



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9262

De problematiek van het cytomegalovirus bij de zwangere vrouw

This advisory report aims at providing the Belgian public health authorities and pregnant women (both working and non-working) with specific recommendations regarding the prevention of cytomegalovirus infections in mothers and newborns.

Versie gevalideerd op het College van november 2015¹

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In het antwoord per brief (advies 9215² eind 2014) aan de VWVA (*Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Arbeidsgezondheidskunde*) betreffende het cytomegalovirus (CMV) en het al dan niet verwijderen van de lacterende vrouw (kinderverzorgster) uit haar werksituatie als verzorgster van kleine kinderen (crèche), hebben de voorzitters van de domeinen "Infectiologie" en "Vaccinatie" het werk van de VWVA gevalideerd enkel en alleen wat betreft de lacterende vrouw (die als kinderverzorgster werkzaam is).

Er werd toen gewezen op het belang voor de Hoge Gezondheidsraad (HGR) om de analyse te verruimen naar de zwangere vrouw in het algemeen (bijvoorbeeld werkzaam in medische en paramedische sectoren) en naar wellicht ook andere infectieuze aandoeningen buiten CMV.

In de arbeidswetgeving staan er wat betreft de moederschapsbescherming specificaties die niet stroken met de huidige kennis op het vlak van infectiologie en epidemiologie. De werkverwijdering is achterhaald voor een bepaalde groep personen en onder bepaalde omstandigheden. In het kader van de bescherming van de gezondheid van de werknemer is het dus onontbeerlijk om de specificaties van werkverwijdering bij te werken en dus zijn er onderbouwde (*evidence based*) aanbevelingen voor de bevoegde overheden nodig.

Het College van november 2014 keurde het principe achter de werkzaamheden goed en vestigde de aandacht erop dat de HGR niet in het vaarwater van de arbeidsgeneeskunde mag komen.

Van alle infecties die een vrouw tijdens de zwangerschap kan oplopen, is CMV veruit het belangrijkste risico. Men schat dat er jaarlijks een honderdtal nieuwe congenitale CMV infecties (cCMV) zijn in België. Congenitale CMV is de voornaamste infectieuze oorzaak van mentale achterstand en congenitale doofheid. Bij ongeveer een derde van de kinderen met doofheid is CMV de oorzaak. De psychosociale en financiële kost hiervan is dus groot. Andere infecties tijdens de zwangerschap hebben veel minder grote maatschappelijke consequenties. Daarom werd beslist in plaats van alle infectieuze agentia te bekijken (wat een groot onderzoek is), het

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

² HGR nr. 9215 "Validatie van de inhoud van het advies van de VWVA over het cytomegalievirus en het al dan niet verwijderen van de lacterende kinderverzorgster", 2014

advies te beperken tot CMV, maar dan uitgebreid tot alle zwangere vrouwen en niet enkel tot de werkenden.

De andere infectieuze agentia die opgesomd zijn in het Koninklijk Besluit van 2 mei 1995 inzake moederschapsbescherming (cf. Punt V. Referenties), zoals bijvoorbeeld Echovirussen of *Neisseria gonorrhoeae*, werden dus niet bestudeerd. Eventueel kan dit werk later aangevat worden.

Lijst van afkortingen

AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMV	Cytomegalovirus
cCMV	Congenitale cytomegalie
DBS	<i>Dried blood spot</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DVC	Dienstverleningscentrum voor personen met een handicap
HGR	Hoge Gezondheidsraad
IgG, IgM	Immunoglobulin (G, M)
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
ONE	<i>Office de la Naissance et de l'Enfance</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
VWVA	Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Arbeidsgezondheidkunde
WIV	Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid

II AANBEVELINGEN

Aanbevelingen voor alle zwangere vrouwen

Om de incidentie van congenitale cytomegalie in België te doen dalen is de belangrijkste maatregel een betere primaire preventie door persoonlijke hygiëne van de zwangere vrouw wanneer ze in contact komt met kleine kinderen tot 6 jaar, maar vooral 1 tot 2 jaar. De bovengrens van 6 jaar is niet als een absolute grens te interpreteren maar als een praktisch advies.

De hygiënemaatregelen zijn dezelfde voor vrouwen met gekende zwangerschap als voor vrouwen die mogelijks zwanger zijn. Ze gelden overal, zowel thuis in de privésituatie als op het werk.

Op basis van de aanbevelingen van het “ Vlaamse CMV register ” (cf. Punt V. Referenties) en van het Verslag 248 van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) “*Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?*” (cf. Punt V. Referenties) is het belangrijk voor de HGR dat alle zwangere vrouwen zich bewust zijn van het risico en hun gedrag aanpassen om het risico op een CMV infectie te verminderen.

Congenitale CMV treedt vooral bij een tweede en een derde zwangerschap op en zelden bij een eerste zwangerschap. Vooral jonge moeders die reeds één of meerdere jonge kinderen in huis hebben zullen extra voorzichtigheid aan de dag moeten leggen.

Hiervoor gelden volgende preventiemaatregelen:

- Vaak de handen wassen, zeker na contact met speeksel of urine afkomstig van jonge kinderen (bv. na luierwisseling) of beschermende handschoenen dragen bij het wisselen van luiers en/of contact met vuile was van kleine kinderen.
- Erop toezien dat het speelgoed, de werkbladen en andere oppervlakken die in contact komen met lichaamsvloeistoffen van jonge kinderen proper zijn (gereinigd met zeep of met een hydroalcoholische oplossing).

