, geteld vanaf het moment van ontstaan van blaasjes.

NB: een gesloten couveuse wordt beschouwd als beschermend voor de neonaat tenzij de couveuse open is geweest en er sprake is geweest van significante expositie .

Immunisatie

Passieve immunisatie

De antistoffen in humaan VZIG neutraliseren het VZV waardoor het virus zich niet meer kan binden aan de doelwitcel, replicatie wordt voorkomen en verdere eliminatie plaatsvindt. Een VZV-infectie kan hiermee worden voorkomen of afgezwakt. De werkingsduur is ongeveer 2 weken, mogelijk langer (8). De indicaties voor VZIG komen verderop in dit protocol aan bod.

Actieve immunisatie

Voor patiënten met een verhoogd risico op een ernstige verloopende waterpokkeninfectie is een vaccin beschikbaar. Dit valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Ziektebeloop

Porte d'entrée is het respiratoire epitheel van de nasopharynx, hier vindt de eerste replicatie plaats. Na 48-72 uur volgt een viremie en wordt het virus naar de andere lymfklierstations, lever en milt getransporteerd. In deze organen volgt een tweede replicatiefase, die 9-12 dagen na besmetting aanleiding geeft tot een tweede viremie. In deze tweede fase bereikt het virus het eindorgaan, meestal de huid (incl. de behaarde hoofdhuid), waar de kenmerkende huidlaesies ontstaan die uiteindelijk na 5-7 dagen weer indrogen en daarna afvallen ⁽¹⁾.

Na de infectie trekt het virus zich terug in de sensibele ganglia en dit resulteert vrijwel altijd in levenslange immuniteit tegen waterpokken. Reactivatie is mogelijk en resulteert dan in gordelroos. Ook kinderen kunnen gordelroos krijgen, vooral wanneer zij op zeer jonge leeftijd waterpokken hebben doorgemaakt.

Klinische symptomen en complicaties

Een varicella infectie presenteert zich met typische maculae, papulae en vesiculae in verschillende stadia. Opvallend is dat deze laesies niet synchroon ontstaan. Na enkele dagen kunnen alle stadia tegelijk worden gezien. Na een aantal dagen drogen de laesies in onder korstvorming. Deze korstjes zijn niet besmettelijk. Daarnaast kan er sprake zijn van geringe temperatuursverhoging, algemene malaise en jeuk ⁽⁶⁾.

De belangrijkste complicatie is een bacteriële superinfectie, meestal met residente huidflora als *Streptococcus pyogenes* (Groep-A betahemolytische streptokok) of *Staphylococcus aureus*. Deze superinfectie komt met name voor in de huid, KNO-gebied, conjunctivae en gastro-intestinaal. Ook een pneumonie kan voorkomen. Zeldzamere complicaties zijn cerebellitis en encefalitis ^(6; 9).

Een ernstig beloop van waterpokken kan worden gezien bij de volgende groepen ^(1; 6):

- Foetus indien moeder waterpokken doormaakt tijdens de zwangerschap
- Prematuren geboren AD <28 weken en/of ≤1000 gram ongeacht de VZV-status van moeder
- Prematuren geboren ≥ AD 28 weken en < 35 weken van VZV-negatieve moeders^a
- Pasgeborenen van moeders die zichtbare waterpokken ontwikkelen binnen een periode van 7 dagen voor tot en met 7 dagen na de bevalling
- Seronegatieve personen vanaf 12 jaar, met name zwangere vrouwen
- Immungecompromitteerde patiënten

Bij pasgeborenen van een moeder met actieve waterpokken die zijn ontstaan 7 dagen voor

^a In het geval van een dubieuze uitslag (VZV-IgG waarde in het grensgebied) kan niet met zekerheid worden gezegd dat waterpokken zijn doorgemaakt. In dat geval is het advies om moeder als VZV negatief te beschouwen. De afkapwaarden zijn afhankelijk van de lokaal gebruikte apparatuur.

Moeders met een ernstige (verworven) cellulaire immuunstoornis worden VZV-IgG negatief beschouwd, zie ook de tabel 1 in de volledige [NVMM-richtlijn](#) ⁽¹⁾

tot en met 7 dagen na de partus bestaat het risico op het ontwikkelen van een gegeneraliseerde VZV-infectie binnen de eerste 2 levensweken. Dit uit zich met gegeneraliseerde blaasjes en kan gepaard gaan met sepsis-achtige verschijnselen. Hepatitis, pneumonie en meningo-encefalitis kunnen het beeld verder compliceren. Hierbij is een mortaliteit tot 30% beschreven ^(1; 10).

