

Voorlopig advies antivirale behandeling (potentieel) ernstig verlopende monkeypox - CONCEPT

Versie 2-12-2022 (versiebeheer zie onderaan document)

Opgesteld door:

Chantal Bleeker-Rovers (internist-infectioloog, NVII, voorzitter)
Pauline Ellerbroek (internist-infectioloog, NVII)
Pieter Fraaij (kinderarts-infectioloog-immunoloog, NVK)
Emilie Gieling (ziekenhuisapotheker, NVZA)
Jeroen van Kampen (arts-microbioloog, NVMM)
Liesbeth van Leeuwen (gynaecoloog, NVOG)
Sacha de Stoppelaar (internist-infectioloog i.o., LCI)
Clarissa Vergunst (dermatoloog, NVDV)
Albert Vollaard (internist-infectioloog, LCI)
Henry de Vries (dermatoloog, NVDV)

Meelezers:

Matthijs Welkers (arts- microbioloog, NVMM)
Elske Hoornenborg (internist-infectioloog, NVII)

Totstandkoming van dit behandeladvies:

In mei 2022 werd Nederland geconfronteerd met de eerste gevallen van monkeypox waarna de uitbraak zich snel uitbreidde. Vanuit het landelijk responsteam monkeypox kwam de vraag om een advies voor de antivirale behandeling van (potentieel) ernstig verlopende monkeypox. Voor de symptomatische en ondersteunende behandeling van monkeypox wordt verwezen naar het [dossier monkeypox](#) van NHG. De (concept) richtlijn monkeypox van het LCI richt zich op de onderdelen die direct verband houden met de publieke gezondheid. Om die reden is dit behandeladvies daar geen onderdeel van. Na overleg met de Federatie Medisch Specialisten, de stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en de Nederlandse Vereniging voor Internist-Infectiologen (NVII) is besloten om dit behandeladvies vooralsnog onder verantwoordelijkheid van de NVII op te stellen met medewerking van een brede vertegenwoordiging van afgevaardigden van experts uit andere beroepsverenigingen zoals hierboven aangegeven. Het conceptadvies is d.m.v. een commentaarroude beoordeeld en zal vervolgens ter autorisatie voorgelegd worden bij de NIV/NVII, NVK, NVZA, NVMM, NVOG en NVDV.

Afstemming:

Het behandeladvies is voorgelegd aan het responsteam monkeypox. Het onderdeel over Vaccinia antistoffen is ook afgestemd met Hans Zaaijer (arts-microbioloog AUMC en Sanquin) en Leo Visser (internist-infectioloog LUMC).

Disclaimer:

Dit is een voorlopig document met als primair doel informatieverstrekking aan klinische behandelaren. Dit document is aan updates onderhevig en heeft geen status als volledig overzicht of als richtlijn. Voor verdere ziekte-specifieke informatie, maatregelen en vaccinatie zie [LCI-richtlijn Monkeypox](#) en [LCI Uitvoeringsrichtlijn Monkeypoxvaccinatie](#).

Introductie:

De behandeling van orthopox virusinfecties, waaronder humane pokken door het Variola virus en [monkeypox](#), is bij mensen beperkt onderzocht. Er zijn een aantal geneesmiddelen die voor behandeling ingezet kunnen worden. Twee middelen zijn geregistreerd voor behandeling van humane pokkeninfectie; tecovirimat in Europa en de VS, en brincidofovir in de VS. Bij de registratie is

vanuit diermodellen beoordeeld of deze middelen effectief zijn voor de behandeling van monkeypox. De effectieve doses daarbij zijn vertaald naar de mens en zijn in die dosering bij mensen onderzocht of er ernstige bijwerkingen op treden. Aannemelijk is dat deze middelen in deze doses bij de mens effectief zijn, waarbij enig inzicht is in te verwachten bijwerkingen. Veel bekendheid met deze middelen is er niet in de klinische praktijk. De geregistreerde, antivirale middelen zijn mondiaal beperkt beschikbaar. Mede gezien de beperkte onderbouwing van effectiviteit van antivirale middelen bij de mens en de beperkte beschikbaarheid ervan, zal er vooral moeten worden gestreefd naar preventie van het ontstaan van ziekte door vaccinatie van risicogroepen, door hygiënemaatregelen en door het gebruik van post-expositie profylaxe. Dit document beperkt zich tot de behandeling van patiënten met bewezen monkeypox.