CMV kan eventueel ook seksueel of via bloed (transfusie) worden overgedragen, maar deze overdrachtswegen worden niet in dit advies besproken. Het is immers nuttig, om op het gebied van transfusie, te herinneren aan de doeltreffendheid van de huidige pathogeenreductie methoden voor bloedplaatjesconcentraten (zie advies HGR 8390³) en aan het feit dat sinds 2005 alle erythrocytenconcentraten gedeleukocyteerd worden (zie advies HGR 8381⁴). De indicaties voor “CMV-seronegatieve” donoren op het ogenblik van de donatie zijn duidelijk opgenomen in het advies nr. 8381. Wat betreft de waarschijnlijkheid van overdracht via seksueel contact, wordt dit aspect in de praktijk nooit in aanmerking genomen

Aanbevelingen voor alle zwangere vrouwen in het werkmilieu.

Het Koninklijk Besluit van 2 mei 1995 inzake moederschapsbescherming verplicht de werkgever tot het maken van een risico-evaluatie in samenwerking met de arbeidsgeneesheer. De arbeidsgeneesheer verbonden aan het bedrijf moet bij de evaluatie van het risico betrokken worden en zijn advies geven. Het is de werkgever die de maatregelen bepaalt. De werkneemsters moeten ingelicht worden over de resultaten van de risico-evaluatie en de te nemen preventiemaatregelen.

³ HGR nr. 8390 “Pathogeenreductie van bloedplaatjesconcentraten”, 2008

⁴ HGR nr. 8381 “Goede transfusiepraktijken in ziekenhuizen”, 2010

Het is verboden om zwangere werkneemsters activiteiten te laten verrichten waarbij zij een risico lopen op blootstelling aan CMV. Gezien de leeftijd van de virus-uitscheidende kinderen zal het hier vooral om verzorgingsactiviteiten (in de brede zin) van kleine kinderen gaan (vooral op de leeftijd van 1-2 jaar, tot 6 jaar).

- Zwangere kinderverzorgsters in een kinderdagverblijf/crèche moeten zo snel mogelijk stoppen met deze activiteiten.
- Het kan ook voorkomen dat zwangere vrouwen die werken in een kleuterschool en niet de mogelijkheid hebben de hygiënische preventiemaatregelen toe te passen, op advies van de arbeidsgeneesheer ook hun activiteiten moeten stopzetten.
- De zwangere vrouwen die werken in de gezondheidszorg en in een Dienstverleningscentrum voor personen met een handicap (DVC) moeten de standaard hygiënemaatregelen strikt toepassen, vooral tijdens de lichaamsverzorging van de kinderen.

Bij de risico-evaluatie en de maatregelen moet ook rekening gehouden worden met eventuele andere infectieuze en niet-infectieuze risico's voor de zwangerschap.

Bij de beslissing om het werk stop te zetten dient men de zwangere er op te wijzen dat er ook in de thuissituatie gelijkaardige risico's kunnen aanwezig zijn en men ook hier de nodige preventiemaatregelen moet toepassen. Als de zwangere stopt met werken en thuis zorgt voor de verzorging van kleine kinderen is de besmettingskans misschien groter dan op het werk.

Aanbevelingen van de HGR voor het beleid en de bevoegde overheden

1. Om de hoge incidentie van congenitale cytomegalie te verlagen zou een preventieve gezondheidscampagne gericht op zwangere vrouwen en vrouwen met zwangerschapswens moeten opgezet worden met als doel een betere bekendheid en toepassing van de aanbevolen hygiënemaatregelen. De campagne moet zwangere vrouwen aanzetten tot een gedrag dat beter strookt met het risico waar ze aan zijn blootgesteld. In deze campagne zouden huisartsen, gynaecologen, Kind en Gezin en *Office de la Naissance et de l'Enfance* (ONE) betrokken moeten worden.
2. Er moet onderzoek gedaan worden naar betere screeningsmethoden bij de kinderen. Screening van alle pasgeborenen op CMV moet overwogen worden om sneller therapeutisch te kunnen ingrijpen en betrouwbare incidentiecijfers te hebben. Bij gebrek aan verder onderzoek naar deze methodes beveelt de HGR de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) gebaseerd op het CMV-DNA in urine of speeksel aan als aanvaardbaar alternatief voor de referentie-methode (zie punt IV.8). Een correcte staalname met zo min mogelijk kans op contaminatie blijft echter voor deze stalen een moeilijk punt. Het is dan ook van belang aandacht hiervoor te hebben bij gebruik van deze technieken.
3. Instellingen zoals het Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV) en het Fonds voor de Beroepsziekten zouden moeten meewerken in het verzamelen van betrouwbare epidemiologische data.

