# CMV-bepaling in de huisartsenpraktijk: Noodzaak en relevantie

**A. Allemon, C. Matheï, M. Sève**


## ACHTERGROND

De bepaling van serologie voor cytomegalovirus (CMV) in de huisartsenpraktijk voor of tijdens de zwangerschap wordt in België niet aangeraden. Er is echter het gevoel dat dit toch vaak gebeurt. Tevens bestaat de hypothese dat er naast een verschuiving in leeftijdsgebonden anti-CMV IgG seroprevalentie ook een verandering van deze prevalentie zou zijn over de tijd.

## DOELSTELLING

Gezien het onderzoek dat gebeurt naar nieuwe technieken rond CMV-bestrijding waaronder het gebruik van hyperimmune globulines en vaccins vragen we ons af wat de huidige prevalentie van anti-CMV IgG seropositiviteit bij vrouwen van vruchtbare leeftijd is in België, of er een leeftijdsgebonden verschuiving en evolutie over de tijd is en of dit een aanpassing vraagt van het screeningsbeleid.

## METHODE

Via systematisch literatuuronderzoek in de databank Medline zochten we artikels met betrekking tot seroprevalentie van anti-CMV IgG, gepubliceerd tussen januari 1983 en oktober 2013. De gegevens uit deze artikels analyseerden we volgens populatiegroep, regio en jaar van bloedname. Met gegevens uit het Algemeen Medisch labo berekenden we daarnaast de seroprevalentie van anti-CMV IgG voor de Belgische populatie vruchtbare vrouwen en zwangeren tussen 15 en 50 jaar respectievelijk tussen 2008 en 2013 en in 2003, 2006, 2009 en 2012. Om een idee te krijgen van het screeningsgedrag van de Belgische huisarts rond CMV in de zwangerschap berekenden we tevens het percentage aanvragen van anti-CMV IgG in bloednames waarbij tegelijkertijd HCG en anti-toxoplasmose IgG werd aangevraagd.

## RESULTATEN

De anti-CMV IgG prevalentie bij zwangeren en vrouwen van vruchtbare leeftijd was in 2012 respectievelijk 47,23% en 44,76%. Dit is eerder laag. In beide groepen vonden we een significante stijging van de seroprevalentie over de tijd. Wat betreft leeftijdsgebonden seroprevalentie zien we een cohorte-effect van twee leeftijdsgroepen met een dal in seropevalentie bij de 25- tot 29-jarigen.

Uit de literatuurstudie kunnen we opmaken dat pariteit, een hogere leeftijd en een lagere socio-economische status predictieve factoren zijn voor anti-CMV IgG positiviteit.

Wat betreft het screeningsgedrag van de huisarts zien we dat in ongeveer de helft van de gevallen waarbij gescreend wordt voor toxoplasmose in de zwangerschap eveneens gescreend wordt voor CMV.

## BESLUIT

Het al dan niet screenen voor CMV voor of tijdens de zwangerschap blijft een punt van discussie. Gezien in België de seroprevalentie van anti-CMV IgG bij de groep vruchtbare vrouwen en zwangeren relatief laag is, is er een hoge vatbaarheid voor primo-infecties. Momenteel zijn er echter nog geen effectieve methodes van secundaire preventie onder de vorm van een vaccin of van therapie bij seroconversie dus blijven we vooral aangewezen op primaire preventie onder de vorm van hygiënemaatregelen. Wij adviseren huisartsen dan ook vooral goed geïnformeerd te blijven over het topic om aan elke vruchtbare vrouw en zwangere de juiste informatie en nodige counseling te kunnen bieden. Wellicht zullen nieuwe ontwikkelingen in de toekomst noodzaken tot een herziening van het screeningsbeleid.


Allemon Annerose, huisarts-in-opleiding te Antwerpen; prof. dr. Matheï Catharina, huisarts te Antwerpen en verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de K.U. Leuven; Sève Melina, laatstejaarsstudente biomedische wetenschappen aan de K.U. Leuven.

Correspondentie: e-mailadres : annerose.allemon@gmail.com

Belangenconflict: niets vermeld Dankwoord: Graag wens ik mijn dank te betuigen aan promotor prof. dr. C. Matheï die mij adviseerde gedurende het proces van de opzet en uitwerking van dit onderzoek, aan M. Sève voor het meewerken aan het literatuuronderzoek, aan dr. M. Berth voor het bezorgen van de gegevens van het Algemeen Medisch Labo te Antwerpen, aan E. Ryckaert voor het advies rond de gegevensverwerking en tot slot aan J. Allemon, A. Vandepoel en H. Allemon alsook dr. D. Hendriks voor de steun tijdens dit proces.

**Wat is gekend?**

Bepaling van CMV serologie voor en tijdens de zwangerschap wordt in België momenteel niet aangeraden.

Een infectie, re-infectie of re-activatie met CMV tijdens de zwangerschap kan leiden tot ernstige afwijkingen aan de foetus zoals doofheid, blindheid, mentale retardatie, vroeggeboorte of miskraam.

De wereldwijde prevalentie van anti-CMV IgG seropositiviteit in de vruchtbare leeftijd en bij zwangeren is sterk variabel, maar lijkt hoger te zijn in landen met een lagere socio-economische status.

**Wat is nieuw?**

Bij zwangere vrouwen en vrouwen van vruchtbare leeftijd zagen we in de Belgische populatie een stijging van de anti-CMV IgG seroprevalentie over de tijd. De leeftijdsgebonden seroprevalentie toont een cohorte-effect met de laagste seroprevalenties in de groep 25 tot 29-jarigen.

Hoewel het bepalen van CMV serologie in de zwangerschap niet aanbevolen wordt in de huidige Belgische richtlijnen voor de huisarts zien we dat in ongeveer de helft van de gevallen waarbij gescreend wordt naar toxoplasmose in de zwangerschap toch ook gescreend wordt voor CMV.

## INLEIDING

Het humane cytomegalovirus (CMV) is een virus dat voor de meeste mensen relatief onschuldig is. Een primo-infectie of re-activatie van het virus bij de immunocompetente patiënt verloopt in de meeste gevallen asymptomatisch. Bij immuungecompromiteerde patiënten kan een CMV infectie levensbedreigend zijn.[1] Een infectie in de zwangerschap, zowel primo-infectie, re-infectie als re-activatie, kan leiden tot afwijkingen bij de foetus zoals doofheid, blindheid, mentale retardatie, intra-uteriene groeiretardatie, vroeggeboorte en miskraam.[2]

In België wordt screenen naar CMV in de zwangerschap of in het preconceptioneel consult niet aanbevolen.[3,4] Enerzijds omdat er geen goede methoden voorhanden zijn om in te schatten wanneer de besmetting juist gebeurde en of deze effectief gevolgen zal hebben voor de foetus, anderzijds omdat er geen therapeutische mogelijkheden zijn bij besmetting noch preventief medicamenteuze zoals een vaccin bij gebrek aan immuniteit. Naar deze mogelijkheden waaronder het gebruik van hyper-immune globulines en vaccinatie tegen CMV wordt momenteel echter wel onderzoek gedaan.[5,6]