Behandeloptyes

Tecovirimat:

Tecovirimat is in 2022 geregistreerd in Europa voor behandeling van pokken, monkeypox en koepokken bij personen van 13 kg of meer [1]. Tecovirimat remt het p37-eiwit van orthopoxvirussen, dat essentieel is voor de vorming van de virusenvelop. Daardoor kunnen nieuwe virionen niet gevormd worden en kunnen geen nieuwe virussen de geïnfecteerde cel verlaten voor verdere verspreiding [2]. De effectiviteit van tecovirimat bij monkeypox is niet bij mensen onderzocht, maar in proefdiermodellen met een lethale monkeypoxinfectie verlaagde toediening van tecovirimat in verschillende stadia van ziekte de mortaliteit [3, 4]. In een studie bij 359 vrijwilligers die gedurende 14 dagen behandeld werden met 2 dd 600 mg tecovirimat, waren er niet meer bijwerkingen dan bij een behandeling met placebo [4]. In case reports is tecovirimat zonder problemen gecombineerd met vaccinia immuunglobulinen bij patiënten met complicaties van vaccinia-vaccinatie [5, 6].

Het is een oraal middel dat 14 dagen moet worden toegediend, zodat gedurende die periode ook een immuunreactie kan ontstaan waardoor geïnfecteerde cellen opgeruimd kunnen worden. De effectieve dosis bij apen is vertaald naar de mens en onderzocht op veiligheid [4]. Tecovirimat heeft een lage barrière tegen het ontstaan van resistentie en er zijn mutaties bekend waarbij de antivirale activiteit van tecovirimat substantieel afneemt [5]. De klinische en farmacologische consequenties hiervan zijn onbekend. Er wordt geadviseerd het met voedsel in te nemen om daarmee een zo hoog mogelijke biologische beschikbaarheid te kunnen bereiken, zodat de kans op suboptimale concentraties en daarmee op potentiële resistentieontwikkeling afneemt.

Er moet rekening gehouden worden met interacties, want tecovirimat is een inducer van cytochroom P450 (CYP)3A en CYP2B6 en zwakke remmer van CYP2C8 en CYP2C19. Of deze interacties leiden tot klinisch relevante spiegelverlaging, dan wel verhoging is voor de meeste middelen niet onderzocht. Hou rekening met mogelijke veranderingen in de spiegel van het substraat en monitor waar mogelijk de spiegels, effect en bijwerkingen. Zie [SPC tabel 2](#) voor meer informatie op interacties.

Tecovirimat is op dit moment niet commercieel beschikbaar in Nederland maar kan in overleg met het LCI met spoed geïmporteerd worden uit Frankrijk. De LCI-arts is bereikbaar via 088 689 7000. Binnen kantooruren wordt u doorverbonden via het secretariaat (vragen naar de dienstdoende voorwacht), buiten kantooruren wordt de dienstdoende arts opgeroepen via de meldkamer ambulancevervoer Utrecht. De bestelprocedure loopt via VWS die medicatie nu nog kosteloos importeert en kan alleen binnen kantooruren plaatsvinden. Transport dient door het aanvragend ziekenhuis zelf geregeld te worden. Naar verwachting zal er op korte termijn een beperkte noodvoorraad beschikbaar komen in Nederland.

Cidofovir en brincidofovir:

Brincidofovir is het lipide conjugaat van cidofovir. Cidofovir is een DNA-polymerase remmer met een veel hogere affiniteit voor viraal dan voor humaan polymerase. Cidofovir is een breed spectrum