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms⁵

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Cytomegalovirus	cytomegalovirus	cytomegalovirus	cytomegalovirus	Zytomegalievirus
Pregnancy	pregnant woman	zwangere vrouw	femme enceinte	Schwangere
Infant / newborn	newborn	pasgeborene	nouveau-né	Neugeborene
Breast feeding	breast-feeding	borstvoeding	femme allaitante	stillende Frau
Mass Screening	prevention	preventie	prévention	Prävention
	screening	screening	dépistage	Screening
	withdrawal from work	werkverwijdering	écartement du travail	Entfernung vom Arbeitsplatz

* MeSH (*Medical Subject Headings*) is de thesaurus van de NLM (*National Library of Medicine*) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitters van het domein “Vaccinatie” en “Infectiologie” de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een *ad-hoc* werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: infectiologie, arbeidsgeneeskunde, vaccinologie, epidemiologie, gynaecologie, pediatrie, medische microbiologie. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc* verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experten.

De literatuurstudie (zie bijlage 1) die in het kader van het VWVA advies opgemaakt is een goed uitgangspunt om het onderwerp van uit een breder dan enkel arbeidsgezondheidskundig perspectief te benaderen. Ook de inbreng en de ervaring van de *Vlaamse CMV registers* was hierbij belangrijk.

Na goedkeuring door de werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

⁵ De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk “methodologie” raadplegen.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

1. Cytomegalievirus infectie

Het cytomegalievirus behoort tot de groep van de herpesvirussen en komt wereldwijd voor. Vrijwel iedereen komt in zijn leven in contact met het virus. Over het algemeen mondt deze contaminatie uit op een subklinische infectie, soms met een klierkoortsachtig beeld (koorts, keelpijn, vermoeidheid en gezwollen klieren). Gezonde kinderen en volwassenen zullen steeds genezen en geen gevolgen ondervinden op langere termijn. Bij mensen met een verzwakte immuniteit is het potentieel risico op een symptomatische/ernstigere CMV-infectie groter. Op de leeftijd van 40 jaar heeft 50 tot 80 % het CMV opgelopen, maar de meeste mensen weten niet dat ze ooit geïnfecteerd zijn geweest. De seroprevalentie stijgt met de leeftijd en is afhankelijk van economische en etnische factoren. In de geïndustrialiseerde landen bedraagt de seroprevalentie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd 40 tot 50 % (Manicklal *et al.*, 2013). Eens CMV in je lichaam zit, draag je het mee voor de rest van je leven. Een reactivatie van het virus is mogelijk. Ook kan er na een eerste infectie nog een re-infectie zijn met een andere stam.

Bij intra-uteriene infectie is er wel kans op ernstige gevolgen.

Op dit moment is er geen vaccinatie ter beschikking.

2. Congenitale cytomegalie

Een CMV infectie tijdens de zwangerschap is de hoofdoorzaak van verworven mentale retardatie en sensorineurale doofheid van de pasgeborene. In Europa zijn, afhankelijk van de onderzochte populatie, 0,15 tot 2 % van de pasgeborenen congenitaal geïnfecteerd (Gaytant *et al.*, 2002; Kenneson & Cannon, 2007; Dollard *et al.*, 2007).

Van de pasgeborenen die geïnfecteerd zijn, worden 10 tot 15 % met en 85 tot 90 % zonder symptomen geboren (groeiachterstand, long-, lever- en miltproblemen, bloedstollingsstoornissen). Van de symptomatische groep overlijden 10 tot 30 % na de geboorte, en bij ongeveer 50 % ontwikkelen zich ernstige sequellen (algemene ontwikkelingsachterstand, zowel lichamelijk als geestelijk, gehoor- en visusproblemen). Bij 5 tot 15 % van de asymptomatische groep ontwikkelen zich later sequellen (meestal sensoneurinaal gehoorverlies en soms visusproblemen, leerstoornissen en ontwikkelingsachterstand) (Kenneson & Cannon, 2007, Dollard *et al.*, 2007).

Een primo-infectie is een besmetting van een persoon die vroeger nog geen contact gehad heeft met het virus (seronegatief). Het cytomegalovirus blijft na de primo-infectie latent aanwezig in het lichaam en kan opnieuw actief worden (reactivatie). De diagnose wordt aan de hand van serologische tests gesteld: indien anti-CMV immunoglobulines G (IgG's) (en doorgaans ook IgM's) bij een seronegatieve persoon opduiken, wijst dit op een primo-infectie. Bij gebrek aan een negatieve eerste serologie is het verschil tussen primo-infectie en reactivatie soms moeilijk vast te stellen. Door polymorfisme (antigene diversiteit) van het virus is re-infectie door een andere stam mogelijk ook als er al CMV antilichamen zijn.

De transmissiekans naar het kind tijdens de zwangerschap volgend op een primaire infectie van de moeder is 30 à 40 % en varieert waarschijnlijk in functie van de zwangerschapsduur. In geval van reactivatie of indien de moeder opnieuw wordt geïnfecteerd, is dat ongeveer 1 % (Kenneson & Cannon, 2007).

De voornaamste besmettingsbron voor een zwangere zijn CMV uitscheidende kinderen in de familie. In sommige jobs is er een verhoogd risico op besmetting. Wanneer iemand besmet is, is het vaak moeilijk om na te gaan waar de besmetting zich heeft voorgedaan.

Sinds 2007 is er in Vlaanderen een registratie van kinderen met aangetoonde cCMV. Jaarlijks worden er een 70-tal nieuwe gevallen geregistreerd.

