

Wetenschappelijk dossier
Cytomegalie
(110221)

Dr Nadine De Ronne
Centraal adviserend arts
Medische beleidscel Kind en Gezin

Samenvatting:

Het cytomegalovirus (CMV) is oorzaak van de meeste congenitale infecties in onze streken. De infectiebron is voornamelijk het jonge kind dat congenitaal, perpartaal of later besmet wordt en via speeksel of urine viruspartikels verspreidt. Bij primo-infectie zijn de klinische tekenen meestal vaag en beperkt. Bij primo-infectie van een zwangere bestaat de kans op transmissie naar de foetus met risico op matige en ernstige sequelen. Zoals bij andere herpesvirusinfecties blijft het virus aanwezig in het lichaam en kan de infectie reacteren. Een reactivatie tijdens de zwangerschap geeft minder vaak aanleiding tot sequelen. De diagnose wordt gesteld door het vinden van viruspartikels of virus DNA, door viruskweek of door serologisch onderzoek. Het vinden van een congenitale infectie geeft geen correcte informatie over de outcome bij het ongeboren kind. Daarom bestaat er geen consensus om systematisch seroconversie op te sporen tijdens de zwangerschap. Bij symptomatische congenitale infectie kan antivirale medicatie toegediend worden om de sequelen te beperken. Overdracht kan tegengegaan worden door strikte hygiënische maatregelen, wat de enige vorm van preventie is.

1 INLEIDING

CMV behoort tot de groep van de herpesvirussen en bestaat in meerdere serotypen. Het virus is vrij gevoelig voor inactiveren bij een temperatuur vanaf 56°C en door desinfectie met alcohol 70°. Het mechanisch verwijderen van virussen door goede handhygiëne vermijdt overdracht.(7,14)

CMV infecties komen wereldwijd voor. Vrijwel iedereen komt in de loop van zijn leven in contact met het virus. De seropositiviteit onder de bevolking varieert van 40 tot 90%. Op 65-jarige leeftijd is bijna iedereen seropositief onafhankelijk van ras, geslacht of socio-economische status.

Het virusreservoir is het jonge kind dat congenitaal, perpartaal of postnataal besmet werd en tot de leeftijd van 6 – 42 maanden het virus in hoge concentraties vooral via speeksel en urine uitscheidt en verspreidt naar niet-geïnfecteerden (1).

Het virus kan tijdens de volledige zwangerschap overgaan van moeder naar kind en is in de ontwikkelde landen de meest frequent voorkomende oorzaak van congenitale infecties, bij 0,5 - 2% van de levend geboren (14,19).

Op dit moment bestaat er geen onderbouwd en uniform toegepast advies rond systematische screening tijdens of na de zwangerschap.

2 PATHOGENESE

Na infectie verspreidt het virus zich traag over een aantal weefsels.

Zowel bij symptomatische als bij asymptomatische infectie kan CMV worden aangetoond in de witte bloedcellen, de speekselklieren en in de nieren. Bij symptomatische ziekte zijn vaak ook de lever, de longen en het centrale zenuwstelsel geïnfecteerd.

CMV veroorzaakt kenmerkende afwijkingen in de geïnfecteerde cellen. Het vinden ervan in een anatoomopathologisch preparaat wordt beschouwd als teken van actieve infectie.

Een normaal functionerende cellulaire immuniteit lijkt noodzakelijk om de infectie onder controle te houden. Bij een gegeneraliseerde infectie, die vooral bij immuundeficiënte personen voorkomt, kunnen vrijwel alle organen zijn aangetast.

Zoals ook bij andere herpesinfecties het geval is, blijft CMV na een primo-infectie latent in het lichaam aanwezig in monocyten, in het beenmerg en in nierweefsel, en kunnen er reactivaties met hernieuwde virusexcretie optreden. De tijdens een primo-infectie gevormde antistoffen beschermen niet tegen reactivatie.

Bij de foetus vindt replicatie vooral plaats in de nieren, hetgeen de verspreiding van viruspartikels via de urine verklaart.

Bij andere herpesvirussen zijn er verbanden gelegd met maligniteiten. Bij CMV is dit niet het geval.

