

# Cytomegalie

B25

## CMV-infectie

### 1. Algemeen

De naam cytomegalovirus (CMV) is afgeleid van het gezwollen aspect dat de door dit virus aangetaste cellen vertonen. Al in 1881 werden zogenaamde uilen oogcellen beschreven in de nier van een doodgeboren kind, maar pas halverwege de twintigste eeuw werd de virale oorsprong van de infectie ontdekt. CMV behoort tot de groep van de herpesvirussen. Evenals andere herpesvirussen blijft CMV na een primo-infectie latent in het lichaam aanwezig en kunnen er reactivaties optreden.

Infecties met CMV komen wereldwijd voor. Vrijwel iedereen komt in zijn leven in contact met het virus. Over het algemeen gaat het om een subklinische infectie. Congenitale infectie kan echter in een kleine groep intra-uterien besmette kinderen tot ernstige afwijkingen leiden. Hierbij staan neurologische problemen op de voorgrond. Bij immuunincompetente patiënten kan CMV een gegeneraliseerde ernstige infectie veroorzaken.

### 2. Ziekte

#### 2.1 Pathogenese

Cytomegalovirus veroorzaakt kenmerkende afwijkingen in de geïnfecteerde cellen. Deze cellen zijn sterk gezwollen, ze zijn twee tot vier keer groter dan niet-geïnfecteerde cellen. Daarnaast zijn er intranucleaire inclusions aantoonbaar, die worden omgeven door een halo. Dit geeft een uilen oogaspect. Het vinden van uilen oogcellen in een P.A.-preparaat wordt beschouwd als een teken van actieve infectie.

Na infectie verspreidt het virus zich traag over tal van weefsels. Zowel bij symptomatische als asymptomatische infectie kan CMV worden aangetoond in witte bloedcellen, speekselklieren en nieren. Bij symptomatische ziekte zijn vaak ook de lever, longen en het centrale zenuwstelsel geïnfecteerd. Bij een gegeneraliseerde infectie, die met name bij immuunincompetente personen voorkomt, kunnen vrijwel alle organen zijn aangedaan.

Een adequaat functionerende cellulaire immuniteit lijkt noodzakelijk om de infectie onder controle te houden. Het virus blijft na primo-infectie latent in het lichaam aanwezig. Reactivatie van de infectie met hernieuwde virusexcretie komt veelvuldig voor.

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

#### 2.2 Incubatieperiode

Drie tot twaalf weken.

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.

#### 2.3 Ziekteverschijnselen

Verreweg de meeste (postnatale) infecties verlopen asymptomatisch.

Soms is er sprake van een mononucleosis-infectiosa-achtig beeld met koorts, lymfkliervergroting, malaise, lymfocytose en leverfunctiestoornissen. Complicaties in de vorm van een interstitiële pneumonie, hepatitis en het Syndroom van Guillain-Barré zijn beschreven, maar zeldzaam.

Congenitale infectie geeft een zeer divers klinisch beeld, variërend van een asymptomatische infectie tot een meervoudig gehandicapt kind. Bij de pasgeborene kunnen onder andere een laag geboortegewicht, lever- en miltvergroting, geelzucht, petechiën, purpura, pneumonie, oogproblemen (cataract en chorioretinitis) en neurologische problemen (zoals encefalitis, microcefalie en cerebrale calcificaties) optreden. Daarnaast kunnen in de loop van de eerste levensjaren doofheid en mentale of motorische retardatie aan het licht komen. Van de kinderen die al bij de geboorte neurologische problemen hebben overlijdt ongeveer 20% binnen een jaar.

Bij immuunincompetente personen kan CMV een ernstige gedissemineerde infectie veroorzaken. Bij transplantatiepatiënten staan hierbij pneumonie en hepatitis op de voorgrond, terwijl bij aids-patiënten het beeld meer bepaald lijkt te worden door colitis, retinitis en encefalitis.

## 2.4 Verhoogde kans op ernstig beloop

### Intra-uteriene infectie

CMV kan transplacentair worden overgedragen van moeder op kind. Uit recent onderzoek blijkt dat in Nederland (buiten de grote steden) 0,09% van de pasgeborenen congenitaal geïnfecteerd is met CMV. Elders in Europa is dit tussen de 0,15 en 0,5%.

Transplacentaire transmissie van CMV kan zowel bij een primo-infectie van de moeder als bij een reactivatie van een latent aanwezige infectie optreden.