3. Wijze van overdracht en wie is at risk voor een CMV besmetting?

Het virusreservoir is vooral het jonge kind. Het percentage virus-uitscheidende kinderen is het hoogst bij peuters en kleuters en daalt nadien. De prevalentie CMV-uitscheidende kinderen is het hoogst tussen de leeftijd van 1 en 2 jaar en daalt daarna tot de leeftijd van 5-6 jaar. Het percentage virus-uitscheidende kinderen ligt hoger bij kinderen die een crèche bezoeken (24 % vs. 12 % onder kinderen die niet naar een crèche gaan - Cannon *et al.*, 2011). Peuters hebben meer verzorging nodig, waardoor de kans op contact met het virus groter is. Het virus komt voor in de lichaamsvochten zoals speeksel, urine, stoelgang, tranen, bloed, enz.

De besmetting van mens tot mens gebeurt door rechtstreeks contact met gecontamineerde lichaamsvochten. In de praktijk blijkt dat kussen en het overbrengen van speeksel of urine van een besmet persoon via handen naar neus of mond de belangrijkste besmettingswegen zijn. Dit risico is hoger tijdens de verzorging en het verluieren van jonge kinderen. Het virus kan buiten het lichaam meerdere uren tot enkele dagen overleven en infectieus blijven op bepaalde oppervlakken. CMV wordt niet overgedragen via de lucht: men kan geen CMV besmetting krijgen door in dezelfde kamer te vertoeven als een besmet persoon.

Vrouwen in contact met kleine kinderen zijn at risk. Dit risico bestaat niet enkel op de werkplaats, en er mag redelijkerwijs worden aangenomen dat het virus vooral thuis en tijdens sociale contacten met kinderen wordt overgedragen. Uit het Vlaamse Cytomegalieregister blijkt dat congenitale CMV vooral bij een tweede en een derde zwangerschap optreedt en zelden bij een eerste zwangerschap. Vooral jonge moeders die reeds één of meerdere jonge kinderen in huis hebben zijn at risk en moeten dus extra voorzichtigheid aan de dag leggen.

In het werkmilieu komen virus-uitscheidende kinderen voor in kinderdagverblijven / crèches, kleuterscholen, afdelingen pediatrie in het ziekenhuis en in DVC's. In ziekenhuizen kunnen ook immuungecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld transplantatiepatiënten) een bron zijn. In ziekenhuizen is door het permanent in acht nemen van strenge hygiënemaatregelen het risico echter niet verhoogd (Hyde *et al.*, 2010).

4. Hoe kan het risico vermeden worden (primaire preventie)?

Zwangere vrouwen moeten contact met speeksel en urine van jonge kinderen zo veel als mogelijk vermijden.

Preventie bestaat uit algemene hygiënemaatregelen, met name een strikte, grondige en systematische handhygiëne om de overdracht te voorkomen.

Volgens de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, cf. Punt V. Referenties) zijn de belangrijkste maatregelen:

- Was de handen met water en zeep gedurende 15-20 seconden (of desinfecteren met handalcohol) na risicoactiviteiten zoals verpamperen, eten geven en wassen van een jong kind, neus snuiten, manipuleren van speelgoed

- Gebruik niet hetzelfde eetgerei noch tandenborstel of voedsel
- Gebruik niet dezelfde handdoeken of washandjes
- Steek de fopspeen van een kind niet in je mond
- Vermijdt contact met speeksel bij het kussen van een kind
- Was speelgoed en andere oppervlaktes die in nauw contact komen met urine en speeksel van kinderen.

5. Hoe groot is het risico?

Het risico op besmetting is afhankelijk van de aanwezigheid van verspreiders en de mate van contact met lichaamsvochten (de genomen hygiënemaatregelen).

Er is een verhoogd risico in kinderdagverblijven. Verschillende studies tonen dit aan. (Hyde *et al.*, 2010).

Er is geen verhoogd risico in de pediatrie of andere afdelingen in het ziekenhuis zoals intensieve zorgen. Studies tonen globaal geen verhoogd risico aan. Het virus kan er wel aanwezig zijn, maar de toegepaste hygiënemaatregelen zorgen er voor dat er geen contact is en herleiden het risico tot het risico van de gemiddelde bevolking (Hyde *et al.*, 2010).

Het is onduidelijk of er een verhoogd risico is in kleuterscholen (met al dan niet voldoende hygiënemaatregelen). Er is maar één studie en deze toonde een verhoogd risico (Kiss *et al.*, 2002). Het valt echter op te merken dat, hoewel het virus er wel aanwezig is, de kans op contact met lichaamsvochten van kleuters kleiner is dan in kinderdagverblijven.

In DVC's werd in drie studies geen verhoogd risico vastgesteld (Jones *et al.*, 1985; Blackman *et al.*, 1987; De Schrijver *et al.*, 1999). Nochtans komt CMV hier frequenter voor dan in de algemene bevolking. Kinderen met congenitale CMV kunnen tot de leeftijd van 10 jaar virussen uitscheiden via de urine. Maar van deze kinderen is in DVC's de diagnose vaak gekend, zodat men naast de algemene ook aan gerichte preventie kan doen.