Diagnostiek, beleid en behandeling

Diagnostiek

Over het algemeen is het klinisch beeld van een waterpokkeninfectie dusdanig typisch dat aanvullende diagnostiek niet noodzakelijk is. Indien gewenst kan het blaasjesvocht ingestuurd worden voor virusisolatie.

Daarnaast kan serologisch onderzoek worden verricht. De positief voorspellende waarde van anamnestic doorgemaakte waterpokken voor immuniteit tegen VZV in Nederland is hoog (>98,6%), voor niet-Westerse immigranten ligt dit getal iets lager ⁽¹¹⁾. Naast de hoge positief voorspellende waarde van de persoonlijke anamnese, blijkt het doormaken van waterpokken bij kinderen in het gezin ook positief voorspellend voor de seropositiviteit van ouders ⁽¹²⁾.

Als een pasgeborene is blootgesteld aan waterpokken voor, tijdens of na de partus kan het noodzakelijk zijn diagnostiek in te zetten bij moeder en/of pasgeborene.

Beleid en behandeling

Als basis voor dit onderdeel is de recent verschenen richtlijn van de NVMM (met goedkeuring van de NVK en NVOG) gebruikt. Op basis van de meest recente literatuur en richtlijnen van de landen om ons heen is ervoor gekozen de termijn waarbinnen behandeling in de vorm van VZIG moet worden gestart te verruimen.

Er zijn geen RCT's die het effect van VZIG hebben onderzocht bij perinataal blootgestelde kinderen of neonaten. Op basis van observationeel bewijs en klinische expertise wordt VZIG als effectief beschouwd bij deze groep ^(1; 13).

Het advies is om VZIG bij voorkeur binnen 96 uur na significante expositie toe te dienen, maar dit is nog effectief tot 10 dagen erna. De toediening van VZIG binnen 96 uur of tussen 96 uur en 10 dagen na significante expositie laat een vergelijkbare incidentie en vermindering van waterpokken zien ^(14; 15; 16; 17; 18; 19). Deze studies zijn helaas niet vergelijkend en van lage kwaliteit.

Er is 1 onderzoek, verricht bij immuungecompromitteerde kinderen, dat gelijke effectiviteit tegensprekt. Uit dit onderzoek blijkt dat de kans op ziekte toeneemt naarmate de tijd tussen significante expositie en het toedienen van VZIG toeneemt, maar dat de ziekte in alle gevallen wordt afgezwakt vergeleken met geen behandeling ⁽²⁰⁾.

In navolging van andere buitenlandse richtlijnen (o.a. USA, UK) is de toedieningstermijn van VZIG verruimt naar 10 dagen ^(1; 14; 21).

Toediening van VZIG is niet zinvol indien al waterpokken gediagnosticeerd zijn ⁽¹⁾.

In deze paragraaf volgt per situatie een advies over het te volgen beleid. Zie hiervoor ook het stroomschema aan het begin van deze aanbeveling.

Waterpokken gedurende zwangerschap en partus

Maternaal waterpokkencontact tijdens de zwangerschap

Indien de anamnese voor een doorgemaakte waterpokkeninfectie in het verleden positief is, is het beleid expectatief. Wanneer deze negatief of onzeker is dient cito de maternale serostatus voor VZV bepaald te worden, mits het waterpokkencontact <10 dagen geleden is. Als de moeder seronegatief blijkt dient zij zo snel mogelijk te starten met VZIG, het liefst binnen 96 uur en uiterlijk binnen 10 dagen na expositie.

Maternale waterpokkeninfectie tijdens de zwangerschap

De incidentie van waterpokkeninfecties bij zwangere vrouwen in Nederland bedraagt 1:2000-1:3000. Bij allochtone zwangeren ligt de incidentie veelal hoger, afhankelijk van de immunoprevalentie in de fertiele leeftijdsgroep in het land van herkomst. Deze is over het algemeen lager dan in Nederland.

VZV kan over de placenta gaan. De meeste transplacentaire infecties verlopen asymptomatisch, maar kunnen aanleiding geven tot vroeggeboorte, IUGR of het congenitaal varicella syndroom (CVS) ⁽²²⁾.