3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode is niet goed gekend. Na besmetting door bloedtransfusie of transplantatie duurt het drie tot acht weken tot er ziekteverschijnselen optreden. Na andere vormen van besmetting vier tot twaalf weken. (7,30)

4 OVERDRACHT

Overdracht is mogelijk zowel tijdens een actieve symptomatische primaire infectie als in perioden van asymptomatische reactivatie door middel van direct en indirect contact met besmette lichaamsvloeistoffen zoals speeksel, urine, sperma, cervixslijm, moedermelk en bloed. (7,9,30)

- De leeftijd waarop een primaire infectie plaats heeft is afhankelijk van de hygiënische omstandigheden. Naarmate men strikte hygiëne minder respecteert en intensere contacten heeft, raakt men op jongere leeftijd geïnfecteerd. (13,14)
- Personen met veel wisselende seksuele contacten hebben eveneens een verhoogd risico op CMV. Sperma bevat partikels bij 5-40% van de mannelijke populatie. (13,14)
- In speeksel of urine is CMV aantoonbaar bij 0,2 tot 2% van alle zuigelingen, bij 10 tot 30% van de peuters en kleuters, bij 2 tot 15% van de schoolkinderen en bij 0 tot 2% van de volwassenen. Met toenemende leeftijd neemt de uitscheiding van viruspartikels af. (28)
- In moedermelk wordt CMV in 13-17% gevonden. Secretair IgA is verantwoordelijk voor de afwezigheid van viruspartikels in colostrum en moedermelk de eerste periode na de geboorte. Geleidelijk aan stijgt het aantal aanwezige partikels tot een piek bereikt is op de leeftijd van 4 – 6 weken, waarna de virusload opnieuw daalt. Transmissie via moedermelk gebeurt daarom meestal niet voor de leeftijd van 6 weken. (42,43)
- Daarnaast is transplacentaire en perinatale transmissie mogelijk (30). In de algemene bevolking wordt bij 2 % van de zwangere vrouwen een primo-infectie vastgesteld, waarbij gemiddeld 30-40% van de kinderen besmet wordt.
- In een medische setting moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van transmissie via bloedtransfusie en orgaantransplantatie.

5 SYMPTOMEN

De meeste infecties verlopen asymptomatisch.

Er kunnen milde gripale symptomen ontstaan met koorts, malaise, spierpijnen en cervicale lymfadenopathie.

Soms is er sprake van een mononucleosis infectiosa-achtig beeld met koorts, lymfadenopathie, malaise, lymfocytose en leverfunctiestoornissen.

Zeldzame complicaties zoals interstitiële pneumonie, hepatitis en het Syndroom van Guillain-Barré zijn beschreven.

Bij infectie van een zwangere vrouw zijn de symptomen ook meestal mild maar bestaat de kans op transmissie naar de foetus.

5.1 Congenitale infectie

Meestal gebeurt de transplacentaire overdracht door overgang van besmette maternale leukocyten via de navelstrengbloedvaten naar de foetus. Daarnaast kan overdracht gebeuren door inslikken van besmet vruchtwater.

Transplacentaire transmissie van CMV kan zowel bij een primo-infectie van de moeder als bij een reactivatie van een latente CMV infectie bij seropositieve zwangeren optreden. Bij een primo-infectie met CMV in de zwangerschap is de kans op foetale infectie 30-40%. Het transmissierisico na een reactivatie is zeer beperkt, en bedraagt minder dan 1%. (14, 21,32)

Er bestaat discussie over de invloed van het tijdstip van de maternale infectie op het transmissiepercentage. Dit zou mogelijks wisselen naargelang de duur van de zwangerschap: eerste trimester 36%, tweede trimester 45%, derde trimester 77%. (5)

Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is het virus aantoonbaar bij 0-2% van de zwangeren, tijdens het tweede trimester bij 6-10% en tijdens het derde trimester bij 11-28% van de zwangeren.

Een congenitale infectie van het kind geeft een zeer divers klinisch beeld, variërend van een asymptomatische infectie tot een combinatie van ernstige vooral neurologische afwijkingen. De kans op ernstige symptomen is groter bij een primaire infectie dan bij reactivatie van een latente infectie. (6,31)

Bij congenitaal geïnfecteerde kinderen heeft 10 tot 15% bij de geboorte duidelijke soms ernstige symptomen: laag geboortegewicht, lever- en miltvergroting, icterus, trombopenie met petechiën en/of purpura, pneumonie, visusstoornissen door cataract en/of chorioretinitis en neurosensoriële doofheid. De kans op neurologische sequelae is groot in de symptomatische groep: 80% vertoont gehoorsproblemen, visusstoornissen, mentale retardatie en/of cerebrale palsy bij opvolging het eerste levensjaar. (9,30,31)

De hoogte van de virale load in het bloed postnataal is evenredig met een slechte outcome bij de kinderen (22).

Van de kinderen die al van bij de geboorte duidelijke neurologische problemen hebben overlijdt ongeveer 20% binnen het eerste levensjaar.