6. Wat is het risico (kans en gevolgen) van een infectie?

- Bij een **niet-zwangere** vrouw
 - Meestal asymptomatisch, soms lichte klierkoorts.
- Bij een CMV **seronegatieve** (zonder antistoffen) **zwangere** (ongeveer 15 tot 50 % van de zwangeren, afhankelijk van leeftijd, aantal kinderen, sociale klasse en andere factoren)
 - Ongeveer 30 à 40 % van de primaire infecties tijdens de zwangerschap resulteren in cCMV. Het risico van foetale letsels is het grootst vóór 20 weken zwangerschap. Na 20 weken is het risico van overdracht nog aanwezig maar is er minder kans op ernstige letsels.
- Bij een CMV **seropositieve zwangere**
 - Bij CMV seropositieve zwangeren is er een risico op congenitale CMV door re-infectie met een andere stam of door reactivatie. Bij de reactivaties of re-infecties is de kans op congenitale cytomegalie ongeveer 1 % en kan zich ook een ernstige congenitale CMV voordoen. De kans dat dit gebeurt varieert naar gelang van de studies, maar is gewoonlijk kleiner. De reactivatie is niet werkgerelateerd ; in het geval van re-infectie ontbreken de gegevens om tot besluit te kunnen komen. Een

seropositieve moeder heeft globaal gezien 70 % minder kans op een pasgeborene met congenitale CMV (Townsend *et al.*, 2013).

- Bij een CMV **seronegatieve zogende** vrouw.
 - Na de besmetting zal de zogende het virus uitscheiden via de moedermelk. Dit zal bij het kind meestal geen symptomen geven en slechts zelden een lichte voorbijgaande vorm van klierkoorts. Bij prematuriteit, laag geboortegewicht of immuno-incompetentie van het kind bestaat er wel een risico op ernstige ziekte (enterocolitis, sepsis). Zogende, seronegatieve kinderverzorgsters met een prematuur of immuun-gecompromiteerd kind en die werken in een kinderdagverblijf, moeten deze activiteiten zo vroeg mogelijk stopzetten (HGR 9215, 2014).
- Bij een CMV **seropositieve zogende** vrouw.
 - De moedermelk bevat virussen en antilichamen; om deze reden is de kans op ziekte bij het kind zeer klein is en zal de besmetting asymptomatisch blijven.

7. Prenatale screening van de zwangere vrouw

De nauwkeurigheid van de screening is goed aangezien de sensitiviteit en specificiteit van de IgG's hoger liggen dan 99 %. De aanwezigheid van IgM's kan een probleem zijn, omdat deze test minder specifiek is en de aanwezigheid van IgM's niet noodzakelijk te wijten is aan een recente infectie. Met bijkomende tests zoals IgG-aviditeit kan in sommige gevallen worden bepaald wanneer de besmetting heeft plaatsgevonden en kan men dus weten of de besmetting voor of in het begin van de zwangerschap optrad. Omdat na een test nieuwe besmettingen mogelijk zijn kan een negatief screeningsresultaat nooit 100 % geruststellen.

Op dit ogenblik zijn er een aantal redenen om prenatale screening niet te verplichten:

- er is thans geen vaccinatie of profylactische behandeling beschikbaar;
- cCMV kan ook voorkomen bij vrouwen die vóór de zwangerschap seropositief waren

Toch moet er op worden gewezen dat dit onderzoek in de Belgische praktijk toch nog veel uitgevoerd wordt, vooral om niet-immune zwangeren bewust te maken van het belang van de onder punt IV.4 aanbevolen hygiënemaatregelen.

In het Verslag 248 “Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?” (cf. Punt V. Referenties) van het KCE staat voor opsporing van infecties door CMV de aanbeveling:

“Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om routinematig een serologisch onderzoek uit te voeren naar antistoffen tegen het cytomegalovirus voor en/of tijdens de zwangerschap. Een eenmalig serologisch onderzoek, bij voorkeur voor de zwangerschap, kan nuttig zijn als dit vrouwen kan motiveren tot het nemen van preventiemaatregelen en als (relatieve) geruststelling bij bestaande immuniteit.”

Ook de “Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen” (cf. Punt V. Referenties) vindt preconceptionele screening en screening tijdens de zwangerschap niet geïndiceerd. In navolging van de aanbeveling van het KCE, kan een eenmalig serologisch onderzoek, bij voorkeur voor de zwangerschap, nuttig zijn als dit (niet-geïmmuniseerde) vrouwen kan motiveren tot het nemen van preventiemaatregelen of als (relatieve) geruststelling bij bestaande immuniteit.

8. Secundaire preventie door screening van pasgeborenen.

Is screening van cCMV bij neonati nodig? Daar is veel discussie over in de literatuur (zie Vlaams CMV register). Feit is dat cCMV een aandoening is met een belangrijke impact voor kind, ouders en maatschappij. De korte en lange termijn sequellen kunnen belangrijk zijn, ook bij de kinderen die asymptomatisch zijn bij geboorte.

Postnatale screening van alle pasgeborenen op cCMV infectie zou dus een correct beeld kunnen geven van de incidentie van cCMV, en zou een gerichte medische opvolging van (nog) symptoomloze kinderen toelaten waarbij sneller en effectiever kan ingegrepen worden.