antiviraal middel tegen DNA-virussen met in vitro activiteit tegen o.a. pokken, monkeypox en cowpox (Andrei, Viruses, 2010). Cidofovir is alleen intraveneus toe te dienen en had in het verleden een registratie voor behandeling van CMV-retinitis (bij aids). Het is een sterk nefrotoxisch middel, wat de toepasbaarheid sterk vermindert, waardoor het nu alleen off label wordt toegepast als rescue-therapie i.g.v. resistentie tegen andere antivirale middelen. Brincidofovir is de orale formulering hiervan, die 1 maal per week toegediend wordt in maximaal 2 doses. Het is bijna 100 keer meer potent tegen variola virus dan cidofovir en is niet nefrotoxisch [7]. Brincidofovir heeft op basis van een diermodel in de VS registratie gekregen voor behandeling van pokken (merknaam Tembexa: tabletten en orale suspensie). Hierbij werd 1 dag na intranasale toediening van monkeypox bij prairiehonden een trend richting verbeterde overleving gezien voor brincidofovir ten opzichte van placebo (29% vs. 14%) [8]. Er is in onderzoek setting ervaring met brincidofovir bij adenovirusbehandeling en CMV. Bijwerkingen en mogelijke interacties worden vermeld in de FDA-registratietekst [9]. Het is teratogeen, potentieel carcinogeen en kan mogelijk leiden tot permanente infertiliteit door testiculaire toxiciteit. In 2021 werd brincidofovir gebruikt voor de behandeling van drie patiënten met monkeypox in de UK die allen leverenzymstoornissen ontwikkelden, hetgeen resulteerde in staken van de therapie [10]. De patiënt die in dezelfde case series met tecovirimat behandeld werd had geen bijwerkingen en had een snellere virale klaring. Brincidofovir is niet beschikbaar in Nederland en is omdat het niet geregistreerd is voor de behandeling van monkeypox niet of zeer moeilijk te importeren. Vanwege deze eerste data over snel optredende toxiciteit van brincidofovir en de verwachting van hogere effectiviteit van tecovirimat o.b.v. genoemde proefdierdata, wordt het gebruik van (brin)cidofovir bij de behandeling van monkeypox op dit moment niet aangeraden.

Vaccinia Immuunglobulinen (VIG):

VIG werd in het verleden gebruikt om ernstige complicaties van pokkenvaccin-toediening (progressieve vaccinia, vaccinia encefalitis, eczema vaccinatum) te behandelen (Hopkins, CID, 2004). De FDA-productinformatie geeft enige richting over ooit gebruikte doseringen, indicaties en bijwerkingen, maar of het effectief is als behandeling tegen monkeypox is onbekend. Volgens de Amerikaanse productinformatie kan VIG worden toegediend in een dosis van 6000 U/kg, zodra symptomen als complicatie van vaccinia vaccinatie optreden. Hogere doses kunnen worden overwogen (9000 U/kg of 24000 U/kg) als de patiënt geen respons toont op de initiële dosis van 6000 U/kg. Over de duur van de behandeling wordt geen uitspraak gedaan, behalve dat een herhaaldosis kan worden overwogen. Bij progressieve vaccinia werd behandeld met VIG, maar er ontbreken gerandomiseerde onderzoeken. Daarbij werd een 20-voudig geconcentreerd preparaat van γ -globuline van gepoold plasma van recent gevaccineerde militaire rekruten gebruikt, dat werd toegediend in een dosis van 0.6–1 ml/kg lichaamsgewicht [11]. VIG werd gebruikt bij een militair die 12 dagen voor de diagnose van Acute Myeloïde Leukemie een vaccinia-vaccinatie en moest starten met chemotherapie [5]. Deze persoon kreeg naast een ernstige virale ontsteking op de vaccinatieplek ook satellietlaesies en een viremie. Hij werd behandeld met VIG, langdurig met tecovirimat in meerdere doseringen, zowel per os als topicaal, en met brincidofovir. VIG werd in totaal 14 maal toegediend gedurende 2 maanden: 8 maal in de dosering 6.000 IU/kg, 5 maal met 24.000 IU/kg, 1 maal met 18.000 IU/kg. Men hanteerde daarbij een schema om een stabiele plasma IgG-spiegel van minimaal 0.8 OD te handhaven. Deze cutoff wordt niet verder geëxpliciteerd of verklaard. De patiënt overleefde en virus werd geklaard, o.a. door verbeterende immuniteit. Een ander case report beschrijft een 19-jarige militair die 12 dagen na vaccinia-vaccinatie neurologische symptomen kreeg, die werden gediagnosticeerd als encefalitis [12]. De liquor bevatte IgM tegen orthopoxvirussen en plasma zowel IgM als IgG. Hij kreeg 5 dagen IVIG en daarbij ook eenmalig 400.000 units VIG (waarschijnlijk 6.000 IU/kg). Dit komt overeen met 8 flacons van het in de VS geregistreerde preparaat.