Bij een primo-infectie met CMV in de zwangerschap is de kans dat de zwangere het virus via de placenta overdraagt op het kind ongeveer 50%. Van deze geïnfecteerde kinderen heeft 5 tot 10% al bij de geboorte meer of minder ernstige symptomen. Bij 10 tot 15% van de ogenschijnlijk gezond geboren geïnfecteerde kinderen ontstaan er in de loop van de eerste levensjaren alsnog symptomen in de vorm van motorische of mentale retardatie of doofheid. Er is geen duidelijke relatie aangetoond tussen het tijdstip van infectie in de zwangerschap en de aard van de afwijkingen. Wel lijkt infectie in de eerste helft van de zwangerschap tot ernstigere schade te leiden. Voor de zwangere zelf is er bij een infectie met CMV geen extra risico op ernstige ziekte.

Indien er tijdens de zwangerschap bij een reeds tevoren geïnfecteerde zwangere reactivatie van een latente CMV-infectie optreedt, kan het virus in principe eveneens transplacentair worden overgedragen op het kind. De kans daarop is echter uiterst gering.

Intra-uteriene infectie kan eventueel worden aangetoond via amnionpunctie gevolgd door kweek of PCR op CMV. 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 urinemonster. Bij een perinatale CMV-infectie wordt de urinekweek pas na de derde levensweek positief. Een CMV-infectie opgelopen tijdens of kort na de geboorte geeft zelden verschijnselen.

### Immuunincompetente personen

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 – die door een vermindering van de cellulaire immuniteit wordt uitgelokt – is er een verhoogde kans op symptomen en complicaties. Na transplantatie komen zowel host-versus-graft als graft-versus-host reacties voor.

## 2.5 Immunititeit

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

Seroconversie of een significante titerstijging bewijst een recente infectie.

CMV blijft latent in het lichaam aanwezig en men neemt aan dat er regelmatig reactivatie plaatsvindt. De in het verleden gevormde antistoffen beschermen hier niet tegen.

## 3 Microbiologie

### 3.1 Verwekker

Het CMV is een dubbelstrengs DNA-virus met een groot en complex genoom en een langzame reproductiecyclus. Het behoort tot de groep van de herpesvirussen, subfamilie beta-herpesvirussen.

### 3.2 Diagnostiek

#### Direct

- Kweek

Infectieus CMV kan gedetecteerd worden op basis van het cytopathologisch effect dat het ver-

oorzaakt op fibroblasten. Het kan echter tot vier weken duren voor de uitslag van de kweek bekend is.

- **Versnelde kweek**  
Enkele uren na infectie ontstaan in de met CMV geïnfecteerde cel IE-eiwitten (= Immediate Early eiwitten). Deze IE-eiwitten kunnen door middel van monoklonale antistoffen zichtbaar worden gemaakt. Bij deze versnelde kweekmethode is de uitslag binnen 48 uur bekend.
- **PCR**  
Viraal DNA is aantoonbaar met behulp van een PCR (= Polymerase Chain Reaction). Interpretatie van de PCR-uitslag kan moeilijk zijn omdat, gezien de gevoeligheid van de methode, ook latent virus kan worden aangetoond. In specifieke gevallen is het mogelijk om met gebruikmaking van een kwantitatieve PCR het verloop van de infectie en de eventuele antivirale therapie te volgen.
- **NASBA**  
Recent is het ook mogelijk om viraal messenger-RNA aan te tonen met behulp van NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification). Deze techniek is vergelijkbaar met PCR en maakt het mogelijk om snel een actieve CMV-infectie te detecteren in het bloed.
- **Antigenemietest**  
Hierbij worden door middel van monoclonale antistoffen virale eiwitten aangetoond in de geïnfecteerde cellen. Deze test kan ook gebruikt worden om het verloop van de infectie te volgen.

Viruskweek gebeurt meestal uit bloed of urine, voor PCR en antigenemietesten wordt in principe gebruik gemaakt van bloedcellen. Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen ook andere lichaamsmaterialen worden gebruikt zoals weefselbiopten of in geval van intra-uteriene infectie amnionvocht.

### Indirect

IgG- en IgM-bepalingen.

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 cytomegalovirusinfectie bij de foetus niet per definitie uit. Derhalve is het met name bij risicopatiënten van belang om te overleggen met een arts-microbioloog en de diagnostiek te baseren op een combinatie van klinische gegevens en diverse laboratoriumtests.

## **4. Besmetting**

### **4.1 Reservoir**

De mens.

### **4.2 Besmettingsweg**

In de algemene bevolking vindt transmissie plaats via direct en indirect contact met besmette lichaamsvloeistoffen zoals speeksel, urine, sperma, cervixslijm, moedermelk en bloed.