Bij 5-15% van de asymptomatische kinderen ontstaan er in de loop van de eerste levensjaren evolutieve neurosensoriële gehoorsaantasting als meest voorkomende complicatie; daarnaast zijn chorioretinitis en mentale of motorische retardatie mogelijk (22,36). Dit doet vermoeden dat de neurologische beschadiging bij congenitale CMV niet alleen te wijten is aan prenatale factoren doch ook aan persisterende CMV replicatie in de organen. Bij congenitale CMV infectie is het aantal kinderen met evolutieve gehoorsdaling 50% (20). Er lijkt een verband te bestaan tussen de ernst van de gehoorsdaling en virale load in de urine (22,40). *Dit kwam oa. uit het onderzoek waaraan de regioteamleden van K&G hebben meegewerkt, en gepubliceerd werd (40).*

Congenitale CMV infectie is verantwoordelijk voor 36% van alle gevallen van bilaterale neurosensoriële gehoorsdaling in België. Laattijdig begin van neurosensoriële gehoorsdaling, fluctuerende gehoorsdaling, en evolutieve gehoorsdaling kunnen allemaal tekenen zijn van congenitale CMV infectie (11). Daarom wordt audiologische opvolging aanbevolen bij alle kinderen met gekende congenitale CMV (9,11,18,31).

Omgekeerd is het bij alle kinderen met gehoorsdaling aangewezen om een congenitale CMV infectie op te sporen (10,18,36). Dit gebeurt bij voorkeur door urineonderzoek maar kan ook retrospectief gebeuren met de Guthriekaart, weliswaar een methode met lagere sensitiviteit (41). Seropositiviteit van de moeder beschermt niet tegen neurosensoriële gehoorsproblemen, m.a.w. zowel bij primo-infecties als bij reactivaties kunnen deze voor komen (2,6,11). Bij een reactivatie is door gedeeltelijke bescherming een veralgemeende infectie door uitgebreide virale replicatie minder waarschijnlijk waardoor progressieve en bilaterale gehoorsdaling in die gevallen minder voorkomt. (27,32)

Er is geen duidelijke relatie aangetoond tussen het tijdstip van infectie in de zwangerschap en de aard van de afwijkingen. Wel lijkt infectie vóór de 20ste zwangerschapsweek verantwoordelijk te zijn voor ernstiger afwijkingen bij het kind. (10,29)

Lange-termijnsequelen komen voor bij meer dan 20% van de aangetaste kinderen.

Uit lange termijn prospectieve opvolgingsstudies blijkt dat een afwijkende CT postnataal een belangrijke prognostische indicator is voor slechte neurologische outcome met motore en intellectuele dysfuncties op kinderleeftijd. Microcefalie blijkt een minder duidelijke prognostische waarde te hebben.

Het voorkomen van oogafwijkingen is niet duidelijk significant als prognostische parameter. Neurosensoriële gehoorsproblemen blijkt geen predictieve parameter te zijn.

5.2 Infectie tijdens of kort na de geboorte

Een CMV-infectie opgelopen tijdens of kort na de geboorte geeft zelden verschijnselen, al is interstitiële pneumonie mogelijk. (30)

De meest frequente wijze van overdracht tijdens de eerste levensmaanden is via de moedermelk. Toch is CMV geen contra-indicatie voor borstvoeding (3).

Door aanwezigheid van antilichamen van het IgA type zijn geen viruspartikels in de moedermelk aanwezig de eerste weken na de geboorte. In geval van overdracht via de moedermelk doen de meeste kinderen geen klinische problemen (42) behalve in geval van prematuriteit waar de kans op sequelen (door enterocolitis, sepsis) groter is (4,30).

Postnatale transmissie van een CMV-seropositieve moeder op haar kind is mogelijk via de moedermelk doch ook via speeksel. In de regel verlopen deze postnatale infecties bij de kinderen asymptomatisch (14).

5.3 Infectie bij gestoorde immuniteit

Bij immuundeficiënte personen kan CMV een ernstige veralgemeende infectie veroorzaken. Bij transplantatiepatiënten staan hierbij pneumonie en hepatitis op de voorgrond, terwijl bij aidspatiënten het beeld meer bepaald lijkt te worden door colitis, retinitis en encefalitis. Personen met een deficiënte cellulaire immuniteit hebben bij een primo-infectie met CMV een verhoogd risico op symptomen en complicaties. Ook bij een reactivatie van een oude infectie is er een verhoogde kans op symptomen en complicaties. Na transplantatie komen zowel host-versus-graft als graft-versus-host reacties voor.

6 DIAGNOSE

Het zijn vooral de congenitale infecties die klinische problemen op korte en op lange termijn veroorzaken. Congenitaal besmette kinderen verspreiden het virus via speeksel en urine tijdens de eerste levensjaren. Daarom is diagnose van een congenitale infectie belangrijk (27).