Voor de behandeling van een waterpokkeninfectie bij zwangere vrouwen is weinig evidence, echter waterpokken kunnen bij hen zeer ernstig verlopen (een varicella pneumonie is de meest voorkomende complicatie). Derhalve is het advies vanuit de NVOG om hen te behandelen met intraveneus aciclovir of oraal valaciclovir ⁽¹⁾. Van aciclovir zijn geen schadelijke effecten op de foetus bekend, van valaciclovir zijn tot op heden ook geen nadelige gevolgen beschreven ⁽⁸⁾.

Congenitaal varicella syndroom

Indien een primo-infectie met VZV plaatsvindt in de eerste 20 weken van de zwangerschap bestaat de kans op het congenitaal varicella syndroom. De incidentie van CVS door een waterpokkeninfectie van de moeder in de eerste 20 weken van de zwangerschap is 1-2% ^(6; 22). Het risico hierop is het grootst in de periode van 13-20 weken (geschat risico 2% - 95% CI 0.8-4.1%), tijdens de eerste 13 weken is dit risico kleiner (geschat risico 0.4% - 95% CI 0.5-1.5%) ^(22; 23).

Dit syndroom bestaat uit huiddefecten, oogafwijkingen en hypoplastische ledematen met contracturen al of niet in combinatie met afwijkingen in het centraal zenuwstel ^(1; 22).

Na de 24^e zwangerschapsweek wordt het CVS nog maar zeer zelden beschreven ⁽²²⁾.

Herpes zoster tijdens de zwangerschap levert geen risico op het congenitaal varicella syndroom.

Ouders dienen gecounseld te worden t.a.v. het risico op congenitaal varicella syndroom en krijgen een GUO (geavanceerd ultrageluid onderzoek) aangeboden bij AD 20-22 weken. Er is geen indicatie voor het electief beëindigen van de zwangerschap.

Maternale waterpokkeninfectie rondom de partus

Gezien het ernstige beeld van neonatale waterpokken, de grote kans op het optreden van waterpokken bij de neonaat indien de moeder 7 dagen voor tot en met 7 dagen na de partus zichtbare waterpokken krijgt én het vaak ontbreken van VZV-antistoffen in deze groep is het advies om neonaten van deze moeders te behandelen met VZIG ⁽¹⁾. Er zijn weinig bijwerkingen van VZIG, terwijl een neonatale waterpokkeninfectie potentieel ernstig kan verlopen. Na toediening van VZIG aan de neonaat neemt de kans op het krijgen van een (ernstige) infectie en op mortaliteit significant af ⁽²⁴⁾. Dit is tevens conform de Engelse richtlijnen ⁽²¹⁾. De Amerikanen hanteren nog altijd een termijn van 5 dagen voor tot en met 2 dagen na de partus, echter de bewijskracht hiervoor is niet groot.

Kinderen van moeders die meer dan 7 dagen voor de geboorte waterpokken kregen hadden bijna allemaal IgG-antistoffen (24). Uitzondering hierop zijn de prematuren geboren <28 weken en/of <1000 gram. Zij hebben transplacentair nog onvoldoende maternale antistoffen ontvangen ⁽²⁵⁾.

Behandeling van moeder

Gezien het risico op een zeer ernstig beloop is het advies vanuit de NVOG om de moeder te behandelen met intraveneus aciclovir of oraal valaciclovir ⁽¹⁾.

Er is geen indicatie voor het electief beëindigen van de zwangerschap. Indien men wil interveniëren is het advies tot minimaal 7 dagen te wachten na het ontstaan van de waterpokken (mits de maternale en foetale conditie dit toelaten) ⁽¹⁾.

Behandeling van de neonaat

De neonaat van wie de moeder waterpokken ontwikkelt in de periode van 7 dagen voor tot 7 dagen na de partus dient zo snel mogelijk (streven <96 uur) postpartum VZIG toegediend te krijgen, maar uiterlijk binnen 10 dagen na de geboorte. Dit is onafhankelijk van eventuele behandeling (VZIG en/of aciclovir) van moeder. Er is geen indicatie voor profylactische toediening van aciclovir naast VZIG. Indien de neonaat toch actieve waterpokken ontwikkelt is behandeling met aciclovir wel geïndiceerd.