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. In moedermelk wordt het in 13-17% gevonden, in sperma in 5-40%.

Daarnaast is transplacentaire en perinatale transmissie mogelijk.

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. Zoals vermeld in paragraaf 2.4 vormt transplacentaire transmissie met name een probleem als het een primo-infectie van de moeder betreft.

In de medische setting moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van transmissie via bloedtransfusie en orgaantransplantatie.

#### 4.3 Besmettelijke periode

Tijdens de primaire infectie maar ook in perioden van asymptomatische reactivatie. Met het toenemen van de leeftijd neemt de uitscheiding af.

#### 4.4 Besmettelijkheid

Cytomegalovirus is evenals andere herpesvirussen vrij gevoelig voor inactivering buiten het lichaam en wordt alleen via nauw contact overgebracht.

#### 5. Desinfectie

CMV is een herpesvirus en gevoelig voor alle gangbare desinfectantia, onder andere voor alcohol 70%.

#### 6. Verspreiding

##### 6.1 Risicogroepen

Overdracht van CMV vindt plaats door vrij intensief lichamelijk contact. Primaire infecties treden vooral op in 'knuffelperiodes' zoals in de neonatale periode, op zuigelingen- en peuterleeftijd en later in de adolescentie. Ook niet-geïnfecteerde volwassenen die intensief contact hebben met jonge kinderen lopen een verhoogd risico alsnog geïnfecteerd te raken. Personen met veel wisselende seksuele contacten hebben eveneens een verhoogd risico op CMV.

##### 6.2 Verspreiding in de wereld

CMV-infecties komen over de gehele wereld voor. De seropositiviteit onder de bevolking varieert van 40 tot 90%. De leeftijd waarop de primaire infectie plaatsheeft is afhankelijk van de sociaal-economische omstandigheden. Naarmate men onder slechtere hygiënische omstandigheden dicht op elkaar leeft, raakt men op jongere leeftijd geïnfecteerd.

##### 6.3 Voorkomen in Nederland

In Nederland wordt buiten de grote steden bij ongeveer één op de duizend levendgeboren kinderen een al dan niet symptomatische congenitale cytomegalovirusinfectie gevonden. In de grote steden is het aantal congenitale infecties vermoedelijk wat hoger. Bij personen oorspronkelijk afkomstig uit het Caraïbisch gebied en het Middellandse Zeegebied worden vaker serologische markers van cytomegalovirusinfectie gevonden dan bij autochtone Nederlanders.

#### 7. Behandeling

In de algemene bevolking wordt bij een infectie met CMV geen causale behandeling ingesteld. Eventueel worden bij een symptomatische infectie ondersteunende maatregelen geadviseerd.

Bij een primaire CMV-infectie in de zwangerschap is voor nadere diagnostiek verwijzing naar een gynaecoloog geïndiceerd. Indien er sprake is van een congenitale infectie met ernstige afwijkingen bij het kind kan het afbreken van de zwangerschap worden overwogen. Therapeutische mogelijkheden in de zwangerschap zijn er niet.

Voor zuigelingen met een congenitale infectie is de behandeling voornamelijk symptomatisch. Behandeling met chemotherapeutica is in onderzoek maar geen routine.

Bij risicogroepen zoals personen die een transplantatie moeten ondergaan is profylactische behandeling mogelijk met ganciclovir met of zonder hyperimmunoglobuline. Infecties met CMV bij immuun-incompetenten kunnen afhankelijk van de orgaanlokalisatie behandeld worden met ganciclovir of foscarnet.

## 8. Primaire preventie

### 8.1 Immunisatie

Nog niet beschikbaar. Er is een experimenteel vaccin ontwikkeld, maar ook na vaccinatie blijft het vaccinvirus latent aanwezig. Er zijn vragen omtrent de mogelijke carcinogeniteit van het vaccin.

### 8.2 Algemene preventieve maatregelen

#### Thuisituatie

Om transmissie tegen te gaan, is een goede handhygiëne noodzakelijk.

In een thuisituatie met jonge kinderen is overdracht van CMV moeilijk te vermijden.

#### Intramurale gezondheidszorg

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.

#### Bijzondere situaties

Donororganen worden gescreend op CMV. Bij transplantatie kan rekening gehouden worden met het feit dat de ontvanger seronegatief is. Vooral bij longtransplantaties is dit van belang. Bij niertransplantaties worden ook wel seropositieve nieren gebruikt voor seronegatieve ontvangers.