De definitieve diagnose van een congenitale infectie (14,22) gebeurt door het vinden van een of meerdere afwijkingen op stalen afgenomen bij het jonge kind in de loop van de eerste drie levensweken:

- Specifieke IgM in bloed
- Isolatie van viruspartikels in urine of speeksel
- Viruskweek
- CMV DNA polymerase chain reactive (PCR) in urine, bloed, speeksel of andere secreties.

Het vinden van deze afwijkingen na de eerste 3 weken kan geen uitsluitel geven of het gaat om een congenitale dan wel om een per- of postpartum opgelopen infectie. (27)

6.1 Serologie

Na infectie zijn IgM-antistoffen aantoonbaar gedurende enkele maanden. IgG-antistoffen verschijnen kort na de IgM-antistoffen en zijn levenslang aantoonbaar.

Een seroconversie van CMV IgG-antistoffen bevestigt een primaire infectie. Het vinden van specifieke IgM wijst meestal op een recente infectie. Deze kunnen echter tot 6-9 maanden na de acute infectie te detecteren zijn, en kunnen ook gevormd worden in geval van reactivatie van een eerdere infectie.

Aanvullend kan best een aviditeitsbepaling gebeuren, waarbij de bindingsaffiniteit van de CMV-IgG-antistoffen wordt gemeten. De functionele affiniteit van IgG antistoffen is laag tijdens de eerste

weken van een primo-infectie, neemt geleidelijk aan toe en is meestal hoog tussen 4 en 5 maanden na de infectie (24). Een hoge IgG-aviditeit wijst erop dat de primaire infectie meer dan 16 weken tevoren heeft plaatsgehad; een lage aviditeit wijst niet noodzakelijk op een recente infectie gezien dit tot zelfs meer dan 12 maanden na de acute infectie kan teruggevonden worden. In geval van twijfel moet de test herhaald worden. (21,27)

De diagnose van een reactivatie is moeilijk omdat deze kan gepaard gaan met stijging van de IgG-titer en opnieuw verschijnen van IgM-antistoffen, maar het kan ook voorkomen dat er geen humorale indicatoren teruggevonden worden.

De sensitiviteit en specificiteit van commerciële serologische test zijn niet altijd optimaal. Bovendien kan de interpretatie van serologische uitslagen moeilijk zijn. Het ontbreken van IgM of een significante titerstijging van IgG bij de moeder sluit een congenitale CMV-infectie bij de foetus niet absoluut uit. (27)

6.2 Viruskweek en Polymerase Chain Reaction (PCR)

Viruskweek op fibroblasten (resultaat pas na 4 weken) of opzoeken van monoclonale antistoffen afkomstig uit geïnfecteerde cellen (resultaat binnen 48u) gebeurt meestal uit bloed of urine; voor PCR (aantonen van viraal DNA) en antigenemietesten wordt in principe gebruik gemaakt van bloedcellen.

PCR kan ook gebeuren op gedroogd bloed. De neonataal uitgevoerde Guthrietest voor opsporing van metabole aandoeningen zou daarom retrospectief de diagnose van gemiste congenitale CMV kunnen stellen (17). De aanwezigheid van CMV partikels in bloed is echter beduidend lager dan in urine en in speeksel. Onderzoek hiernaar gebeurde op kleine groepen kinderen en toont een sensitiviteit van 70-80% ten opzichte van onderzoek op urine. Om die reden wordt deze methode niet als universele screeningsmethode gebruikt. (20)

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen ook andere lichaamsmaterialen worden gebruikt zoals weefselbiopten, lumbaalvocht of in geval van intra-uteriene infectie amniosvocht.(14)

Bij de pasgeborene kan een congenitale CMV-infectie worden aangetoond door middel van een positieve viruskweek van een in de eerste drie weken na de geboorte afgenomen urinestaal. Bij een perinatale CMV-infectie wordt de urinekweek pas na de derde levensweek positief. (8,14,27,42)

6.3 Beeldvorming

Het vinden van hersenafwijkingen zoals microcefalie en intracerebrale calcificaties geeft een indicatie voor afwijkende neurologische outcome. De mogelijkheden om beeldvorming te gebruiken voor prenatale diagnostiek is echter beperkt omdat afwijkingen pas zichtbaar zijn vanaf 32 – 34 weken.