Waterpokken en de neonaat

Neonataal waterpokkencontact

In het algemeen wordt aangenomen dat transplacentaire overdracht van immuunglobuline vooral in het 3^e trimester van de zwangerschap plaatsvindt. Prematuur geboren kinderen <28 weken en/of pre-/dysmatuuren met een gewicht ≤1000 gram worden daarom, ongeacht de VZV-serostatus van moeder, beschouwd als IgG-negatief en gezien hun premature status ook min of meer als immuungecompromitteerd ⁽²⁵⁾. Gezien de verwachte grotere kans op complicaties van waterpokken bij deze kinderen wordt geadviseerd hen te behandelen met VZIG na significante expositie aan een persoon met waterpokken in de besmettelijke periode. Dit advies is geldig zo lang zij nog opgenomen zijn in verband met aan prematuriteit gerelateerde problematiek ^(1; 6).

Prematuren die na ≥28 weken zwangerschapsduur geboren worden maar nog wel zijn opgenomen vanwege prematuriteit of de gevolgen daarvan zijn mogelijk extra kwetsbaar voor complicaties van waterpokken. Daarom wordt, indien moeder VZV-negatief is^b, ook aan

deze groep VZIG toediening geadviseerd na significante expositie aan waterpokken gedurende de neonatale periode; in ieder geval tot een amenorroeduur van 35 weken én totdat geen intensieve zorg meer nodig is ^(1; 14). Start deze behandeling zo snel mogelijk (streven <96 uur), maar uiterlijk binnen 10 dagen na significante expositie aan waterpokken. Overweeg behandeling met (val)aciclovir indien er sprake is van een doorbraakinfectie na postexpositieprofylaxe voor varicella ⁽¹⁾.

Behandeling met VZIG is geïndiceerd na significante expositie aan VZV bij:

- Prematuren geboren < AD 28 weken en /of een geboortegewicht ≤ 1000 gram, die nog opgenomen zijn voor aan prematuriteit gerelateerde problematiek, *ongeacht* de serostatus en eventuele behandeling van moeder
- Prematuren geboren ≥ AD 28 weken en < 35 weken van VZV-negatieve moeders^b
- Prematuren/neonaten met 1 maand tevoren systemisch steroïden gebruik^c
- Neonaten met aangeboren of verworven immunodeficiëntie

Neonatale waterpokkeninfectie

Waterpokkeninfecties bij a terme neonaten ouder dan 1 week verlopen over het algemeen mild. Besmettingen via derden (o.a broertjes en zusjes) verlopen minder ernstig, aangezien dan bij de pasgeborene de normale besmettingscyclus met antistofopbouw doorlopen wordt. Behandeling met aciclovir is alleen geïndiceerd in het geval van een ernstige infectie, pneumonie of indien er neurologische complicaties zijn. Tevens is behandeling geïndiceerd

^b In het geval van een dubieuze uitslag (maternale VZV-IgG waarde in het grensgebied) kan niet met zekerheid worden gezegd dat waterpokken zijn doorgemaakt. In dat geval is het advies om moeder als VZV negatief te beschouwen en de prematuur wel te behandelen met VZIG. De afkapwaarden zijn afhankelijk van de lokaal gebruikte apparatuur.

Moeders met een ernstige (verworven) cellulaire immunestoornis worden VZV-IgG negatief beschouwd, zie ook de tabel 1 in de volledige [NVMM-richtlijn](#) (1)

^c De mate van immuunsuppressie wordt bepaald door de klasse van het immunosuppressivum en de dosis en lengte van toediening van het middel. Binnen de neonatologie worden met name corticosteroïden gebruikt. Lage doseringen prednison (<0,5 mg/kg/d) worden als niet-significant immuunsuppressief beschouwd. Voor kinderen <10 kg geldt dat een prednison dosis (of een equivalent daarvan) van ≥ 0,5 mg/kg/dag gedurende ≥ 2 weken wordt geclassificeerd als immuunsuppressief, een dosis van ≥ 2 mg/kg/dag als ernstig immuunsuppressief. Een maand na het staken van de therapie is weer een normale immunerespons te verwachten (29).
Equivalenten: Prednison 0,5 mg/kg/d = 2 mg/kg/d hydrocortison = 0,08 mg/kg/d dexamethason.

Indien de neonaat en/of de moeder een ander immuunsuppressivum gebruikt adviseren wij de NVMM Richtlijn Varicella (1) te raadplegen voor een passend advies t.a.v. de eventuele behandeling met VZIG.

bij neonaten met een aangeboren of verworven immunodeficiëntie. De behandelduur is minimaal 7 dagen en wordt gecontinueerd totdat alle laesies ingedroogd zijn en er geen nieuwe blaasjes bij zijn gekomen ⁽¹⁾.