De wereldwijde prevalentie van CMV infecties bij de algemene populatie is zeer variabel, gaande van 40% tot 100% afhankelijk van socio-demografische factoren zoals educatiegraad, socio-economische status, geslacht en leeftijd.[1] In landen met een lagere socio-economische status zou er een hogere anti-CMV-IgG prevalentie zijn bij moeders. De globale congenitale geboorte prevalentie van CMV infecties is gemiddeld 0,65%.[7] Over het algemeen wordt geschat dat 1% tot 4% van de CMV-seronegatieve moeders geïnfecteerd worden tijdens de zwangerschap en 30% tot 40% van deze geïnfecteerde vrouwen het virus zullen doorgeven aan de foetus. Van de CMV-seropositieve vrouwen zou 10% tot 30% een re-infectie opdoen tijdens de zwangerschap en 1% tot 3% hiervan het virus doorgeven aan de foetus.[8]

Er zijn suggesties voor een leeftijdsgebonden verschuiving in seroprevalentie waardoor vrouwen pas op latere leeftijd antilichamen zouden ontwikkelen.[9] De vraag is of hierdoor meer zwangerschappen in de gevarenzone voor infectie komen en of dit het aanvraaggedrag naar CMV-serologie van de huisarts beïnvloedt. Hoewel cijfers over anti-CMV IgG prevalentie bij vrouwen in België reeds bestaan, hebben we noch over dit aanvraaggedrag noch over deze leeftijdsgebonden verschuiving concrete gegevens. Ook over een mogelijke evolutie over de tijd die door sommigen wordt gesuggereerd, hebben we voor België geen gegevens. Daarom willen we weten wat de huidige situatie van anti-CMV IgG prevalentie bij vrouwen van vruchtbare leeftijd in België juist is en of er een verandering is van deze prevalentie doorheen de tijd.[9,10,11] Hiernaast willen we een beeld op het aanvraaggedrag van de huisarts daar dit ons een indicatie zou kunnen geven van hoe de huisarts zich tot deze situatie verhoudt in de praktijk.

Ten slotte willen we nagaan waar de seroprevalentie bij de vruchtbare vrouwen in België zich situeert ten opzichte van prevalenties in andere regio's in de wereld en willen we weten of er een globale trend te observeren is over de tijd. Door ook na te gaan wat de invloed is van pariteit, socio-economische status en leeftijd op de anti-CMV IgG positiviteit hopen we de huisarts zo goed mogelijk te kunnen informeren over dit topic zodat indien nodig een zo goed mogelijke counseling kan geboden worden aan de vruchtbare vrouwelijke populatie in de huisartsenpraktijk.

# METHODE

## Literatuurstudie

Relevante literatuur werd op systematische wijze in de Medline databank gezocht met behulp van volgende zoekstring: ("cytomegalovirus"[MeSH Terms] OR cytomegalovirus[Text Word]) AND ((((("incidence"[MeSH Terms] OR "prevalence"[MeSH Terms]) OR "cohort studies"[MeSH Terms]) OR "cross sectional studies"[MeSH Terms]) OR ((((((incidence[Title/Abstract] OR prevalence[Title/Abstract]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR cross sectional[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]) OR cross-sectional[Title/Abstract]) OR seroprevalence[Title/Abstract])) AND English[lang]. Artikels werden door 2 onafhankelijke personen geselecteerd op basis de volgende inclusiecriteria: 1) artikels gepubliceerd vanaf het jaar 1983 tot en met oktober 2013; 2) CMV IgG bepaald op een bloedstaal; 3) studiepopulatie > 6 maanden oud; 4) aantal van de studiepopulatie ≥ 250 deelnemers; 5) enkel gezonde deelnemers of zwangere vrouwen, 6) Engelstalige tekst. Deze zoektocht resulteerde in 7836 artikels waarvan op basis van titel en abstract 330 artikels werden weerhouden.

Op basis van de tekst en na het excluderen van artikels met dubbele gegevens bleven er 139 artikels over voor analyse. In dit artikel worden enkel prevalentiestudies bij zwangeren en vrouwen van vruchtbare leeftijd besproken. Sommige publicaties betroffen meer dan één studie.[9,10,11,14] In totaal werden voor de systematische review 58 publicaties weerhouden die samen 64 studies beschreven.[9 – 66]

Voor het maken van forest plots en de statistische analyses werd gebruik gemaakt van het softwarepakket Comprehensive Meta Analysis versie 2 (Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR: *Comprehensive Meta-analysis Version 2.2.057*. Biostat: Englewood, NJ; 2010).

Synthese van de CMV seroprevalentiewaarden met 95% betrouwbaarheidsintervallen gebeurde in functie van periode van bloedname (<1981, 1981-1990, 1991-2000, 2001-2010, >2010) en Human Development Index (HDI) (zeer hoog, hoog, gemiddeld, laag).[67] Wanneer er binnen één studie bloednames genomen werden die verschillende categorieën van jaar van bloedname overschreden, deelden we deze studie in bij de groep waarbinnen zich het meeste testjaren bevonden. Er werd vervolgens getest op heterogeniteit tussen de studies met behulp van de Q-statistiek. Tenslotte werden om mogelijke bronnen van heterogeniteit te exploreren risk ratio's berekend in functie van leeftijd ( < 20 versus ≥ 20 jaar), socio-economische status (SES) (laagste SES versus hogere SES) en pariteit (geen kinderen of eerste zwangerschap versus 1 of meer kinderen). Voor de definitie van SES namen we de definities over gegeven door de verschillende studies, dewelke rekening houden met verschillende factoren gaande van graad van educatie tot woonplaats. Er werd gewerkt met het random effect model.

## Seroprevalentie-onderzoek in België

Voor de studie van de anti-CMV IgG prevalentie bij de Belgische vrouwelijke populatie in de vruchtbare leeftijd (15-50 jaar) werd gebruik gemaakt van data afkomstig van het Algemeen Medisch Labo (AML) te Antwerpen.

Dit labo voert klinisch biologische, moleculair biologische en pathologische analyses uit op stalen van patiënten uit heel België (postcodes 0000-9999) aangevraagd door zowel huisartsen als specialisten. De grootste groep aanvragen betreft hierbij patiënten uit de provincie Antwerpen. Het labo is sinds 1994 geaccrediteerd door het Belgisch Accreditatiesysteem BELAC.

Voor de periode 2008 – 2013 werden de resultaten van anti-CMV IgG gecodeerd als negatief (onder de afkapwaarde) of positief (boven of gelijk aan de afkapwaarde). Gezien het labo binnen de registratieperiode van methode veranderde voor het bepalen van CMV serologie was deze afkapwaarde vóór 20 mei 2010 0,6 AU/mL en vanaf 20 mei 2010 6 AU/mL. De IgG bepalingen gebeurden vóór mei 2010 met het Liaison (Diasorin) toestel en nadien met Architect i2000 (Abbott). Beide toestellen maken gebruik van immunoassays met chemiluminiscentie detectie.