Een foetale echografie kan niet als enige diagnostische methode worden aangewend omdat deze enkel de ernstige en uitgebreide afwijkingen aantoot die slechts bij 5-10% van de symptomatische congenitaal geïnfecteerde kinderen voorkomen: groeiachterstand, microcefalie, intracraniële en intrahepatische calcificaties, uitzettingen van de ventrikels, hydrops, ascites, pleura- en pericardvocht, hepatosplenomegalie, poli- of oligohydramnion en echogene darmen of pseudo-meconiumileus. (24)

Foetale MRI toont hersenafwijkingen zoals hypoplasie en aplasie beter aan en wordt soms vanaf de 31^{ste} zwangerschapsweek aangeraden. (10)

7 SYSTEMATISCHE SCREENING

Een eenvoudig screeningsmodel (CMV IgG- en IgM-antistoffen bij het eerste prenataal bezoek en op het ogenblik van de geboorte) zou theoretisch beschouwd toelaten om de meerderheid van alle congenitale CMV infecties op te sporen. Combinatie van IgG en IgM antilichamen in het begin van de zwangerschap en op navelstrengbloed kan een kleine groep kinderen met hoge kans op congenitale CMV infectie selecteren. (27)

Er bestaat echter geen consensus over de toepassing van een systematische screening op seroconversie tijdens of na de zwangerschap, omwille van verschillende redenen:

- Seroconversie leidt niet steeds tot foetale transmissie.
- Foetale transmissie leidt niet steeds tot symptomen op korte of op lange termijn.
- Een vroegere infectie met bestaande seropositiviteit beschermt niet volledig tegen reactivatie en kan dus ook leiden tot transmissie en symptomatische congenitale CMV. (6)
- Specifieke IgM-antistoffen worden vaak langdurig teruggevonden na een primo-infectie en kunnen terug opduiken bij reactivering. De resultaten van de serologie zijn daardoor moeilijk interpreteerbaar. (14)
- Bepaling van de serologie, PCR of de virale load in het vruchtwater geeft niet altijd correcte informatie over aan- of afwezigheid van een klinische congenitale infectie. (20)
Er zou wel positieve correlatie bestaan tussen virus load in de urine en de graad van evolutieve gehoorsvermindering. (23,34)

In een richtlijn van het Federaal Kenniscentrum wordt voorgesteld een eenmalig serologisch onderzoek te doen bij het begin van de zwangerschap als (relatieve) geruststelling bij bestaande immuniteit en als motivatie van seronegatieve vrouwen om preventieve hygiënische maatregelen te nemen om het risico op primo-infectie te beperken. (25)

Wordt op dat ogenblik seropositiviteit gevonden, dan is aanvullende PCR op amnioncellen en verdere echografische opvolging aangewezen.

De kans op ernstige afwijkingen bij het kind zijn groter bij transplacentaire transmissie van een primaire infectie en seroconversie voor de 20^{ste} zwangerschapsweek. Een seroconversie tussen het begin en de 20^{ste} week van de zwangerschap definieert een groep zwangeren met verhoogde kans op kinderen met CMV-syndroom. Een prenatale diagnose kan dan aangevuld worden door uitvoeren van een kweek en PCR-test op vruchtwater via amniopunctie. (14,22,43)

Uit onderzoek blijkt dat er 2 hoogrisicogroepen zijn: vrouwen met seroconversie tijdens de zwangerschap, en vrouwen met positieve IgM in een serumstaal bij het eerste prenataal onderzoek. Beiden samen zouden 82% van de congenitale CMV-syndroom-kinderen omvatten. Aanvullend onderzoek door kweek op urine afgenomen tijdens de eerste levensweek van het kind kan de diagnose van congenitale infectie stellen.(3,27)

In specifieke gevallen is het mogelijk om door kwantitatieve PCR het verloop van de infectie en de respons op eventueel gestarte antivirale therapie te volgen.

8 BEHANDELING

Wanneer sprake is van een congenitale infectie met ernstige afwijkingen bij het kind kan zwangerschapsonderbreking worden overwogen. Therapeutische mogelijkheden tijdens de zwangerschap zijn er niet (19). Onderzoek loopt naar het effect van toedienen van hyperimmune immunoglobulines tijdens de zwangerschap waardoor de kans op transmissie naar de foetus mogelijks beïnvloed wordt (26).

De beschikbare antivirale middelen met aangetoonde in vitro activiteit tegen CMV blijken effectief te zijn in de behandeling bij immuunsuppressieve patiënten (kinderen en volwassenen), doch hebben een toxisch effect op het beenmerg (met granulopenie en trombopenie) en op de nieren. Enkel ganciclovir (Cymevene®) is onderzocht op veiligheid en efficaciteit bij kinderen met congenitale CMV (19).

Goede evidentie naar indicaties, optimale dosis, duur van de behandeling en wijze van toediening is er nog niet (22,35,38).