Doseringen bij profylaxe en therapie

Varicella Zoster Immunoglobuline (VZIG):

Op dit moment is het eerder gebruikte VariQuin langere tijd niet beschikbaar. De IGJ heeft daarom toestemming gegeven voor import van VariZIG zonder voorafgaande individuele toestemming van de inspectie.

Het middel dient langzaam, diep intramusculair (IM) toegediend te worden, bij voorkeur op lichaamstemperatuur. Bij een contra-indicatie voor IM-injecties (hemorragische diathese) kan de injectie subcutaan worden gegeven.

Geadviseerd wordt de toediening te herhalen wanneer er opnieuw een significante expositie aan waterpokken is vanaf drie weken na de eerste toediening van VZIG.

Voor een doseeradvies verwijzen wij naar het kinderformularium.

Aciclovir:

Behandeling met aciclovir gedurende minimaal 7 dagen. Doorbehandelen tot alle blaasjes volledig zijn ingedroogd en er geen nieuwe blaasjes meer zijn bijgekomen.

Voor een doseeradvies verwijzen wij naar het kinderformularium.

Isolatiemaatregelen

In deze richtlijn wordt een advies gegeven t.a.v. de te nemen isolatiemaatregelen. Deze zijn gebaseerd op de richtlijnen van de Werkgroep Infectie Preventie ⁽²⁶⁾. Lokaal kunnen deze maatregelen anders zijn in overleg met de lokale afdeling infectiepreventie.

- Na significante expositie aan waterpokken gaat de neonaat vanaf dag 8 na (eerste) contact met waterpokken t/m dag 21 (na laatste contact) in aërogene isolatie^d.
Dagelijks dient inspectie plaats te vinden op aanwezigheid van blaasjes.
- Bij klinisch vastgestelde waterpokken gaat de patiënt in strikte isolatie totdat alle blaasjes volledig ingedroogd zijn.
 - Een medewerker of bezoeker die waterpokken heeft doorgemaakt hoeft geen mond/neusmasker te dragen bij het betreden van de kamer of tijdens de verzorging.
 - Medewerkers of bezoekers die geen waterpokken hebben doorgemaakt komen bij voorkeur niet bij deze patiënt. Indien dit niet anders kan, moeten zij de persoonlijke beschermende maatregelen treffen die horen bij strikte isolatie.
- Heeft de patiënt na 21 dagen^d (na laatste contact) geen blaasjes ontwikkeld dan mag de isolatie opgeheven worden.
- Bij opheffen van de strikte isolatie na een doorgemaakte infectie dient de ruimte conform de richtlijnen gereinigd te worden.

Bezoekers op de NICU

Bezoekers (ongeacht de leeftijd) die anamnestic waterpokken hebben doorgemaakt vormen in principe geen risico voor overdracht van het VZV naar de NICU populati^e (12; 27).

Adviezen met betrekking tot VZV

- Het wordt ontraden om bezoekers met actieve waterpokken toe te laten op de NICU.

^d Patiënten die VZIG hebben gekregen gaan in aërogene isolatie vanaf dag 8 t/m dag 28

- Met betrekking tot bezoekers > 12 jaar die geen waterpokken hebben doorgemaakt wordt geadviseerd dat zij op de NICU mogen komen tenzij er recent waterpokken contact is geweest en/of er ziekteverschijnselen zijn passende bij waterpokken.
- Met betrekking tot bezoekers < 12 jaar die anamnestiche geen waterpokken hebben doorgemaakt wordt afgeraden deze toe te laten op de NICU.
- Bij twijfel over doorgemaakte waterpokken van bezoekers < 12 jaar kan via de huisarts serologie worden ingezet. Indien de serologie negatief is kan worden overwogen om de betreffende persoon te laten vaccineren, dit is mogelijk vanaf de leeftijd van 11 maanden. Werking treedt 2-4 weken na vaccinatie op ⁽⁸⁾. Nadien mag de gevaccineerde op de afdeling komen.

Adviezen met betrekking tot borstvoeding

Ten tijde van een maternale actieve waterpokkeninfectie mag een moeder niet op de NICU komen en kan zij dus geen borstvoeding geven. Het geven van moedermelk is niet gecontraïndiceerd, tenzij er sprake is van actieve laesies op de borst. Indien er een indicatie bestaat voor het geven van immunoglobulines bij de pasgeborene dient dit eerst gegeven te worden alvorens de gekolfde moedermelk wordt gegeven ⁽²⁸⁾.