De exacte aantallen die overbleven na het excluderen van onbruikbare gegevens (omwille van ontbrekende data) en het excluderen van dubbele bloednames bij eenzelfde persoon binnen hetzelfde jaar zijn weergegeven in tabel 1. *(Zie Bijlage: Tabel 1: Testaantallen van vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren)* De gemiddelde leeftijd voor de jaren 2008-2013 was respectievelijk 29,56; 29,98; 29,99; 30,06; 29,94 en 29,98 jaar.

Hiernaast bekeken we alle bloednames waarbij HCG werd aangevraagd in het AML in de jaren 2003, 2006, 2009 en 2012. Als zwanger beschouwden we alle vrouwen met een HCG ≥ 5,0 IU/L.. Na het verwijderen van dubbele aanvragen per zwangerschap hielden we per jaartal respectievelijk 1041, 1036, 1486 en 2094 HCG-aanvragen over waarbij anti-CMV IgG werd aangevraagd met een gemiddelde leeftijd van respectievelijk 28,58; 29,13; 29,20 en 29,30 jaar. *(Zie Bijlage: Tabel 1: Testaantallen van vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren)*

Ten slotte berekenden we voor de bloednames waarbij tegelijkertijd HCG en anti-toxoplasmose IgG aangevraagd werd door de huisarts bij patiënten binnen de provincie

Antwerpen (postcodes 2000-2999) in het jaar 2003, 2006, 2009 en 2012 het percentage gelijktijdig aangevraagde anti-CMV IgG, anti-CMV IgM, anti-rubella IgG en HIV-1/2 (Ag + Ab).

Trends in functie van de tijd werden nagegaan via de chi-kwadraat test voor trend met behulp van EpiTools epidemiological calculators (http://epitools.ausvet.com.au).

# RESULTATEN

## Systematische literatuuronderzoek

De anti-CMV IgG prevalentie bij vrouwen over de 58 publicaties varieerde tussen 40,2% (Haukenes et al.) en 99,9% (Kamel et al.) *(Zie Bijlage: Tabel 2: Overzicht prevalentiestudies bij zwangeren en vrouwen van vruchtbare leeftijd)*

Van de 64 weerhouden studies vonden er 33 plaats in Europa, 7 in Noord- Amerika, 11 in Azië, 1 in Afrika, 3 in de Caraïben, 8 in het Midden-Oosten en 1 in Oceanië. De anti-CMV prevalentie binnen alle regio's waarvoor meerdere studies beschikbaar zijn, vertoont een sterke variatie (test voor heterogeniteit, p <0.0001). De gemiddelde prevalentiewaarden lagen het laagst in Europa, Noord-Amerika en Oceanië.

7 van de studies vonden plaats in de periode voor 1981, 8 tussen 1981 en 1990, 17 tussen 1991 en 2000, 25 tussen 2000 en 2010 en 1 na 2010. In 5 studies werd niet aangegeven wanneer ze plaatsvonden.

Binnen elke tijdsperiode bestaat er heterogeniteit tussen de verschillende studies (test voor heterogeniteit, p < 0,001). Er werden geen duidelijke temporele trends geobserveerd, ook niet binnen de verschillende geografische regio's.

Zeven studies rapporteerden de prevalentie bij < 20- versus > 20-jarigen.[9,15,16,17,18,19,20] De prevalentie van CMV bij vrouwen jonger dan 20 was lager dan bij oudere vrouwen (RR=0.802, 95% BI 0.729,0.883, p < 0.0001). *(Zie Bijlage: Tabel 3: Forest Plots betreffende leeftijd, SES en pariteit volgens het random effect model: Forest Plot met betrekking tot leeftijd)* De verschillen in seroprevalentie tussen deze leeftijdsgroepen is meer uitgesproken in hoog ontwikkelde landen dan in minder ontwikkelde landen.

8 studies rapporteerden de anti-CMV prevalentie in functie van socio-economische status.[10,11,12,15,18,20,21,22] Vrouwen met een hogere SES lijken minder geneigd om anti-CMV positief te zijn. De verschillen in anti-CMV prevalentie tussen vrouwen met lage SES en vrouwen met een hogere SES zijn niet statistisch significant (RR=0.764, 95% BI 0.572,1.020, p = 0.068). *(Zie Bijlage: Tabel 3: Forest Plots betreffende leeftijd, SES en pariteit volgens het random effect model: Forest Plot met betrekking tot socio-economische status)*

Acht studies vermeldden gegevens met betrekking tot anti-CMV IgG prevalentie in functie van pariteit (nulliparae ten opzichte van vrouwen met kinderen voor de vrouwen van vruchtbare leeftijd en primiparae ten opzichte van multiparae voor de zwangere vrouwen).[10,15,16,18,20,21,22,23] Vrouwen met één of meerdere kinderen hebben meer kans positief te screenen op anti-CMV dan vrouwen zonder kinderen. (RR=0.854, 95% BI 0.791,0.923, p < 0.0001) *(Zie Bijlage: Tabel 3: Forest Plots betreffende leeftijd, SES en pariteit volgens het random effect model: Forest Plot met betrekking tot pariteit)*

### Seroprevalentie-onderzoek in België

Op basis van de gegevens van het AML bedroeg de anti-CMV IgG prevalentie onder vrouwen in de vruchtbare leeftijd respectievelijk 39,9%; 40,4%; 40,3%; 42,5%; 43,8% en 45,1% in de jaren 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 en 2013.

De stijgende trend was statistisch significant (Chi-kwadraat voor trend, p-waarde < 0,0001).

Grafiek 1 toont de anti-CMV IgG prevalentie in functie van de leeftijd. Binnen alle jaartallen onderscheiden zich twee leeftijdsgebonden pieken in seroprevalentie van anti-CMV IgG. De eerste bevindt zich in de leeftijdscategorie 20-24 jarigen. Hierna treedt een dal op bij de groep 25- tot 29-jarigen gevolgd door een nieuwe piek of plateau tussen 35 en 44 jaar. *(Zie Bijlage: Grafiek 1: Prevalentie van CMV-specifieke IgG positiviteit bij vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren, bovenste grafiek)*

Bij dezelfde leeftijdscategorie vrouwen binnen de zwangere populatie zien we over de jaren 2003, 2006, 2009 en 2012 een anti-CMV IgG prevalentie van respectievelijk 35,93%; 37,16%; 41,66% en 47,23%. Ook hier bestaat er een statistisch significante stijgende trend over de tijd (Chi-kwadraat voor trend, p-waarde < 0,0001).