Zoals eerder vermeld bestaat de hypothese dat lange termijnsequelen evolutief zijn omdat het virus blijvend repliceert. Daarom wordt in postnatale interventiestudies bij kinderen met symptomatische congenitale CMV gestart met antivirale middelen.(19)

Behandeling blijkt bij kinderen met symptomatische congenitale infectie te leiden tot een verbetering van de neurologische symptomen (8,14) en van de afwijkende laboratoriumresultaten. Er is eveneens een significante tijdelijke daling en zelfs afwezigheid van virusexcretie. De patiëntengroepen zijn echter te klein om definitieve besluiten te trekken (30).

In een case-report waarbij een kind met CMV chorioretinitis gedurende 6 weken werd behandeld, werd na stopzetten van de behandeling een recidief van de oogletsels gevonden, dat verminderde na heropstarten van de therapie. Het is niet duidelijk hoe de evolutie van de chorioretinitis zou geweest zijn zonder behandeling. (29,37)

De hematologische complicaties neutropenie en trombopenie leiden in een aantal gevallen tot stopzetten van de behandeling (19). Om die reden is het ook niet verantwoord om asymptomatische kinderen te gaan behandelen met als doel late complicaties tegen te gaan (29).

Bij andere vormen van CMV infectie (asymptomatische congenitale en verworven vormen) wordt niet systematisch een causale behandeling ingesteld. Eventueel worden bij een symptomatische infectie ondersteunende maatregelen geadviseerd.

9 RISICOGROEPEN: GEZIN, OPVANG, SCHOOL

Na een congenitale infectie wordt het virus nog enkele jaren uitgescheiden via urine of speeksel. Peuters en kleuters zijn dan ook een potentiële bron van CMV voor seronegatieve zwangere vrouwen. Overdracht van CMV vindt plaats door vrij intensief lichamelijk contact. (13,28,30) Verspreiding gebeurt door overdracht via de urine (tijdens verzorging en verluiering) en via speeksel (tijdens knuffelen, kusjes geven, via besmet speelgoed, bekken of fopspenen). (7,9,15,43)

De meest voorkomende plaats van primaire infectie is het gezin, waar een congenitaal of verworven besmet kind de gezinsleden besmet.

Daarnaast gebeurt overdracht vaak in kinderdagverblijven: 25% tot 80% van die kinderen worden daar besmet met CMV. (1)

Personeel dat beroepshalve in contact komt met deze jonge leeftijdsgroep, zoals verpleegkundigen en artsen op kinderafdelingen, kleuterleidsters en personeel in kinderdagverblijven of personeel in chronische instellingen voor gehandicapte kinderen zijn potentiële risicogroepen. Binnen die beroepsgroepen zijn zeer veel vrouwelijke personeelsleden in hun reproductieve leeftijdsfase. Uit verschillende sero-epidemiologische onderzoeken is gebleken dat de seroconversie bij sommige potentiële risicogroepen niet hoger ligt dan in de algemene bevolking (seroconversie 2%). Routine serologische screening van personeel werkzaam bij jonge kinderen is niet aanbevolen (30).

Horizontale besmetting tussen kinderen is frequent vooral in kinderdagverblijven. Hierbij is met speeksel gecontamineerd speelgoed waarschijnlijk een belangrijke factor (30).

De zwangere vrouw wordt met het virus besmet via direct en langdurig contact met die lichaamsvochten, zoals met speeksel rechtstreeks of via speelgoed of bij het verluieren. Postnatale transmissie van een CMV-seropositieve moeder op haar kind is ook mogelijk via de moedermelk (transmissiecijfer 30%). In de regel verlopen deze postnatale infecties asymptomatisch (14).

10 PREVENTIE

10.1 Primaire preventie

Ontwikkelen van natuurlijke immuniteit resulteert in een significante daling van transmissierisico. Er moet rekening gehouden worden met het bestaan van verschillende serotypen van het virus, waardoor de opbouw van immuniteit na een primaire infectie geen absolute bescherming biedt.

De protectiegraad van een vaccin beschikbaar in onderzoeksfase is voorlopig suboptimaal. Verder onderzoek is nodig.

Naast ontwikkeling van een vaccin is de vraag naar een consensus voor vaccinatie. Wanneer het doel is congenitale CMV te vermijden moeten vrouwen voor ze zwanger worden gevaccineerd worden, of moeten jonge kinderen gevaccineerd worden zodat zij het virus niet meer kunnen doorgeven aan jonge vrouwen. (34)

10.2 Algemeen preventieve maatregelen

Gezien CMV wordt overgedragen via nauw contact met besmette lichaamsvochten (speeksel, urine) zou het risico op CMV-infectie tijdens de zwangerschap theoretisch moeten verminderen door toepassen van strikte hygiënische maatregelen. (1,9,13,14,30)

Deze zijn vooral van belang voor zwangeren welke nauw contact hebben met jonge kinderen.