Adviezen met betrekking tot herpes zoster infectie (gordelroos)

In het geval van een actieve herpes zoster infectie heeft het de voorkeur de NICU niet te bezoeken. Indien toegang tot de afdeling toch gewenst is (ouders), moeten er beschermingsmaatregelen genomen worden:

- Afplakken van het aangedane gebied om de transmissiekans te verkleinen totdat alle blaasjes zijn ingedroogd
- Verhinderen van transmissie via de huid door het dragen van schort en handschoenen

- Bij systemische verschijnselen van verkoudheid: dragen van een mondmasker.

Referenties

1. van Kampen JJA, Vermont CL, et al. NVMM Richtlijn Varicella. Jun 2020.
2. Bekhof J, Bergman KA, d'Haens E (2018). Concept richtlijn Varicella. (Geaccordeerd door werkgroep neonatale infectieziekten).
3. Daulagala S, Noordeen F (2018). Epidemiology and factors influencing varicella infections in tropical countries including Sri Lanka. *Virusdisease*. 29(3):277-84.
4. Al-Turab M, Chehadah W, et al (2018). Varicella infection in the Middle East: Prevalence, complications, and vaccination. *J Res Med Sci*. 23:19.
5. van Lier A, Smits G, Mollema L, et al. (2013). Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in the Netherlands. *Vaccine*. 31(44), 5127-5133.
6. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA (2018). Varicella Zoster Virus Infections. *Red Book - Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st edition*. sl : American Academy of Pediatrics.
7. AH, Ross (1962). Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med*. 276, 369-376.
8. www.farmacotherapeutischkompas.nl. [Online]
9. van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, et al (2011). Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases*. 11(1),85.
10. Meyers JD, (1974). Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *The Journal of infectious Disease*. 129(2), 215-217.
11. van Lier, et al (2018). Ongepubliceerde data uit PIENTER 2 cohort.

12. Linder N, Ferber A, Kopilov U, et al (2001). Reported exposure to chickenpox: a predictor of positive anti-varicella-zoster antibodies in parturient women. *Fetal diagnosis and therapy*. 16(6),423-426.
13. Breuer J, Fifer H (2011). Chickenpox. *BMJ Clinical Evidence*. 04:912.
14. Marin M, Bialek SR, Seward JF (2013). Updated recommendations for use of VariZIG - United States 2013. *MMWR*. 62(28),574.
15. Evans EB, Pollock TM, Cradock-Watson JE, et al. (1980). Human anti-chickenpox immunoglobulin in the prevention of chickenpox. *The Lancet* . 315(8164), 354-356.
16. Kim SJ, Lee BK, Kim YH, et al (2015). Effectiveness of Varicella Zoster Immune Globulin Administration within 96 Hours versus more than 96 Hours after Exposure to the Varicella-Zoster Virus. *Pediatric Infection & Vaccine* . 22(2),55-62.
17. Jespersen C, Helmuth IG, Krause TG. (2016). Varicella zoster immunoglobulin treatment in pregnant women in Denmark from 2005 to 2015: descriptive epidemiology and follow-up. *Epidemiology & Infection*. 144(16), 3426-3434.
18. Koren G, Money D, Boucher M, et al. (2002). Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 42(3), 267-274.
19. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA. (2019). Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *Plos One*. 14(7), e0217749.
20. (1978), Winsnes R. Efficacy of zoster immunoglobulin in prophylaxis of varicella in high-risk patients. *Acta Paediatrica*. 67(1), 77-82.

21. Byrne BMP, Crowley PA, Aitken C (2015). Chickenpox in Pregnancy. Green-top Guideline. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.
22. Ahn KH, Park YJ, Hong SC, et al (2016). Congenital varicella syndrome: A systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 36(563-566).
23. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. (1994). Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *The Lancet*. 343:1548–1551.
24. Miller E, Cradock-Watson TE, Ridehalgh MS (1989). Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *The Lancet*. 334(8659), 371-373.
25. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, van der Klis FRM, et al (2011). Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev*. 87(2):67-72.
26. (2009), Werkgroep Infectiepreventie. "Waterpokken".
27. Heininger U, Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB (2005). Reliability of varicella history in children and adolescents. *Swiss Med Wkly*. 135(17-18):252-255.
28. RM, Lawrence. Transmission of Infectious Diseases Through Breast Milk and Breastfeeding. *Breastfeeding*. 2011 : 406–473.
29. RIVM. Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronische inflammatoire aandoeningen. April 2019, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen>.