Hoewel VIG niet geregistreerd is voor behandeling van monkeypox en niet klinisch onderzocht is of VIG bij monkeypox effectief is, blijkt wel uit preliminaire experimenten van het Erasmus MC dat VIG in vitro over neutraliserende capaciteit voor MPXV beschikt.

Indicatiestelling voor therapie

Behandeling van monkeypox lijkt ten eerste geïndiceerd bij een patiënt met een ernstige laboratorium bevestigde infectie (o.a. opgenomen patiënten met ernstige lokale infectie of een ernstig gegeneraliseerd beloop, inclusief encefalitis). Soms presenteert monkeypox zich als encefalitis, een uiting die gepaard gaat met een hoge mortaliteit [13]. Twee patiënten met encefalitis herstelden met restverschijnselen na behandeling met tecovirimat waarbij zij ook behandeld werden met methylprednisolon vanwege (dreigende) spinale compressie, IVIG (om eventuele secundaire auto-immuunaandoening te behandelen) en plasmaferese [14].

Daarnaast kan therapie worden overwogen bij ambulante of opgenomen patiënten met risico op ernstig beloop, zoals immuungecompromitteerde patiënten, bij wie virusklaring door het eigen immuunsysteem minder effectief optreedt. In Nigeria is verhoogde mortaliteit aangetoond bij immuungecompromitteerde volwassenen, maar onduidelijk is wat de aard van de immuunsuppressie was [15]. Uit pragmatische overwegingen is ervoor gekozen om de definitie van ernstig immuungecompromitteerd gelijk te trekken met de definitie die is gebruikt voor de indicatiestelling voor extra COVID-vaccinaties met uitzondering van de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialyse als enige indicatie [16]. Patiënten met atopisch eczeem hebben een gestoorde huidbarrière, met name tijdens een ernstig verlopende exacerbatie. Via auto-inoculatie kunnen virale huidinfecties zich snel uitbreiden (zoals bij [eczema herpeticum](#) en [eczema vaccinatum](#)) [17]. Om deze reden is deze groep toegevoegd [18].

Antivirale behandeling zal initieel alleen plaatsvinden in academische centra.

Behandeladvies:

1. Ambulante patiënten

Aannemelijk is dat antivirale behandeling in een vroeg stadium een hogere effectiviteit heeft in verband met de reductie van viremie. Vroege start is daarom geïndiceerd bij verhoogd risico op ernstig beloop.

Overweeg behandeling met tecovirimat:

- Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten (zie onderstaande lijst) en patiënten met atopisch eczeem tijdens een exacerbatie.
- Bij een ernstig gegeneraliseerd beloop (b.v. uitgebreide huid- en/of slijmvlieslaesies, ernstige pijn, en/of betrokkenheid van andere organen), ook als ziekenhuisopname (nog) niet noodzakelijk is.

Voor de andere risicogroepen (zwangere vrouwen en kinderen) worden specifieke adviezen gegeven (zie beneden: 3, 4).

Verhoogd risico op ernstig beloop:

Ernstig immuungecompromitteerd:

- patiënten na orgaantransplantatie;
- patiënten na beenmerg- of stamceltransplantatie (autoloog of allogeen)*;
- patiënten die behandeling voor een kwaadaardige hematologische aandoening ondergaan of recent hebben ondergaan, waaronder CAR-T-cel-therapie*;
- patiënten met een hematologische maligniteit waarvan bekend is dat dit geassocieerd is met ernstige immuundeficiëntie (bijvoorbeeld chronische lymfatische leukemie, multiple myeloom, ziekte van Waldenström)*;

- patiënten met een solide tumor die minder dan 3 maanden geleden chemotherapie en/of immune checkpoint inhibitors toegediend kregen waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt;
- personen met primaire immuundeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt;
- patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - B-cel-depleterende medicatie: anti-CD20-therapie, zoals rituximab, ocrelizumab;
 - sterk lymfopenie-inducerende medicatie: fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten), cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal);
 - mycofenolaat mofetil in combinatie met 1 of meerdere andere immunosuppressiva;
- patiënten met een CD4 getal <200.
- personen met ernstig verstoorde integriteit van de huid, naar analogie van indicaties voor antivirale therapie bij herpes simplex infecties, waarbij een (verwacht) groot percentage huid- en/of slijmvliesoppervlak aangedaan is of zal zijn. Voorbeelden hiervan zijn ernstig constitutioneel eczeem en bulleuze dermatosen inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN).