Weer zien we 2 leeftijdsgebonden pieken in anti-CMV IgG prevalentie met een dal in de leeftijdsgroep 25- tot 29-jarigen. *(Zie Bijlage: Grafiek 1: Prevalentie van CMV-specifieke IgG positiviteit bij vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren, onderste grafiek)*

Wanneer we het aantal anti-CMV IgG aanvragen door alle artsen in het AML gaan bekijken over de tijd zien we een stijging. Dit niet alleen bij de algemene populatie maar ook bij de vrouwen in vruchtbare leeftijd en bij de zwangere populatie. *(Zie Bijlage: Tabel 1: Testaantallen vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren)*

Bij gecombineerde HCG – anti-toxoplasmose IgG aanvragen door huisartsen bij patiënten in de provincie Antwerpen in de jaartallen 2003, 2006, 2009 en 2012 werd in respectievelijk 48,68%; 59,92%; 60,65% en 57,33% van de gevallen ook anti-CMV IgG bepaald. Deze percentages liggen lager dan die voor anti-rubella IgG (respectievelijk 73,44%; 65,96%; 67,10% en 70,49%) maar in de lijn van de aanvragen voor HIV-1/2 (Ag + Ab) (respectievelijk 55,22%; 49,75%; 62,06% en 66,53%).

## BESPREKING

Wanneer we kijken naar de resultaten van het literatuuronderzoek zien we dat er een zeer sterke variatie is tussen de verschillende studies. Dit zowel binnen de verschillende regio's waarvoor meerdere studies beschikbaar zijn als binnen de verschillende tijdsperiodes waarbij dit het geval is. Wanneer we de oorzaken van deze heterogeniteit proberen te achterhalen zien we dat de anti-CMV IgG prevalentie bij vrouwen jonger dan 20 lager is dan bij oudere vrouwen, vrouwen met een hogere SES minder geneigd lijken om anti-CMV IgG positief te zijn en dat vrouwen met één of meerdere kinderen meer kans hebben positief te screenen op anti-CMV IgG dan vrouwen zonder kinderen. Gezien het hier echter telkens gaat om een klein aantal studies, blijft deze heterogeniteit een mogelijke zwakte van onze studie die meer onderzoek vergt.

In westerse landen met een hogere HDI zien we dat de anti-CMV IgG prevalenties lager zijn dan in minder ontwikkelde landen met een lagere HDI. We veronderstellen dat hierbij

voornamelijk hygiënische en demografische factoren meespelen. Wanneer minder mensen in contact komen met besmet speeksel en urine door betere hygiënemaatregelen en minder dichte bevolking zouden vrouwen minder en eventueel pas op latere leeftijd besmet worden met het virus.

Tevens zou het kunnen dat vrouwen in regio's met een hogere socio-economische status, zo ook in België meer uitstelgedrag vertonen voor het krijgen van een eerste kind en zij daardoor pas op latere leeftijd besmet worden.[68] Onze bevinding van pariteit als predictieve factor voor anti-CMV IgG positiviteit ondersteunt deze hypothese.

Wanneer we de resultaten van het seroprevalentie-onderzoek in België vergelijken met de resultaten van de literatuurstudie, zien we dat de prevalentiegegevens van anti-CMV IgG positiviteit bij zwangeren en vrouwen van vruchtbare leeftijd in België eerder aan de lage kant liggen in vergelijking met de studies die gebeurden in Europa.

Als we deze resultaten vergelijken met studies die reeds gebeurden in België zien we dat deze prevalenties hoger liggen dan de 30% positieve IgG titers die werden gerapporteerd door Leuridan et al. bij zwangeren in Vlaanderen tussen 2006 en 2008 (n=220) alsook dan de 28,4% bij Belgische vrouwen in de leeftijdscategorie 18-40 jaar in 2002 (gegevens uit het Europese Sero-epidemiologie Netwerk (ESEN), nooit apart gepubliceerd voor CMV) waarmee in deze studie werd vergeleken maar lager dan de 54% die zowel Francisse et al. rapporteerde bij vrouwen die voor een eerste maal het fertiliteitscentrum bezochten als Naessens et al. vond bij zwangere vrouwen.[13,66,69] Gezien deze lage percentages anti-CMV IgG positieve vrouwen in België weten we dat een relatief grote groep vrouwen risico heeft op een primo-infectie tijdens de zwangerschap.

Qua evolutie over de tijd zagen we zowel bij de zwangere vrouwen als bij vrouwen in vruchtbare leeftijdscategorie een significante stijging van anti-CMV IgG prevalentie. Dit komt overeen met een studie uit Noorwegen van Odland et al. waarbij men eveneens een stijging vond over de tijd tussen 1995 en 2009 maar staat in contrast met de studies van de Ory en Enders die een daling vonden in Spanje en Duitsland en de studie van Hirota die een stagnatie vond van de prevalentie in Japan.[9,10,11,14] In de meta-analyse van de literatuurstudie konden we geen trend in anti-CMV IgG prevalentie over de tijd observeren. Vermoedelijk heeft dit te maken met de grote heterogeniteit tussen de studies onderling. Verder onderzoek naar deze trend en de oorzaken van de heterogeniteit zijn aangewezen.

Een daling in seroprevalentie kunnen we verklaren door betere hygiëne en meer informatisatie waardoor vrouwen nu beter dan vroeger op de hoogte zijn van de maatregelen die ze moeten treffen tegen dit virus. Voor de stijging die we vonden in het seroprevalentie-onderzoek hebben we niet meteen een verklaring.

Wanneer we gaan kijken naar de leeftijdsgebonden gegevens over seroprevalentie in België bij de vrouwen van vruchtbare leeftijd zien we 2 leeftijdsgebonden pieken met een dal in de groep 25 tot 29-jarigen en dit over alle geteste jaartallen heen. Dit suggereert enerzijds een cohorte-effect waarbij we ervan uit zouden kunnen gaan dat er zich reeds meer infecties met CMV voordoen op kinderleeftijd waardoor de groep 20 tot 24-jarigen reeds vaker anti-CMV IgG positief is dan de oudere leeftijdsgroepen. Anderzijds zou het kunnen dat deze pieken ons 2 populaties tonen waarbij we bij de piek 20- tot 24-jarigen eerder de vrouwen met een lagere socio-economische status die op vroegere leeftijd zwanger zouden worden zien en bij de tweede piek op oudere leeftijd de groep vrouwen met een hogere socio-economische

status die op latere leeftijd voor de eerste maal zwanger worden. De leeftijdsgebonden seroprevalenties die we vonden bij de groep zwangeren bevestigen hierbij onze hypothese daar we ook hier deze 2 pieken kunnen observeren.