Enkele vaststellingen doen ons vermoeden dat we een groep kinderen met cCMV 'missen' door niet standaard te screenen. En aangezien een goede follow up en tijdige aanpak van problemen (gehoor of ontwikkeling) cruciaal zijn, beschouwt de expertgroep dat het van belang is zoveel mogelijk kinderen met cCMV te gaan diagnosticeren.

Een eerste vaststelling is dat we geregeld kinderen diagnosticeren met cCMV op latere leeftijd wegens gehoorverlies en/of ontwikkelingsproblemen. Er dient op te worden gewezen dat het moeilijk is om a posteriori de relatie met CMV aan te tonen. Deze kinderen vertonen bij geboorte geen symptomen wijzend op cCMV-infectie maar ontwikkelden wel problemen op latere leeftijd.

Ten tweede worden in het Vlaams CMV register 75 % van de kinderen getest op CMV omwille van een gekende maternale virage, het merendeel (ongeveer 80 %) hiervan vertoonde bij geboorte geen klinisch beeld/symptomen passend bij cCMV en zou dus nooit getest zijn indien seroconversie niet was gekend.

Ten derde zijn er voor België geen prevalentiecijfers van cCMV beschikbaar. Pas bij een standaardscreening van alle pasgeborenen kunnen we een goed beeld krijgen van de werkelijke impact van deze congenitale infectieziekte.

De gouden standaard voor diagnostiek van cCMV is wereldwijd nog steeds via virusisolatie op urine of speeksel, enkel bij die kinderen waarvan er een vermoeden is van een congenitale CMV-infectie. Virusisolatie met kweek is echter een techniek met belangrijke nadelen. De nadelen van deze techniek maken dat we de testen die als "gouden standaard" gelden, op vandaag niet kunnen gebruiken als screeningstool. De kostprijs, de arbeidsintensieve bezigheid en de moeilijke staalname, transport en bewaring zijn allemaal factoren die screening met deze techniek niet haalbaar maken.

Er bestaan verschillende technieken voor de diagnostiek en screening van cCMV. De *Polymerase Chain Reaction* (PCR), die is gebaseerd op het CMV-DNA in urine of speeksel, bezit een grotere sensibiliteit dan de kweekmethode, verloopt sneller en is minder afhankelijk van de transport- en opslagomstandigheden (de Vries, 2012). Een correcte staalname met zo min mogelijk kans op contaminatie blijft echter voor deze stalen een heikel punt.

Op dit moment is er nog onvoldoende evidentie dat PCR op *dried blood spot* (DBS) een valabel alternatief is. Indien een goede sensitiviteit en specificiteit kan bewezen worden, zou deze techniek een ideale techniek zijn voor universele screening naar cCMV (voor zover de kostprijs beperkt blijft) omwille van de gemakkelijke staalname met minimale kans op contaminatie zonder extra belasting voor de neonat.

V REFERENTIES

Blackman JA, Murph JR, Bale JF. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving disabled children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 725-9.

Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2011 Jul;21(4):240-55.

CDC. Centers of Disease Control and Prevention. Preventing congenital CMV infection. <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>

De Schrijver A, Glazemakers J, De Bacquer D, De Backer G, Lust E. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving mentally disabled children. *J Infect* 1999; 38: 36-40

de Vries JJ. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012 Feb;53(2):167-70.

Dollard S. et al. New estimate of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007,17:355-63.

Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Apr;57(4):245-56.

Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol*. 2010 Sep;20(5):311-26.

Jones LA, Duke-Duncan PM, Yeager AS. Cytomegalovirus infections in infant toddler centers: centers from the developmentally delayed versus regular day care. *J Infect Dis* 1985; 151: 953

KCE. Verslag 248 « *Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap ?*» <https://kce.fgov.be/nl/publication/report/welke-onderzoeken-zijn-aanbevolen-bij-een-zwangerschap>

Kenneson A, Cannon MJ Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.

Manicklal S. et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):86-102.

Koninkrijk België. Koninklijk besluit van 2 mei 1995 inzake moederschapsbescherming <http://www.werk.belgie.be/moduleDefault.aspx?id=1958>

Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen (2011). <http://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/>

Townsend et al. Long term outcome of congenital cytomegalovirus infection. *CID* 2013-56

Vlaams cytomegalierregister. <http://www.cmvreg.be/>

VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experten hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door Jean-Jacques DUBOIS.

BRAECKMAN Lutgart	Arbeidsgeneeskunde	UGent, VWVA
DELFORGE Marie-Luce	Microbiologie, Nationaal Referentiecentrum Congenitale Infectieziekten	Hop. Erasme, ULB
DONNER Catherine	Gynaecologie	Hop. Erasme, ULB
DE MOL Patrick	Pediatrie, microbiologie, ziekenhuishygiëne	CHU-ULg
DE RIDDER Maurits	Arbeidsgeneeskunde	UGent, VWVA, FOD WASO
DE SCHRYVER Antoon	Arbeidsgeneeskunde	UA, VWVA, IDEWE
KEYMEULEN Annelies	Neonatologie	UGent
REZETTE Jean-Pierre	Arbeidsgeneeskunde	CHU-Charleroi, ULB Ecole de santé publique, SSST
SMETS Koenraad	Neonatologie	UGent
NAESSENS Anne	Microbiologie, Ziekenhuishygiëne, Nationaal referentiecentrum CMV	UZ Brussel
VAN LAETHEM Yves	Vaccinatie, infectiologie	CHU Saint-Pierre
VAN HOOSTE WIM	Arbeidsgeneeskunde	VWVA, IDEWE

VII BIJLAGEN

Bijlage 1: Congenital cytomegalovirus infection : the occupational risk – a review of literature by Dr Wim Van Hooste (English version, 40 p.) (15-04-2014)

http://www.vwva.be/assets/uploads/pages/nieuws/Achtergronddocument_CMVfinaal.pdf

Bijlage 2: Diagnostiek en screening CMV bij neonaten door Dr. Annelies Keymeulen.