Onderzoek toont aan dat op een pediatrie afdeling cytomegalovirus werd teruggevonden in lichaamsvochten bij 1,6% van alle pasgeborenen, bij 13% premature kinderen die langer dan 1 maand gehospitaliseerd waren en bij 5% oudere kinderen. Gezondheidswerkers welke vaker in contact komen met kinderen die CMV secreteren blijken echter geen groter risico te lopen op infectie dan vrouwen uit andere beroepen, mits in acht name van strikte handhygiëne.

Het blijkt eveneens dat de belangrijkste besmettingsbron niet de kinderen zijn waarmee de zwangere op professioneel gebied mee in contact komt, doch wel de kinderen uit het eigen gezin die zelf frequent in contact komen met leeftijdsgenootjes.(1)

Preventie van een CMV-infectie in de zwangerschap is niet eenvoudig. Het accent moet liggen op inlichten van zwangere vrouwen over de risico's van CMV infectie en de mogelijke preventieve maatregelen. (1,13,33)

In een thuissituatie met jonge kinderen is overdracht van CMV moeilijk te vermijden, al gelden hier dezelfde maatregelen als voor vrouwen die werken in een professionele risico-omgeving (13,30), namelijk het frequent en zorgvuldig wassen van de handen met water en zeep na contact met lichaamsvochten (speeksel en urine) van jonge kinderen, schoonmaken van speelgoed en werkoppervlakken, en vermijden van contact met speeksel en urine. In de thuissituatie wordt aanbevolen de handen zorgvuldig te wassen na verzorging van het kind, geen kussen op de mond te geven, geen door het kind gebruikte fopspeen in de mond te brengen, geen door het kind gebruikte lepel af te likken. (1)

Het verwijderen uit de risicowerksfeer wordt vaak voorgesteld (9), doch is niet bewezen nuttig, en wordt daarom in de meeste landen niet toegepast.

Voor de ziekenhuissetting wordt geadviseerd om na elk contact met mogelijk besmettelijke materialen de handen te wassen of te desinfecteren met alcohol 70%. Dit geldt ook na het hanteren van mogelijk met bloed, urine of speeksel besmette voorwerpen.

Op een aantal werkplaatsen wordt de kans om besmet te geraken tijdens de zwangerschap vermeden door het preventief verwijderen van de zwangere uit de professionele risico-omgeving (dagverblijven, scholen, kinderziekenhuis, bejaardentehuizen). Het nut hiervan werd niet aangetoond en is zelfs betwistbaar. Daarom wordt dit niet aanbevolen.

10.3 Maatregelen naar aanleiding van een casus

Omwille van het feit dat een groot deel van de bevolking geïnfecteerd is met CMV en periodiek het virus weer uitscheidt, moet men ervan uitgaan dat iedereen het virus kan verspreiden en verschillende lichaamsvloeistoffen mogelijk besmet zijn.

Bronopsporing of contactonderzoek zijn daarom meestal niet haalbaar.

Weren/exclusie van bekende uitscheiders van CMV is niet zinvol.

Isoleren van een bron of beschermen van de contacten ervan is weinig zinvol.

De in de gezondheidszorg normale hygiënemaatregelen, zoals grondige systematische handhygiëne na contact met mogelijk besmet materiaal zoals speeksel en urine, dienen geadviseerd te worden en zijn afdoende om overdracht en uitbreiding van het aantal geïnfecteerden tegen te gaan.

LITERATUUR

1. Adler SP et al. Prevention of Child-to-Mother Transmission of Cytomegalovirus Among Pregnant Women. *J Pediatr* 2004;145:485-91
2. Ahlfors K, Ivarsson SA. Secondary Maternal Cytomegalovirus Infection – A Significant Cause of Congenital Disease. *Pediatrics* 2001;107:1227-28
3. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506
4. Ayako Y et al. Evaluation of Cytomegalovirus Infections Transmitted via Breast Milk in Preterm Infants With a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay. *Pediatrics* 2003;111:1333-1336
5. Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93:658-60
6. Boppana SB et al. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Born to Mothers With Preexisting Immunity to Cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55-60
7. Cytomegalie. LCI/RIVM. Protocolen infectieziektenbestrijding. herwerkte versie 2008
8. Declau, Boudewyns A, Van den Ende J, Peeters A, van den Heyning P. Etiologic and Audiologic Evaluations After Universal Neonatal Hearing Screening: Analysis of 170 Referred Neonates. *Pediatrics* 2008;121:1119-1126
9. Devos T, Spitz B, Peetermans W. Het risico op congenitale cytomegalovirusinfectie bij zwangere gezondheidswerkers. *Tijdschr. voor Geneeskunde*, 57, nr. 13, 2001
10. de Vries LS et al. The Spectrum of Cranial Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Neuropediatrics* 2004;35:113-19
11. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year Prospective Study of Sensineural Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 2008;153: 84-8
12. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. Hearing Loss in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to the Maternal Trimester in Which the Maternal Primary Infection Occurred. *Pediatrics* 2008;122:1123-1127
13. Fowler KB, Pass RF. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection in the Offspring of Young Women: Exposure to Young Children and Recent Onset of Sexual Activity. *Pediatrics* 2006;118:286-292
14. Gerday E, Grose C. Demographic Differences in Congenital Cytomegalovirus Infection in the United States. *J Pediatr* 2004:435-436
15. Goossens L, Temmerman M, Van Haesebrouck P. Perinatale cytomegalovirusinfectie. *Tijdschr.voor Geneeskunde*, 59, nr.10, 2003
16. Hadar E, *et al.* Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Perinat Diagn* 2010;30:1213-6
17. Johansson PJ et al. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis* 1997;29:465-8
18. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007;120:989-921