De gegevens rond het aanvraaggedrag van de huisartsen bij patiënten in de provincie Antwerpen laten ons toe de link te leggen met de praktijk. Door de lage anti-CMV IgG seroprevalenties bij vrouwen van vruchtbare leeftijd in België is er een grote groep vrouwen die een risico hebben op het opdoen van een primo-infectie. Gezien er momenteel echter nog geen therapeutische mogelijkheden zijn in het geval van een infectie noch preventieve mogelijkheden onder de vorm van een vaccin en het hiernaast ook niet uitgesloten is dat een reactivatie of secundaire infectie wordt doorgegeven aan de foetus, blijft het antwoord op de vraag of we serologisch moeten screenen in de huisartsenpraktijk een moeilijke discussie die reeds lang gaande is.[70]

Aan de Belgische huisartsen wordt momenteel noch preconceptioneel noch tijdens de zwangerschap geadviseerd te testen op CMV.[3,4] De Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie adviseert echter wel CMV IgG te bepalen bij voorkeur vóór de zwangerschap.[71] Waar Naessens et al. in 2004 een serologische screening voor IgG en IgM in het begin van de zwangerschap voorstelden gecombineerd met screenen op navelstrengbloed om de kleine groep kinderen met een hoog risico op congenitale CMV infectie te detecteren, stelt Leuridan et al. in 2012 de vraag of we niet moeten screenen om vrouwen die hun serologische status kennen beter bewust te kunnen maken van de preventieve hygiënemaatregelen die ze kunnen treffen.[66,69] Een studie van Cannon in 2012 toonde namelijk aan dat het bewustzijn rond CMV zeer laag was in de algemene bevolking. Slechts 7% van de mannen en 13% van de vrouwen had ooit gehoord over congenitale infecties met CMV.[72]

In ongeveer de helft van de bloednames waarbij gescreend wordt voor infecties tijdens de zwangerschap (gecombineerde HCG- anti-toxoplasmose-IgG aanvragen) werd anti-CMV IgG aangevraagd. Deze cijfers tonen aan dat ook de Belgische huisarts te kampen heeft met de dubbelzijdigheid van deze situatie. Opmerkelijk is dat deze cijfers in dezelfde lijn liggen als de aanvragen voor HIV en slechts een tiental procent lager dan de aanvragen voor anti-rubella IgG hoewel Domus Medica aanraadt voor deze wel te screenen in het begin van de zwangerschap. Hoewel zij voorlopig ook niet aanraadden te screenen voor CMV, stelden Walker et al. in 2013 een mogelijk screeningsalgoritme voor.[73]

Een mogelijke zwakte van dit onderzoek is dat de bloednames van het AML een overschatting kunnen geven van de globale seroprevalenties van anti-CMV IgG. Zowel bij de vruchtbare vrouwen als bij de zwangeren zou het kunnen dat een deel van de bloednames genomen werd bij zieke personen en dit dus een overschatting geeft van de prevalentie in de algemene ‘gezonde’ populatie. De grootste aantallen bloednames en dus de beste benadering van de seroprevalenties vinden we in de groep 20- tot 40-jarigen. Wat betreft het aanvraaggedrag van de huisarts zouden we eerder een onderschatting zien daar we niet weten in hoeveel gevallen er nog aanvragen gebeuren voor CMV serologie in de zwangerschap los van HCG-bloednames of gecombineerde HCG-anti-toxoplasmose IgG aanvragen in de huisartsenpraktijk. Sterktes van de studie zijn dat we konden werken met zeer grote aantallen bloednames en dat noch het aanvraaggedrag van de huisarts noch de leeftijdsgebonden seroprevalentie-evolutie of de globale evolutie van seroprevalentie over de tijd heen in België eerder geobjectiveerd werden.

## BESLUIT

Globaal gezien zien we dat de huidige anti-CMV IgG seroprevalentie in België zowel voor zwangeren als voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd relatief laag is vergeleken met de prevalenties in andere werelddelen en zelfs binnen Europa. Dit wil zeggen dat er een hoge vatbaarheid is voor primo-infecties. We zien hierbij een statistisch significante stijgende trend over de tijd en een leeftijdsverdeling met een cohorte-effect en een dal bij de 25- tot 29-jarigen.

Wat betreft anti-CMV IgG seroprevalentie bij deze groep vrouwen vinden we in de literatuur een grote heterogeniteit tussen de studies onderling, zowel binnen de verschillende regio's als binnen de verschillende tijdsperiodes van onderzoek. Vrouwen jonger dan 20, vrouwen met een hogere socio-economische status en vrouwen zonder kinderen lijken minder geneigd anti-CMV IgG positief te zijn en zijn dus vaker vatbaar voor een primo-infectie. De oorzaken van deze heterogeniteit vergen echter nog verder onderzoek.

Daar in ongeveer de helft van de gevallen waarbij gescreend wordt naar infecties tijdens de zwangerschap anti-CMV IgG wordt aangevraagd door de huisarts, zien we dat ook deze te kampen heeft met de moeilijke discussie rond al dan niet screenen naar CMV vóór of tijdens de zwangerschap.

Naar ons gevoel is het gezien het huidige gebrek aan effectieve methodes van secundaire preventie onder de vorm van een vaccin of van therapie bij seroconversie vooral belangrijk dat de huisarts geïnformeerd blijft over dit topic zodat bij vragen van de patiënt een genuanceerd antwoord kan gegeven worden volgens de bestaande situatie. De vraag blijft of het preconceptioneel bepalen van de anti-CMV IgG status zoals de VVOG aanbeveelt geen voordeel kan zijn naar het juister bepalen van tijdstip van seroconversie wanneer deze zich zou voordoen en of we met screenen in de zwangerschap inderdaad een betere bewustwording naar primaire preventie bij de vrouw kunnen bekomen. Ons inziens zal vooral het verder ontwikkelen van nieuwe en bestaande secundair preventieve en therapeutische mogelijkheden in de toekomst een beter licht op deze zaak werpen en wellicht verandering brengen in het screeningslandschap.

## BRONNEN


1) Matheï C, Vaes B, Wallemacq P, Degryse J. Associations between cytomegalovirus infection and functional impairment and frailty in the BELFRAIL cohort. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2201-8.
2) Yinon Y, Farine D, Yudin MH et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(4):348-54.
3) Samyn E, Bastiaens H, De Sutter A, Van Royen P. Preconceptieadvies. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Domus Medica. *Huisarts Nu* 2008;37(5):240-52
4) Seuntjens L, Neirinckx J, Van Mackelenbergh A et al. Zwangerschapsbegeleiding. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Domus Medica. *Huisarts Nu* 2006;35(5):261-98
5) Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014;370:1316-26.
6) Wang D, Fu TM. Progress on human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Curr Opin Virol* 2014;12;6C:13-23.
7) Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis* 2014;22C:44-48.

8) Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus Infection. New prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(2):335-49.
9) de Ory F, Ramírez R, Comas LG. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004;19(1):85-9.
10) Odland ML, Strand KM, Nordbø SA et al. Changing patterns of cytomegalovirus seroprevalence among pregnant women in Norway between 1995 and 2009 examined in the Norwegian Mother and Child Cohort Study and two cohorts from Sor-Trondelag County: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;27;3(9):1-7.
11) Enders G, Daiminger A, Lindemann L et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996-2010. *Med Microbiol Immunol* 2012;201(3):303-9.
*12)* Mustakangas P, Sarna S, Ämmälä P et al. Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2000;29(3):587-91.
*13)* Francisse S, Revelard P, De Maertelaer V et al. Human cytomegalovirus seroprevalence and risk of seroconversion in a fertility clinic population. *Obstet Gynecol* 2009;114 (2 Pt 1):285-91.
14) Hirota K, Muraguchi K, Watabe N et al. Prospective study on maternal, intrauterine, and Perinatal infections with cytomegalovirus in Japan during 1976-1990. *J Med Virol* 1992;37(4):303-6.
15) Knowles SJ, Grundy K, Cahill I et al. Low cytomegalovirus seroprevalence in Irish pregnant women. *Ir Med J* 2005;98(7):210-2.
*16)* Chen MH, Chen PC, Jeng SF et al. High perinatal seroprevalence of cytomegalovirus in Northern Taiwan.
*17)* Preiksaitis JK[1], Larke RP, Froese GJ. Comparative seroepidemiology of cytomegalovirus infection in the Canadian Arctic and an urban center. *J Med Virol* 1988;24(3):299-307.
18) Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. Epidemiology of cytomegaloviral infection in a heterogenous population of pregnant women. *J Infect Dis* 1985;152(2):249-56.
*19)* Dollard SC, Staras SA, Amin MM. National Prevalence Estimates for Cytomegalovirus IgM and IgG Avidity and Association between High IgM AntibodyTiter and Low IgG Avidity. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(11):1895-9.
*20)* Correa CB, Kourí V, Verdasquera D et al. HCMV seroprevalence and associated risk factors in pregnant women, Havana City, 2007 to 2008. *Prenat Diagn* 2010;30(9):888-92.
21) Sheevani, Jindal N, Aggarwal A. A pilot seroepidemiological study of cytomegalovirus infection in women of child bearing age. *Indian J Med Microbiol* 2005;23(1):34-6.
22) Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol* 1998;14(2):147-52.
*23)* Alanen A, Kahala K, Vahlberg T et al. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG* 2005;112(1):50-6.
*24)* Dar L, Pati SK, Patro AR et al. Congenital cytomegalovirus infection in a highly seropositive semi-urban population in India. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):841-3.
25) De Paschale M, Agrappi C, Manco MT et al. Incidence and risk of cytomegalovirus infection during pregnancy in an urban area of northern Italy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2009;2009.
26) Kamel N, Metwally L, Gomaa N et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnant Egyptian women confirmed by cytomegalovirus IgG avidity testing. *Med Princ Pract* 2014;23(1):29-33.
27) Kourí V, Correa CB, Verdasquera D et al. Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women in Cuba as prognostic markers of congenital infection in newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):1105-10.
28) Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ et al. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: A retrospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1428-35.

29) Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG* 2009;116(6):818-23.
30) Satilmiş A, Güra A, Ongun H et al. CMV seroconversion in pregnants and the incidence of congenital CMV infection. *Turk J Pediatr* 2007;49(1):30-6.
31) Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiol* 2008;31(4):451-5.
32) Tabatabaee M, Tayyebi D. Seroepidemiologic study of human cytomegalovirus in pregnant women in Valiasr, Hospital of Kazeroon, Fars, Iran. *J Matern Neonatal Fetal Med* 2009;22(6):517-21.
33) Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in Southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007;39(3):231-4.
34) Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med* 2009;32(1):E43-7.
35) Munro SC, Hall B, Whybin LR et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4713-8.
36) Li Z, Yan C, Liu P et al. Prevalence of serum antibodies to TORCH among women before pregnancy or in the early period of pregnancy in Beijing. *Clin Chim Acta* 2009;403(1-2):212-5.
37) Barbi M, Binda S, Caroppo S et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):156-9.
38) Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F371-4.
39) Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1189-95.
40) Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999;41(5):506-9.
*41)* Sohn YM, Oh MK, Balcarek KB et al. Cytomegalovirus infection in sexually active adolescents. *J Infect Dis* 1991;163(3):460-3.
42) Dworsky ME, Welch K, Cassady G, Stagno S. Occupational risk for primary cytomegalovirus infection among pediatric health-care workers. *N Engl J Med* 1983;309(16):950-3.
43) Al-Nakib W, Ibrahim ME, Hathout H et al.Seroepidemiology of viral and toxoplasmal infections during pregnancy among Arab women of child-bearing age in Kuwait. *Int J Epidemiol* 1983;12(2):220-3.
44) Urkin J, Sarov B, Naggan L et al. Prevalenc of CMV antibodies among women of childbearing age in different social environments in southern Israel. *J Med Virol* 1988;24(1):19-25.
45) Isacsohn M, Rudensky B, Eidelman AI et al. Cytomegalovirus infection and disease in the Jerusalem area. *Isr J Med Sci* 1983;19(10):916-20.
46) Tantivanich S, Suphadtanaphongs V, Siripanth C et al. Prevalence of cytomegalovirus antibodies among various age groups of Thai population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(2):265-8.
47) Numazaki K, Fujikawa T, Chiba S. Relationship between seropositivity of husbands and primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Infect Chemother* 2000;6(2):104-6.
48) Trogstad LI, Eskild A, Bruu AL et al. Is preeclampsia an infectious disease? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(11):1036-8.
49) Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology* 1998;41(4-5):158-62.
50) Condorelli F, Scalia G, Stivala A et al. Seroprevalence to some TORCH agents in a Sicilian female population of fertile age. *Eur J Epidemiol* 1993;9(3):341-3.
51) Tookey PA, Ades AE, Peckham CS. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. *Arch Dis Child* 1992;67(7 Spec No):779-83.