De gouden standaard voor diagnostiek van CMV is wereldwijd nog steeds via virusisolatie op urine of speeksel, enkel bij die kinderen waarvan er een vermoeden is van een congenitale CMV-infectie. Alle andere diagnostische testen die ontwikkeld en getest worden, worden vergeleken met deze techniek. CMV wordt in grote hoeveelheden uitgescheiden in urine en speeksel, wat deze stalen ideaal maakt voor diagnostiek.

Virusisolatie met kweek is echter een techniek met belangrijke nadelen.

Ten eerste is er de techniek zelf die duur (ongeveer 25 euro per staal) en arbeidsintensief is voor het labo.

Ten tweede is het niet steeds eenvoudig om een goede staalname te bekommen. Urine wordt best afgenomen na de eerste 24u na geboorte om contaminatie via het geboortekanaal te vermijden. De staalname zelf is niet evident via een urinezakje: vaak moeten er verschillende pogingen ondernomen worden om het zakje correct aan te brengen. Ook mag er geen contaminatie zijn met stoelgang en moet het staal tijdig en op een correcte manier in het labo aankomen. Vals-negatieve resultaten zijn mogelijk indien het staal te lang niet wordt behandeld.

Het nemen van een speekselstaal verloopt meestal iets eenvoudiger maar ook hier is het belangrijk dat de staalname correct gebeurt. Bij borstgevoede kinderen kan er CMV aanwezig zijn in het speeksel van het kind door contaminatie via moedermelk. Aangeraden wordt om minstens een uur na een voedingsmoment te wachten en dan pas een staal te nemen om de kans op contaminatie te vermijden. Echter, veel evidentie voor die timing is er niet. Het is ook belangrijk dat het wattenstaafje voldoende lang bij het wangslimvlies wordt gehouden (zeker 1 minuut) zodat het staafje goed doordrenkt is met speeksel.

Transport van een speekselstaal is iets eenvoudiger dan een urinestaal: in een medium op kamertemperatuur kan dit staal een tijd bewaard blijven.

De nadelen van deze techniek maken dat we de testen die 'gouden standaard' zijn, op vandaag niet kunnen gebruiken als screeningstool. De kostprijs, de arbeidsintensieve bezigheid, de moeilijkheid van staalname, -transport en -bewaring zijn allemaal factoren die screening met deze techniek niet haalbaar maken.

Is screening nodig?

Daar is veel discussie over in de literatuur. Feit is dat CMV een aandoening is met een belangrijke impact voor kind, ouders en maatschappij. De korte en lange termijn sequellen kunnen belangrijk zijn, ook bij de kinderen die asymptomatisch zijn bij geboorte.

Enkele vaststellingen doen ons vermoeden dat we een groep kinderen met CMV 'missen' door niet standaard te screenen. En aangezien een goede follow up en tijdige aanpak van problemen (gehoor of ontwikkeling) cruciaal zijn, is het van belang zoveel mogelijk kinderen met CMV te gaan diagnosticeren.

Een eerste vaststelling is dat we geregeld kinderen diagnosticeren met CMV op latere leeftijd wegens gehoorverlies en/of ontwikkelingsproblemen. Deze kinderen vertonen bij geboorte geen symptomen wijzend op CMV-infectie maar ontwikkelden wel problemen op latere leeftijd. E.g. een polymicrogyrie kan aanwezig zijn bij een neonaat zonder dat daar klinisch iets afwijkend is. Pas bij het opgroeien, worden de problemen duidelijker en wordt verder gezocht naar een oorzaak.

Een tweede vaststelling is dat in het Vlaams CMV register 75% van onze kinderen getest worden op CMV owv een gekende maternale virage, het merendeel (ongeveer 80%) hiervan vertoonde bij geboorte geen kliniek/symptomen passend bij CMV en zou dus nooit getest zijn indien seroconversie niet was gekend.

Ten derde zijn er voor Vlaanderen/België geen prevalentiecijfers van CMV beschikbaar. Pas bij een standaardscreening van alle pasgeborenen kunnen we een goed beeld krijgen van de impact van deze congenitale infectieziekte.

Indien we willen screenen, is een andere techniek dan de viruskweek noodzakelijk. Er verschijnen steeds meer rapporten over andere screeningstechnieken.