** Indien hiervoor onder behandeling of in de afgelopen 2 jaar hiervoor onder behandeling geweest.*
Dit is een klinische afweging o.b.v. symptomen en immuunstatus van een individuele patiënt. Echter, ook bij een immuungecompromitteerde patiënt met een andere onderliggende aandoening of andere immunosuppressieve medicatie kan behandeling nodig geacht worden.

2. Patiënten met een opname indicatie

Ernstige monkeypox ziekte:

Overweeg behandeling met tecovirimat bij ernstige ziekte:

- Bij een zeer ernstige lokale infectie, bijvoorbeeld als ziekenhuisopname noodzakelijk is (tenzij de opname-indicatie een secundaire bacteriële infectie is). Ook wanneer de anatomische locatie van de laesie in combinatie met de ernst van de laesie tot littekenvorming/stricturen met problemen kan leiden (bijvoorbeeld farynx, preputium, vulva, urethra, rectum) kan gekozen worden behandeling te starten.
- Bij een ernstig gegeneraliseerd beloop, bijvoorbeeld als ziekenhuisopname noodzakelijk is
- Bij encefalitis

Overweeg toevoegen van vaccinia immuunglobulinen:

- Bij refractaire of progressieve ziekte (bijv. persisterende viremie en progressieve laesies) ondanks behandeling met tecovirimat bij patiënten met een (te verwachten) afwezige antistofrespons
- Bij encefalitis

3. Zwangere vrouwen:

Data over zwangerschap en monkeypox is beperkt tot casuïstiek. In een onderzoek bij 122 personen met monkeypox tussen 2007 en 2011 in Congo waren er vier zwangere vrouwen. Twee zwangere vrouwen kregen een miskraam in het eerste trimester en een doodgeboorte bij 18 weken. De overleden foetus had bij geboorte huiduitslag en het monkeypox virus DNA werd gedetecteerd in foetaal weefsel, de navelstreng en placenta, hetgeen als bewijs voor verticale transmissie wordt gezien [19]. Deze uitbraak werd veroorzaakt door MPX *clade* I. De huidige uitbraak wordt veroorzaakt door MPX *clade* IIb. Recentelijk zijn 10 casus beschreven van zwangere vrouwen met monkeypox, allen met een mild beloop bij de zwangere vrouwen zelf en goede neonatale uitkomsten, zonder aanwijzingen voor verticale transmissie [20]. Het beloop van monkeypox lijkt voor zwangere vrouwen niet te verschillen van de niet-zwangere populatie.

Bewezen monkeypox tijdens zwangerschap, niet ziek

De zwangere vrouw dient de verloskundig zorgverlener op de hoogte stellen van de infectie en te bespreken of er gedurende de verdere zwangerschap vierwekelijkse monitoring van de foetale groei en placentafunctie (doppler) moet plaatsvinden. Bij foetale afwijkingen kan een vruchtwaterpunctie overwogen worden.

Voor verdere maatregelen en vaccinatie (o.a. post-expositie profylaxe) tijdens zwangerschap en borstvoeding zie [LCI-richtlijn Monkeypox](#).

Bewezen monkeypox bij ernstig zieke, zwangere vrouw

Overweeg behandeling met tecovirimat: conform bovenstaand bij 2.

Overweeg toevoegen van vaccinia immuunglobulinen: conform bovenstaand bij 2.

Overige adviezen:

- Behandel zwangeren met een (potentieel) ernstig verlopende monkeypox in een universitair medisch centrum (UMC)
- Corticosteroiden ter foetale longrijping moet worden overwogen
- Er is geen duidelijk bewijs dat een keizersnede beter is dan een vaginale bevalling. Echter bij genitale laesies wordt vanwege het risico op verticale transmissie een keizersnede geadviseerd. Overleg na de bevalling met een viroloog over eventuele diagnostiek bij de neonaat.