52) Prabhakar P, Bailey A, Smikle MF et al. Seroprevalence of toxoplasma gondii, Rubella virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus (TORCH) and syphilis in jamaican pregnant women. *West Indian Med J* 1991;40(4):166-9.
53) Canessa A, Pantarotto F, Miletich F et al. Antibody prevalence to torch agents in pregnant women and relative risk of congenital infections in Italy (Liguria). *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1987;8(2 2D Half):84-8.
54) Nankervis GA, Kumar ML, Cox FE, Gold E. A prospective study of maternal cytomegalovirus infection and its effect on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149(4):435-40.
55) Haukenes G, Finne PH, Bertnes E et al. Cytomegalovirus and rubella virus infection during pregnancy. A study of CMV and rubella virus antibodies in 2014 pregnant women and follow-up studies of infants at risk for intrauterine CMV infections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63(5):431-5.
56) Stein O, Sheinberg B, Schiff E et al. Prevalence of antibodies to cyomegalovirus in a parturient population in Israel. *Isr J Med Sci* 1997;33(1):53-8.
57) Peckham CS, Chin KS, Coleman JC et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1983;1(8338):1352-5.
58) Ikuta K, Minematsu T, Inoue N et al. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein H-based serological analysis in Japanese healthy pregnant women, and in neonates with congenital CMV infection and their mothers. *J Clin Virol* 2013;58(2):474-8.
59) Uysal A, Taner CE, Cüce M et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(3):605-8.
60) Seo S, Cho Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test. *Korean J Lab Med* 2009;29(6):557-62.
61) Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H et al. Seroepidemiological survey of cytomegalovirus infection among pregnant women in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int* 2010;52(3):459-62.
62) Neirukh T, Qaisi A, Saleh N et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women and hospitalized children in Palestine. *BMC Infect Dis* 2013;13:528.
*63)* Koksaldi-Motor V, Evirgen O, Azaroglu I et al. Prevalence of toxoplasmosis, cytomegalovirus and rubella IgG antibodies in Hatay women and children. *West Indian Med J* 2012;61(2):154-7.
64) Barah F. Prevalence of herpes simplex types 1 and 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, immunoglobulin G antibodies among female university students in Syria. *Saudi Med J* 2012;33(9):990-4.
65) Marshall GS, Rabalais GP, Stewart JA, Dobbins JG. Cytomegalovirus seroprevalence in women bearing children in Jefferson County, Kentucky. *Am J Med Sci* 1993;305(5):292-6.
66) Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146(2):194-7.
*67)* Human Development Reports. United Nations Development Programma. *hdr.undp.org/en/countries* (laatst geraadpleegd op 27/04/2014.)
*68)* Kind en Gezin. Rapport Het kind in Vlaanderen 2012. *www.kindengezin.be/brochures-en-rapporten/rapporten/kind-in-vlaanderen/* (laatst geraadpleegd op 27/04/2014)
69) Leuridan E, Ieven M, Hens N, Van Damme P. High susceptibility to cytomegalovirus infection of pregnant women in Flanders, Belgium. *Facts Views Vis Obgyn* 2012;4(2):76-81.
70) Demmler GJ. Screening for congenital cytomegalovirus infection: a tapestry of controversies. *J Pediatr* 2005;146(2):162-4.
71) Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Beleidslijnen Routine Prenatale Zorgen. Versie 2000.
72) Cannon MJ, Westbrook K, Levis D et al. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. *Prev Med* 2012;54(5):351-7.
73) Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013;13:96.

## BIJLAGE

**Tabel 1: Testaantallen van vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren**

| Jaartal | Aantal geteste vruchtbare vrouwen | Seroprevalentie |
|---|---|---|
| 2008 | **10226** | **40,88%** |
| 2009 | **10582** | **41,71%** |
| 2010 | **9889** | **41,16%** |
| 2011 | **11604** | **43,21%** |
| 2012 | **11930** | **44,76%** |
| 2013 | **11826** | **46,39%** |

| Jaartal | Aantal geteste zwangeren | Seroprevalentie |
|---|---|---|
| 2003 | **1041** | **35,93%** |
| 2006 | **1036** | **37,16%** |
| 2009 | **1486** | **41,66%** |
| 2012 | **2094** | **47,23%** |

**Tabel 2: Overzicht prevalentiestudies bij zwangeren en vrouwen van vruchtbare leeftijd**

| 1e Auteur, Jaar van Publicatie | Periode van bloedname | Prevalentie IgG+ (event rate) | 95%-betrouwbaarheidsinterval (onderlimiet – bovenlimiet) |
|---|---|---|---|
| **Europa** | | | |
| Haukenes, 1984 | 1 | 0,402 | 0,382 – 0,424 |
| Peckham, 1983 | 1 | 0,560 | 0,552 – 0,568 |
| Condorelli, 1993 | 2 | 0,860 | 0,840 – 0,878 |
| Tookey, 1992 | 2 | 0,544 | 0,537 – 0,551 |
| Canessa, 1987 | 2 | 0,808 | 0,781 – 0,832 |
| Alanen, 2005 | 3 | 0,563 | 0,521 – 0,603 |
| de Ory, 2004 (sample 1993) | 3 | 0,741 | 0,704 – 0,774 |
| de Ory, 2004 (sample 1999) | 3 | 0,678 | 0,635 – 0,718 |
| Francisse, 2009 | 3 | 0,538 | 0,521 – 0,555 |
| Hizel, 1999 | 3 | 0,988 | 0,977 – 0,994 |
| Trogstad, 2001 | 3 | 0,960 | 0,946 – 0,971 |
| Mustakangas, 2000 | 3 | 0,708 | 0,680 – 0,734 |
| Grangeot-Keros, 1998 | 3 | 0,435 | 0,420 – 0,449 |
| Gratacap-Cavallier, 1998 | 3 | 0,516 | 0,485 – 0,546 |
| Odland, 2013 (sample 2) | 3 | 0,631 | 0,601 – 0,660 |
| Enders, 2012 (sample 3) | 3 | 0,443 | 0,434 – 0,452 |
| Naessens, 2005 | 3 | 0,566 | / |
| De Paschale, 2009 | 4 | 0,683 | 0,666 – 0,700 |
| Knowles, 2005 | 4 | 0,513 | 0,483 – 0,543 |
| Leruez-Ville, 2013 | 4 | 0,587 | 0,573 – 0,600 |
| Picone, 2009 | 4 | 0,531 | 0,516 – 0,546 |
| Satilmis, 2007 | 4 | 0,985 | 0,976 – 0,991 |
| Uyar, 2008 | 4 | 0,973 | 0,957 – 0,984 |
| Ocak, 2007 | 4 | 0,949 | 0,937 – 0,959 |
| Tamer, 2009 | 4 | 0,963 | 0,954 – 0,971 |
| Barbi, 2006 | 4 | 0,799 | 0,776 – 0,821 |
| Odland, 2013 (sample 1) | 4 | 0,599 | 0,567 – 0,630 |
| Odland 2013 (sample 3) | 4 | 0,714 | 0,684 – 0,742 |
| Uysal, 2012 | 4 | 0,984 | 0,981 – 0,984 |
| Enders, 2012 (sample 1) | 4 | 0,409 | 0,402 – 0,416 |
| Enders, 2012 (sample 2) | 4 | 0,428 | 0,418 – 0,439 |
| Koksaldi-Motor, 2012 | 4 | 0,836 | 0,812 – 0,857 |
| **Afrika** | | | |
| Kamel, 2013 | 5 | 0,999 | 0,986 – 1,000 |
| | | | |
| **Caraïben** | | | |
| Prabhakar, 1991 | 2 | 0,971 | 0,963 – 0,977 |
| Kouri, 2010 | 4 | 0,925 | 0,908 – 0,939 |
| Correa, 2010 | 4 | 0,927 | 0,910 – 0,940 |
| | | | |