Polymerase Chain Reaction (PCR) voor CMV-DNA is een techniek die reeds lang gebruikt wordt voor diagnostiek van CMV-infectie bij immuungecompromiteerde patiënten (AIDS, transplantpatiënten). Het is gemakkelijk beschikbaar, snel en een sensitieve methode voor virusdetectie. De kostprijs ligt lager, PCR is minder afhankelijk van specifieke transportvoorwaarden en kan voor grote aantallen gemakkelijk worden toegepast. Voor congenitale CMV is deze techniek nog niet algemeen gebruikt. PCR protocols voor CMV zijn nog niet gestandaardiseerd tussen verschillende labo's en de techniek verandert snel met steeds preciezere methodes wat resultaten van studies kan beïnvloeden.

1/ PCR voor CMV-DNA op urinestaal.

De Vries *et al.* toonden in 2012 aan in een studie dat met de steeds verbeterende PCR-technieken PCR op urine een goed alternatief is voor urinekweek. Ross *et al.* toonden in 2014 ook aan dat PCR op urine equivalent is aan de viruskweek op deze stalen. Vele ziekenhuizen gebruiken reeds PCR op urine als diagnostisch middel en niet meer de kweek. Een blijvend nadeel bij deze techniek is het bekomen van een goed, niet gecontamineerd urinestaal.

2/ PCR voor CMV-DNA op speeksel.

Deze techniek wordt ook reeds frequent beschreven. Ross *et al.* toonden aan dat PCR op speeksel ook een zeer goed alternatief is voor viruskweek op speeksel. Een studie van Boppana *et al.* uit 2011 vergeleek PCR op nat speeksel (staal in medium) en droog speeksel (staal laten opdrogen aan lucht) met viruskweek op speeksel. Sensitiviteit was 97% en specificiteit 99,9%. Speeksel is een staal dat iets eenvoudiger is om te verkrijgen maar toch moet rekening worden gehouden met een goede staalname. (zie hierboven) Deze techniek wordt nog niet standaard gebruikt in de praktijk, wel in studieverband.

3/ PCR-techniek voor bepalen van CMV-DNA in bloed op het Guthriekaartje.

Verschillende studies bekeken de PCR op *dried blood spot* (DBS) op een guthriekaart. Retrospectieve studies toonden reeds aan dat deze techniek een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft. Er zijn echter weinig prospectieve studies die PCR op DBS vergelijken met de gouden standaard (viruskweek op urine/speeksel).

De verschillende artikels over deze techniek geven uiteenlopende cijfers voor sensitiviteit en specificiteit, gaande van een sensitiviteit van 44% tot 100% en een specificiteit van 58% tot 100%. De detectie-rate voor CMV schommelt eveneens in de verschillende studies van 45% tot 81%. De oorzaken van deze grote verschillen zijn velerlei. Een eerste is het verschil in protocol voor het verwerken van de stalen en de techniek van PCR die wisselt van labo tot labo. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de virale load bij sommige neonaten te laag is om met de PCR-techniek een positief resultaat te hebben (zeker indien infecties in eerste trimester) en ten slotte zou de sensitiviteit van de test hoger liggen bij kinderen besmet na een primo-infectie bij mama. Dit zijn echter nog gebieden waar verder onderzoek noodzakelijk is.

Boppana *et al.* publiceerden in 2010 de resultaten van een screening van alle neonaten (dus geen geselecteerde groep) met PCR op DBS in vergelijking met kweek op speeksel. De sensitiviteit van PCR op DBS was laag wat hen doet besluiten dat de test niet ideaal is als screeningsinstrument. De groep geeft in latere publicaties aan dat de PCR-technieken zodanig evolueren en verbeteren dat hun resultaat vandaag misschien beter zou zijn met een hogere detectierate voor CMV.

Er zijn enkele voordelen van de PCR-test in vergelijking met de virusisolatie. De techniek is minder duur (17 euro per analyse) en eenvoudiger uit te voeren. De test gebeurt op bloed en voor het kind houdt dit geen extra bloedprik in aangezien alle neonaten na 48u geprikt worden voor de metabole screening die standaard in alle ziekenhuizen wordt aangeboden. Het staal kan gerust enkele uren op kamertemperatuur worden bewaard zonder invloed op het resultaat.

Op dit moment is een studie lopende (multicentrisch) om PCR op DBS te vergelijken met urinekweek, dit met 3 verschillende en zeer recente PCR-technieken. Dit gebeurt in een selecte groep, nl. alle neonaten bij wie een CMV-screening nodig is o.w.v. kliniek, gehoorproblemen, gekende maternale seroconversie, afwijkingen passen bij CMV op centrale beeldvorming... De eerste resultaten op deze kleine groep zien er gunstig uit.

Conclusie

Verschillende technieken voor diagnostiek en screening van CMV zijn dus in ontwikkeling. Op dit moment blijft men internationaal refereren naar de viruskweek op urine of speeksel als de gouden standaard. De PCR van CMV-DNA op deze beide stalen is echter ook een veelbelovende techniek en worden reeds gebruikt. Een correcte staalname met zo min mogelijk kans op contaminatie blijft echter voor deze stalen een heikel punt.

Op dit moment is er nog onvoldoende evidentie dat PCR op DBS een valabel alternatief is. Indien een goede sensitiviteit en specificiteit kan bewezen worden, zou deze techniek een ideale techniek zijn voor universele screening naar CMV o.w.v. de gemakkelijke staalname met minimale kans op contaminatie zonder extra belasting voor de neonat.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.