GRADE werd gezien het ontbreken van literatuur niet verricht

Onderwerp voor toekomstig onderzoek:

Kinderen van moeders die meer dan 7 dagen voor de geboorte waterpokken kregen hadden bijna allemaal IgG-antistoffen. Uitzondering hierop zijn de prematuren geboren <28 weken en/of <1000 gram. Zij hebben transplacentair nog onvoldoende maternale antistoffen ontvangen.

Moeten kinderen geboren <28 weken van wie de moeder >7 dagen voor de partus waterpokken ontwikkelde toch ook behandeld worden met VZIG om de kans op infectie met waterpokken te verkleinen?

N3 aanbeveling – Varicella infecties

Tabel 1: verschillen / overeenkomsten verschillende NICU's

Lokaal protocol aanwezig: AMC, VUmc, ErasmusMC, Isala, Radboud, UMCG

Landelijk protocol: NVK-richtlijn (conceptrichtlijn 2019), LCI-richtlijn (2014)

Kliniek	Behandeling bij (mogelijk) VZV-contact	Behandeling neonaat indien moeder met VZV	Isolatie	Sibs op de neo	Herpes zoster	BV	Diagnostiek / behandeling moeder?
AMC	- Titer IgG bij AD >28 wkn na contact - Toediening VZIG als profylaxe (<72 uur) aan risicogroepen*	Alle neonaten: VZIG (indien M VZV 7 dgn voor – 7 dgn na partus)	- Strikte isolatie - Dag 10 tm dag 21 - Als VZIG: tm dag 28 - Blaasjes: tot volledige indroging	- <12 jr: welkom mits waterpokken doorgemaakt - Twijfel: serologie via HA → als neg evt vaccineren - >12 jr: welkom (ook als geen waterpokken gehad)	- Liefst niet op afdeling - Beschermingsmaatregelen - Profylaxe criteria als bij rij 1	x	x
VUmc	x	Alle neonaten: VZIG (indien M VZV 5 dgn voor – 2 dgn na partus)	x	x	x	x	- Bij neg of onzekere anamnese (1 ^e trim) - Bij neg of onzekere anamnese en VZV-contact - Seroneg en contact: <96 uur VZIG
Erasmus MC	x	x	- Strikte isolatie (actieve infectie)	x	x		x
Isala kliniek	- VZIG profylaxe (<72 uur) aan risicogroepen***	Alle neonaten: VZIG (indien M VZV 5 dgn voor – 2 dgn na partus) Aciclovir indien <7 dgn pp blaasjes	- Standaard isolatie: dag 8 tm 21 na blootstelling	x	- Indien herpes zoster rondom bevalling: geen indicatie VZIG	x	- Bij neg of onzekere anamnese (1 ^e trim) - Bij neg of onzekere anamnese en VZV-contact - Seroneg en contact: <72 uur VZIG
Radboud MC	- VZIG profylaxe (<96 uur) overwegen iom infectioloog	x	- Na contact: aërogene isolatie - Dag 8 na contact tm dag 21 - Als VZIG: tm dag 28 - Blaasjes: strikte isolatie tot indrogen blaasjes	x	- Mag niet op kinderafdeling komen	x	x
UMCG	- VZIG zsm post-partum (<72 uur) aan risicogroepen** - Aciclovir bij waterpokken - Overweeg aciclovir als PEP indien geen tijdige VZIG is gegeven	Alle neonaten: VZIG zsm post-partum (<72 uur) (indien M waterpokken (5 dgn voor	- Strikte isolatie - Dag 8 na contact tm dag 21 - Als VZIG: tm dag 28	x	- Bij voorkeur niet op afdeling komen - Beschermende maatregelen - Profylaxe criteria als rij 1	Niet primair ontraden gezien de voordelen	- Indien neg/dubieuze anamnese en contact: serologie - Altijd serologie: vluchtelingenstatus, Azië, Middellandse zee gebied