19. Jones CA, Walker KS, Henderson-Smart DJ. Antiviral therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in neonates and infants up to 3 months of age (protocol). The Cochrane Library 2009, Issue 1
20. Kharrazi M, Hyde T, Young S, Amin MM, Cannon MJ, Dollard SC. Use of Screening Dried Blood Spots for Estimation of Prevalence, Risk Factors, and Birth Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 2010;157:191-197
21. Kieffer D, Lagrou K. Nut van cytomegalovirus-IgG-aviditeitsbepaling bij de zwangeren vrouw. *Tijdschr. voor Geneeskunde*, 66, nr.14-15, 2010
22. Lanarij M *et al.* Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns. *Pediatrics* 2006;117:76-83
23. Lazzarotto T *et al.* Congenital Cytomegalovirus Infection in Twin Pregnancies : Viral Load in the Amniotic Fluid and Pregnancy Outcome. *Pediatrics* 2003;112:153-157
24. Lazzarotto T *et al.* Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137:90-96
25. Lodewyckx *et al.* Nationale richtlijn prenatale zorg : een basis voor een klinisch pad in de opvolging van zwangerschappen. Federaal Kenniscentrum in de Gezondheidszorg. KCE rapport 6A , 2^e editie 2006
26. Maloney JM, Sicherer SH. Passive Immunization During Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2006;118:S54
27. Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146:194-7
28. Pass RF *et al.* Increased Frequency of Cytomegalovirus Infection in Children in Group Day Care. *Pediatrics* 1984;74:121-126
29. Pass RF. Congenital Cytomegalovirus Infection/ Screening and Treatment. *J Pediatr* 2010;157:179-180
30. Red Book 2007
31. Rivera LB *et al.* Predictors of Hearing Loss in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2002;110:762-767
32. Ross SA *et al.* Hearing Loss in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection Born to Mothers With Preexisting Immunity. *J Pediatr* 2006;148:332-6
33. Ross DE *et al.* Centers of Disease Control. The Epidemiology and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection and Disease: Activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. *Journal of Women's Health* 2006;15,No3:224-229
34. Schleiss MR. Prospects of Development and Potential Impact of a Vaccine Against Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 2007:564-70
35. Sharland M, Luck S, Griffiths P, Cotton M. Antiviral therapy of CMV disease in children. *Adv Exp Med Biol.*2011;697:243-60
36. Stehel EK *et al.* Newborn Hearing Screening and Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2008;121:970-975
37. Shoji. Is a 6-week Course of Gancyclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? *J Pediatr* 2010;157:331-3
38. Smets K *et al.* Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr* 2006;165,12:885-890

39. Tolan RW, Palmer A, Michaels MG. Dried blood spot polymerase chain reaction screening for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2010;157:1045
40. Verbeek Y, Van Kerschaver E, Wollants E, Beuselinck K, Stappaerts L, Van Ranst M. Detection of Perinatal Cytomegalovirus Infection and Sensorineural hearing Loss in Belgian Infants by Measurement of Automated Auditory Brainstem Response. *J Clin Microbiol* 2008;48;11:3564-68
41. Walter S et al. Congenital Cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F280-F285
42. Werkgroep CMV van de Vlaamse Vereniging voor Kindergeneeskunde Werkgroep CMV van de Vlaamse Vereniging voor Kindergeneeskunde
43. Yasuda A et al. Evaluation of Cytomegalovirus Infections transmitted via Breast Milk in Preterm Infants With a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay. *Pediatrics* 2003;111:1333-1336
44. Yoshida M et al. Accumulation of Fetal Immunoglobuline Injection into the Fetal Abdominal Cavity Is Proven. *Fetal Diagn. Ther.* 2010 Dec 3