Borstvoeding en monkeypox

Borstvoeding bij laesies wordt afgeraden. Kolven wordt aangeraden, zodat de borstvoeding hervat kan worden zodra isolatie is opgeheven. De WHO adviseert het risico op transmissie af te wegen tegen het verstoren van de borstvoeding en de moeder-kind binding. In ieder geval is het advies om laesies af te dekken, een mondneusmasker te dragen en goede handhygiëne te betrachten.

4. Kinderen:

Kinderen (individuele <18 jaar) horen bij de groep van kwetsbare patiënten met een grotere kans op opname of ernstig beloop na monkeypox besmetting. Bij eerder uitbraken in Afrika werd een mortaliteit tot 17% gerapporteerd, vooral in kinderen jonger dan 10 jaar [21, 22]. Ook bij uitbraken buiten Afrika lijken kinderen meer at risk om op de IC opgenomen te worden [23]. Bij een uitbraak van monkeypox in de VS in 2003 werd de helft van de 29 bevestigde cases opgenomen en waren 2 opgenomen kinderen ernstig ziek [24]. Bij de huidige uitbraak zijn ook kinderen besmet, maar veel minder dan volwassenen. Recent werd een getal van 41 besmettingen in personen onder de 18 jaar gerapporteerd binnen de 41 landen van de WHO Europa regio [25]. Twee van de 41 gerapporteerde kinderen waren opgenomen wat een relatief groot aantal is, met de aantekening dat veel data ontbreken. Er zijn echter ook anekdotische berichten dat ziekte meevalt [26, 27]. Gezien de geringe getallen en nog veel missende data lijkt het nog te vroeg om harde conclusies te trekken over de impact van monkeypox op kinderen.

Vooralsnog worden voor kinderen >12 kg dezelfde behandelindicaties geadviseerd als hierboven bij volwassenen zijn genoemd. Voor kinderen <13 kg is tecovirimat niet geregistreerd en moet door een kinderarts-infectioloog in een UMC per individuele casus een afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen van deze behandeling.

Doseringsadvies:

Tecovirimat:

Volwassenen:

Oraal: 2 dd 600 mg gedurende 14 dagen (>120 kg 3 dd 600 mg, dit is conform de FDA-registratietekst)

Kinderen:

Oraal:

13-25 kg: 2 dd 200 mg gedurende 14 dagen

25-40 kg: 2 dd 400 mg gedurende 14 dagen

>40 kg: 2 dd 600 mg gedurende 14 dagen

Vaccinia immuunglobulinen:

Het in Nederland beschikbare preparaat van Sanquin bevat 1750 IE antistoffen per flacon. Het is een preparaat afkomstig uit 2009, maar recentelijk is de stabiliteit bepaald en die is nog adequaat. Er wordt in de bijsluiter geen doseringsadvies gegeven. Over de noodzakelijke dosering kan op grond van de beschikbare literatuur geen onderbouwde uitspraak worden gedaan. Het via het RIVM beschikbare VIG kan worden toegediend in een dosering van 8-12 ampullen per keer (H. Zaaijer/L. Visser, persoonlijke communicatie). Flacons als noodbehandeling zijn te bestellen bij DVP-RIVM, waarbij de dienstdoende LCI-arts als tussenpersoon kan fungeren. De LCI-arts is bereikbaar via 088 689 7000. Binnen kantooruren wordt u doorverbonden via het secretariaat (vragen naar de dienstdoende voorwacht), buiten kantooruren wordt de dienstdoende arts opgeroepen via de meldkamer ambulancevervoer Utrecht.

Bespreken ingewikkelde casuïstiek:

De expertgroep die dit behandeladvies heeft opgesteld, aangevuld met anderen die inmiddels ervaring hebben opgedaan met de behandeling van klinische patiënten met monkeypox, is bereid om ad hoc samen te komen om mee te denken over een behandeladvies bij individuele patiënten met een ernstig ziektebeeld, bijvoorbeeld bij encefalitis, refractaire ziekte ondanks behandeling met tecovirimat, specifieke klinische uitingsvormen (o.a. oculaire laesies), kinderen en zwangere vrouwen. Dit kan worden besproken met de dienstdoende LCI-arts (088 689 7000).