		- 2 dgn na partus)					
<i>Werkgroep Protocol (voorloper WLAN)</i>	- VZIG profylaxe (<96 uur) aan risicogroepen**** - Overweeg aciclovir als PEP indien geen tijdige VZIG is gegeven	Alle neonaten: VZIG (indien M VZV 5 dgn voor – 2 dgn na partus) Aciclovir als waterpokken	- Strikte isolatie - Dag 8 na contact tm dag 21 - Als VZIG: tm dag 28	- <12 jr: welkom mits waterpokken doorgemaakt - Twijfel: serologie via HA → als neg evt vaccineren - >12 jr: welkom (ook als geen waterpokken gehad)	- Mogen niet in ziekenhuis komen - Geeft rondom bevalling geen verhoogd risico op perinataal verworven varicella bij neonaat	x	- Contact in zw.schap: IVIG als sero-neg of als uitslag niet <72 uur bekend - Infectie in zw.schap: Aciclovir indien ernstig ziek
<i>Concept NVK richtlijn (2019)</i>	- VZIG profylaxe (zsm – maar <10 dagen) aan risicogroepen***** - Overweeg aciclovir als PEP indien geen VZIG is gegeven <7 dagen na expositie	Alle neonaten: VZIG zsm post-partum (<96 uur – 10 dagen) aan kinderen van moeder met waterpokken (7 dgn voor – 7 dgn na partus) Aciclovir als neonat met waterpokken	x	x	x	x	- Indien neg/twijfel anamnese en contact: serologie inzetten
<i>LCI-richtlijn (2014)</i>	- VZIG profylaxe (zsm – maar <10 dagen) aan risicogroepen*****	Alle neonaten: VZIG zsm post-partum (<96 uur) aan kinderen van moeder met waterpokken (5 dgn voor – 2 dgn na partus)	x	x	x	x	- Indien neg/twijfel anamnese en contact: serologie inzetten

* AMC: Toediening van VZIG ([VariQuin](#) liefst zsm, maar <72 uur na blootstelling) als profylaxe bij:

- Baby's geboren voor de 28e zwangerschapsweek of met een geboortegewicht van minder dan 1 kg, onafhankelijk van de varicellastatus van de moeder
- Baby's geboren na de 28e zwangerschapsweek met niet aantoonbare IgG titer varicella

**UMCG: VZIG is geïndiceerd <72 uur na het contact bij:

- Prematuren < 35 weken van VZV-negatieve moeders, na contact met persoon met waterpokken
- Prematuren <28 weken en/of <1000 gram, onafhankelijk van de varicellastatus van moeder (aanbeveling) – evt eerst nog bepalen van VZV-antistoffen bij kind
- Pasgeborene met immunodeficientie

***Isala kliniek: VZIG is geïndiceerd <72 uur na het contact bij:

- Prematuren <28 weken en/of <1000 gram, onafhankelijk van de varicellastatus van moeder
- Prematuren 28-35 en moeder seronegatief
- Prematuren/neonaten met <3 mnd tevoren systemische steroïden gebruik
- Neonaten met een immunodeficientie of immuunsuppressie én een negatieve serostatus
- NB: géén VZIG bij contact >72 uur en/of reeds aanwezige waterpokken

****Werkgroep/voorloper WLAN: VZIG is geïndiceerd <72 of <96 uur (*staat 2x verschillend in protocol!*) na het contact bij:

- Prematuren <28 weken en/of <1000 gram, onafhankelijk van de varicellastatus van moeder

- Prematuren 28-35 en moeder seronegatief of twijfelachtige VZV-status
- Prematuren/neonaten met <3 mnd tevoren systemische steroïden gebruik
- Neonaten met een immunodeficiëntie of immuunsuppressie én een negatieve serostatus
- NB: géén VZIG bij contact >72 uur en/of reeds aanwezige waterpokken

*****Concept NVK richtlijn: VZIG is geïndiceerd z.sm na expositie, maar **<10 dagen**, na het contact bij:

- Prematuren <28 weken en/of <1000 gram, onafhankelijk van de varicellastatus van moeder
- Prematuren ≥ 28 weken nog opgenomen ivm prematuur-gerelateerde problematiek en moeder seronegatief

*****LCI Richtlijn 2014: VZIG is geïndiceerd z.sm na expositie, maar **<96 uur**, na het contact bij:

- Prematuren <35 en moeder seronegatief of twijfelachtige VZV-status

Belangrijkste verschillen:

- Termijn start VZIG na waterpokkencontact bij risicogroepen (variërend van 72 uur – 10 dagen)
- Risicoperiode indien moeder actieve waterpokken heeft rondom partus
- Definitie van risicogroepen (mn steroïden gebruik en immuunsuppressie)
- Isolatiemaatregelen → i.p strikte isolatie is het advies vanuit de LCI – kan lokaal anders zijn