Donorbloed wordt niet op alle bloedbanken gescreend op CMV. Op verzoek kan dit wel altijd gebeuren. Een aantal laboratoria volstaat met het filteren van het bloed. De leucocyten zijn er dan gedeels uit verwijderd en daarmee ook het CMV. Er is op dit punt geen consensus onder de bloedbanken.

### 8.3 Screening

- Algemene preconceptionele screening op aanwezigheid van IgG-antistoffen wordt niet toegepast. In de bevolking is het risico op het doormaken van een primaire CMV-infectie in de zwangerschap beperkt, minder dan 1%. Bovendien is het toepassen van een goede handhygiëne de enige mogelijkheid om dit risico verder te reduceren.
- Ook voor ziekenhuispersoneel is preconceptionele screening niet geïndiceerd. Bij goede toepassing van de in het ziekenhuis gebruikelijk hygiënemaatregelen werd onder verpleegkundigen geen verhoogd voorkomen van CMV aangetoond.
- In de kinderopvang en zwakzinnigzorg is bij gebrek aan een op de Nederlandse situatie gerichte inschatting van het besmettingsrisico alsmede onduidelijkheid over de mogelijkheden tot risicoreductie door aanpassing van de werkzaamheden preconceptionele screening vooralsnog niet geïndiceerd.
- Screening op het doormaken van een CMV-infectie tijdens de zwangerschap is niet geïndiceerd. De interpretatie van de diverse laboratoriumonderzoeken is moeilijk en bovendien zijn er geen mogelijkheden tot secundaire preventie of vroegbehandeling.

## 9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

### 9.1 Bronopsporing

Niet nodig.

### 9.2 Contactonderzoek

Niet nodig.

Iedereen kan periodiek uitscheider zijn.

### 9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Uitschakelen bron: niet van toepassing.

Beschermen contacten: niet zinvol.

#### 9.4 Profylaxe

Bij personen met een verhoogd risico op ernstig beloop eventueel medicamenteuze profylaxe met gancyclovir en immuunglobuline.

#### 9.5 Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Wering van bekende uitscheiders van CMV is niet zinvol.

Gezien 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 alle lichaamsvloeistoffen mogelijk besmet zijn.

Wering van seronegatieve zwangeren uit werksituaties in de intramurale gezondheidszorg wordt door de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) niet geadviseerd. De in de gezondheidszorg normale hygiënemaatregelen, zoals handen wassen na contact met mogelijk besmet materiaal, zijn afdoende om besmetting tegen te gaan.

Voor de kinderopvang en zwakzinnigenzorg moeten op grond van actuele Nederlandse gegevens over besmettingsrisico en mogelijkheden tot risicoreductie Arbo-richtlijnen voor seronegatieve zwangeren geformuleerd worden. Vooralsnog is er geen indicatie voor werking van de werkplek en wordt een verscherpte handhygiëne geadviseerd met name bij contact met speeksel en urine of daarmee besmette voorwerpen.

### 10. Overige activiteiten

#### 10.1 Meldingsplicht

Geen.

Als zich in een instelling een of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit dit protocol voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van Artikel 7 Infectieziektewet.

#### 10.2 Inschakelen andere instanties

Geen.

#### 10.3 Andere protocollen en richtlijnen

WIP richtlijnen 3, 10, 30.

#### 10.4 Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal

ISI Cytomegalie en zwangerschap, GGD Nederland.

NHG-Patiëntenfolder Seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### 10.5 Literatuur

- Escher en Roord, CMV en zwangerschap; congenitale CMV-infectie, Infectieziekten bulletin 1995, nummer 10, p221-224.
- L van Dijk. Screening op infectieziekten tijdens de zwangerschap. Syllabus voor gynaecologen, huisartsen en verloskundigen, GG&GD Amsterdam en AMC, 2<sup>e</sup> druk, januari 1998.
- Dumas, De Groot; Infectieziekten in de zwangerschap en bij de pasgeborene. Tweede druk. Houten/Antwerpen, Bohn Stafleu Van Loghum, 1994. P:116-123.
- Bruggeman C.A. CMV-diagnostiek: een complex maar boeiend onderwerp, Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie, september 1998.
- Adler SP. CMV and child day care, evidence for an increased infection rate among day-care workers. N Eng J Med, 1989. 321(19):p1290-1296.
- M.A. Verboon-Maciolek, L.J. Gerard, Ph. Stoutenbeek en A.M. van Loon. Congenitale infectie: serologische diagnostiek bij de moeder niet altijd afdoende. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145 (4) 153-156.