Versiebeheer:

2 dec 2022: N.a.v. Deskundigenberaad 11 nov 2022 is de indicatiestelling bij ambulante patiënten verbreed, zodat ook niet-immuungecompromitteerde monkeypox patiënten voor behandeling in aanmerking kunnen komen.

Referenties:

1. *EMA tekst tecovirimat*. 2022 [cited 2022].
2. Russo, A.T., et al., *An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021. **19**(3): p. 331-344.
3. Quenelle, D.C., et al., *Efficacy of delayed treatment with ST-246 given orally against systemic orthopoxvirus infections in mice*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. **51**(2): p. 689-95.
4. Grosenbach, D.W., et al., *Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox*. N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 44-53.
5. Lederman, E.R., et al., *Progressive vaccinia: case description and laboratory-guided therapy with vaccinia immune globulin, ST-246, and CMX001*. J Infect Dis, 2012. **206**(9): p. 1372-85.
6. Vora, S., et al., *Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(10): p. 1555-61.
7. Olson, V.A., et al., *In vitro efficacy of brincidofovir against variola virus*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(9): p. 5570-1.
8. Hutson, C.L., et al., *Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Therapeutic, Brincidofovir, in a Lethal Monkeypox Virus Animal Model*. mSphere, 2021. **6**(1).
9. *FDA registratietekst brincidofovir*. 2021.
10. Adler, H., et al., *Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(8): p. 1153-1162.
11. Bray, M. and M.E. Wright, *Progressive vaccinia*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(6): p. 766-74.

12. Van Dam, C.N., et al., *Severe postvaccinia encephalitis with acute disseminated encephalomyelitis: recovery with early intravenous immunoglobulin, high-dose steroids, and vaccinia immunoglobulin*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(4): p. e47-9.
13. Billieux, B.J., et al., *Neurologic Complications of Smallpox and Monkeypox: A Review*. JAMA Neurol, 2022.
14. *MMWR Two Cases of Monkeypox-Associated Encephalomyelitis — Colorado and the District of Columbia, July–August 2022*. 2022.
15. Kabuga, A.I. and M.E. El Zowalaty, *A review of the monkeypox virus and a recent outbreak of skin rash disease in Nigeria*. J Med Virol, 2019. **91**(4): p. 533-540.
16. *LCI COVID vaccinatie immuungecompromitteerden*. 2022.
17. Reed, J.L., D.E. Scott, and M. Bray, *Eczema vaccinatum*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(6): p. 832-40.
18. CDC. *Interim Clinical Guidance for the Treatment of Monkeypox*. 2022 [cited 2022 30-09].
19. Mbala, P.K., et al., *Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo*. J Infect Dis, 2017. **216**(7): p. 824-828.
20. Khalil, A., et al., *Monkeypox in pregnancy: update on current outbreak*. Lancet Infect Dis, 2022.
21. Foster, S.O., et al., *Human monkeypox*. Bull World Health Organ, 1972. **46**(5): p. 569-76.
22. Breman, J.G., et al., *Human monkeypox, 1970-79*. Bull World Health Organ, 1980. **58**(2): p. 165-82.
23. Huhn, G.D., et al., *Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(12): p. 1742-51.
24. Cdc, *Update: Multistate outbreak of monkeypox - Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003 (Reprinted from MMWR, vol 52, pg 589-590, 2003)*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2003. **290**(4): p. 454-455.
25. Vaughan, A.M., et al., *A large multi-country outbreak of monkeypox across 41 countries in the WHO European Region, 7 March to 23 August 2022*. Euro Surveill, 2022. **27**(36).
26. Aguilera-Alonso, D., et al., *Monkeypox virus infections in children in Spain during the first months of the 2022 outbreak*. Lancet Child Adolesc Health, 2022.
27. Tutu van Furth, A.M., et al., *Paediatric monkeypox patient with unknown source of infection, the Netherlands, June 2022*. Euro Surveill, 2022. **27**(29).