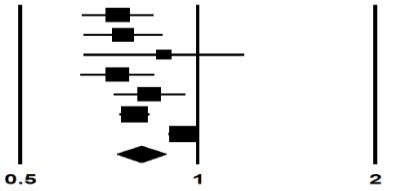
**(vervolg Tabel 2: Overzicht prevalentiestudies bij zwangeren en vrouwen van vruchtbare leeftijd)**

| 1e Auteur, Jaar van Publicatie | Periode van bloedname | Prevalentie IgG+ (event rate) | 95%-betrouwbaarheidsinterval (onderlimiet – bovenlimiet) |
|---|---|---|---|
| **Noord-Amerika** | | | |
| Yow, 1988 | 1 | 0,524 | 0,509 – 0,538 |
| Chandler, 1985 | 1 | 0,574 | 0,543 – 0,605 |
| Nankervis, 1984 | 1 | 0,652 | 0,623 – 0,680 |
| Sohn, 1991 | 2 | 0,681 | 0,621 – 0,736 |
| Preiksiatis, 1988 | 2 | 0,721 | 0,707 – 0,734 |
| Dollard, 2011 | 3 | 0,579 | 0,566 – 0,591 |
| Marshall, 1993 | 3 | 0,620 | 0,564 – 0,673 |
| Dworsky, 1983 | / | 0,580 | 0,564 – 0,596 |
| | | | |
| **Azië** | | | |
| Hirota, 1992 (sample 1) | 1 | 0,967 | 0,960 – 0,973 |
| Hirota, 1992 (sample 2) | 2 | 0,948 | 0,943 – 0,953 |
| Tantivanich, 1999 | 3 | 0,718 | 0,671 – 0,761 |
| Numazaki, 2000 | 3 | 0,839 | 0,811 - 0,863 |
| Li, 2009 | 4 | 0,925 | 0,917 – 0,932 |
| Chen, 2008 | 4 | 0,911 | 0,882 – 0,933 |
| Seo, 2009 | 4 | 0,981 | 0,968 – 0,989 |
| Tagawa, 2010 | 4 | 0,873 | 0,833 – 0,905 |
| Dar, 2008 | / | 0,991 | 0,975 – 0,996 |
| Sheevani, 2005 | / | 0,874 | 0,834 – 0,905 |
| Ikuta, 2013 | / | 0,680 | 0,629 – 0,727 |
| | | | |
| **Midden-Oosten** | | | |
| Al-Nakib, 1983 | 1 | 0,965 | 0,947 – 0,977 |
| Isacsohn, 1983 | 2 | 0,690 | 0,654 – 0,723 |
| Schlesinger, 2003/2005 (centrum 1) | 3 | 0,856 | 0,825 – 0,881 |
| Stein, 1997 | 3 | 0,843 | 0,834 – 0,852 |
| Tabatabaee, 2009 | 4 | 0,977 | 0,968 – 0,983 |
| Neirukh, 2013 | 4 | 0,966 | 0,947 – 0,978 |
| Barah, 2012 | 4 | 0,744 | 0,693 – 0,789 |
| Urkin, 1988 | / | 0,730 | 0,692 – 0,765 |
| | | | |
| **Oceanië** | | | |
| Munro, 2005 | 4 | 0,568 | 0,528 – 0,607 |
| | | | |
| | | | |
| **Legende: Periode Bloedname** | | | |
| 1 | <1981 | 4 | 2010-2010 |
| 2 | 1981-1990 | 5 | >2010 |
| 3 | 1991-2000 | / | geen gegevens |

**Tabel 3: Forest Plots betreffende leeftijd, SES en pariteit volgens het random effect model**

## 1) Forest plot met betrekking tot leeftijd

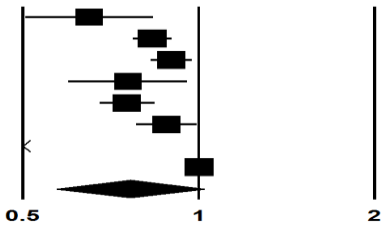
| Study name | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| de Ory (sample 1993) | 0.732 | 0.638 | 0.839 | -4.462 | 0.000 |
| de Ory (sample 1999) | 0.747 | 0.641 | 0.871 | -3.729 | 0.000 |
| Chen | 0.876 | 0.642 | 1.196 | -0.834 | 0.404 |
| Preiksaitis | 0.730 | 0.632 | 0.844 | -4.267 | 0.000 |
| Chandler | 0.828 | 0.721 | 0.950 | -2.680 | 0.007 |
| Dollard | 0.782 | 0.738 | 0.828 | -8.318 | 0.000 |
| Coorea | 0.943 | 0.892 | 0.996 | -2.099 | 0.036 |
| | 0.802 | 0.729 | 0.883 | -4.508 | 0.000 |




Random effect model

## 2) Forest plot met betrekking tot socio-economische status

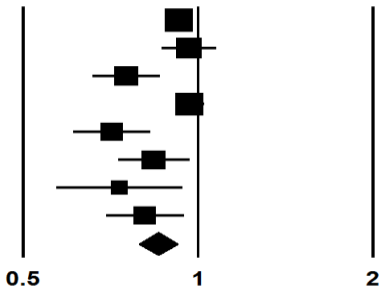
| Study name | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Knowles | 0.650 | 0.505 | 0.835 | -3.364 | 0.001 |
| Sheevani | 0.834 | 0.773 | 0.899 | -4.710 | 0.000 |
| Mustakangas P | 0.899 | 0.830 | 0.974 | -2.616 | 0.009 |
| Gratacap-Cavallier | 0.757 | 0.600 | 0.956 | -2.338 | 0.019 |
| Chandler | 0.755 | 0.679 | 0.840 | -5.161 | 0.000 |
| Odland | 0.881 | 0.783 | 0.993 | -2.080 | 0.038 |
| Enders | 0.465 | 0.449 | 0.482 | -42.730 | 0.000 |
| Correa | 1.003 | 0.965 | 1.043 | 0.176 | 0.860 |
| | 0.764 | 0.572 | 1.020 | -1.826 | 0.068 |




Random effect model

## 3) Forest plot met betrekking tot pariteit

| Study name | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Correa | 0.929 | 0.885 | 0.975 | -2.997 | 0.003 |
| Odland | 0.965 | 0.867 | 1.075 | -0.646 | 0.518 |
| Chandler | 0.753 | 0.660 | 0.858 | -4.240 | 0.000 |
| Chen | 0.968 | 0.915 | 1.024 | -1.132 | 0.258 |
| Sheevani | 0.711 | 0.611 | 0.828 | -4.380 | 0.000 |
| Gratacap-Cavallier | 0.839 | 0.730 | 0.965 | -2.453 | 0.014 |
| Knowles | 0.733 | 0.571 | 0.940 | -2.448 | 0.014 |
| Alanen | 0.811 | 0.696 | 0.945 | -2.684 | 0.007 |
| | 0.854 | 0.791 | 0.923 | -4.001 | 0.000 |




Random effect model

**Grafiek 1: Prevalentie van CMV specifieke IgG positiviteit bij vrouwen van vruchtbare leeftijd en zwangeren**

