

# Pre- en perinatale infectie met cytomegalovirus en varicellazostervirus

Ann Vossen

## Samenvatting

Cytomegalovirus (CMV) en varicellazostervirus (VZV) kunnen worden overgedragen van moeder op (ongeboren) kind. Prenatale CMV-infectie kan leiden tot congenitale CMV-infectie bij het kind, hetgeen wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie is. Van de levendgeboren kinderen in Nederland heeft 0,5 procent congenitale CMV-infectie, die veelal asymptomatisch is bij geboorte. In totaal zal 12 tot 17 procent van de kinderen met congenitale CMV-infectie langetermijngevolgen ondervinden, zoals gehoorverlies en psychomotorische retardatie. De prenatale en postnatale interventiemogelijkheden zijn helaas nog beperkt. Postnatale CMV-infectie komt frequent voor, maar leidt zelden tot symptomen en heeft geen langetermijnconsequenties. Prenatale VZV-infectie komt in Nederland zelden voor, wegens de hoge VZV-seroprevalentie. Indien waterpokken in de eerste 20 weken van de zwangerschap optreedt, is er een kleine kans (minder dan 1 procent) dat dit leidt tot vruchtdood of het congenitale varicellasyndroom. Ook perinatale VZV-infectie is zeldzaam, maar kan in de periode van vijf dagen vóór tot twee dagen ná de bevalling leiden tot een levensbedreigende gedissemineerde neonatale infectie. Ter preventie van ernstige pre- en perinatale VZV-infectie wordt geadviseerd om zwangeren zonder VZV-IgG na contact met waterpokken varicella-immunoglobulinen toe te dienen.

## Abstract

Cytomegalovirus (CMV) and varicella zoster virus (VZV) may be transmitted from mother to child in the prenatal and perinatal period. Prenatal CMV infection may lead to congenital CMV infection in the child, which is the most common congenital infection worldwide. The birth prevalence of congenital CMV infection in the Netherlands is 0.5 percent. Although most children have no

symptoms at birth, around 12 till 17 percent will suffer from long term impairment, such as hearing loss and developmental delay. Unfortunately, the preventive and therapeutic possibilities are limited. Postnatal CMV infection occurs frequently, is mostly asymptomatic and does not have long-term consequences. Prenatal VZV infection is rare in the Netherlands, due to the high VZV seroprevalence. If primary VZV infection occurs during the first 20 weeks of pregnancy, the chance of stillbirth or congenital varicella syndrome is small (< 1 percent). Also perinatal VZV infection is rare, but if the infection takes place in the period from 5 days before until 2 days after delivery, the child may suffer from a life-threatening generalised neonatal infection. In order to prevent severe pre- or perinatal VZV infection, a non-immune pregnant woman should be offered varicella immunoglobulins after contact with a person with chickenpox.

## Inleiding

Binnen de familie van de humane herpesvirussen zijn er meer virussen die kunnen worden overgedragen van moeder naar (ongeboren) kind en aanleiding kunnen geven tot een prenatale of intra-uteriene dan wel een perinatale infectie.

Bij een prenatale infectie vindt na een maternale infectie overdracht van het virus plaats via de placenta naar de foetus. Bij de pasgeborene spreken we dan van een congenitale infectie. Cytomegalovirus (CMV) is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van congenitale infecties. Ook varicellazostervirus (VZV) kan leiden tot

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog.  
Correspondentieadres: dr. A.C.T.M. Vossen  
(a.vossen@lumc.nl).

congenitale infecties, met als uiting vruchtdood of het congenitale varicellasyndroom (CVS). En in zeer zeldzame gevallen is een intra-uteriene infectie met herpes simplex virus (HSV) beschreven.

Naast intra-uteriene infecties kunnen deze virussen, HSV, VZV en CMV, ook perinatale (of postnatale) infecties veroorzaken, waarbij met name HSV- en VZV-infecties tot ernstige neonatale ziekte aanleiding kunnen geven. Gezien het recente overzichtsartikel van neonatale herpessimplexvirus infecties in het NTMM zal de aandacht nu uitgaan naar CMV- en VZV-infecties.<sup>1</sup>

## Cytomegalovirus

### Epidemiologie

Verticale transmissie van CMV kan zowel optreden na primaire CMV-infectie als na CMV-reïnfectie of reactivatie. De seroprevalentie onder Nederlandse vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd is ongeveer 40 procent.<sup>2</sup> De geschatte seroconversiekans bij seronegatieve zwangeren varieert tussen 1 en 7 procent, afhankelijk van de risico's in de bestudeerde populatie.<sup>3</sup> De verticale transmissiekansen bij een primo-infectie hangen af van het trimester van infectie met een kans van ongeveer 16 procent bij maternale infecties in de periconceptieperiode, 35 procent in het eerste trimester, 40 procent in het tweede en 65 procent in het derde trimester.<sup>4</sup> Hierbij moet gezegd worden dat vooral infectie in de eerste helft van de zwangerschap de langetermijnschade veroorzaakt. Over reïnfectie-/reactivatiekansen tijdens de zwangerschap is veel minder bekend, mede omdat dit lastig is vast te stellen. Ook de daadwerkelijke verticale transmissiekansen zijn onduidelijk.<sup>5</sup> De eerder beschreven 'verticale transmissiekans' van 1,4 procent is eigenlijk de kans op congenitale CMV-infectie (cCMV) bij een seropositieve populatie.<sup>6</sup> Al met al is inmiddels duidelijk dat van alle kinderen geboren met cCMV in Nederland minstens 50 procent het gevolg is van een reïnfectie/reactivatie.<sup>7</sup> Het is niet duidelijk hoe vaak een intra-uteriene CMV-infectie aanleiding geeft tot intra-uteriene vruchtdood en miskraam. De geboorteprevalentie van cCMV, dat wil zeggen het percentage van levendgeborenen met cCMV, is in Nederland 0,5

procent.<sup>8</sup> Met bijna 170.000 levendgeborenen kinderen (2017, NL) betekent dit dat er jaarlijks 850 kinderen worden geboren met cCMV. De geboorteprevalentie varieert sterk wereldwijd, van zo'n 0,2 procent in bepaalde geïndustrialiseerde landen tot wel 6 procent in ontwikkelingslanden.<sup>9</sup>

### Kliniek, diagnostiek, behandeling en preventie

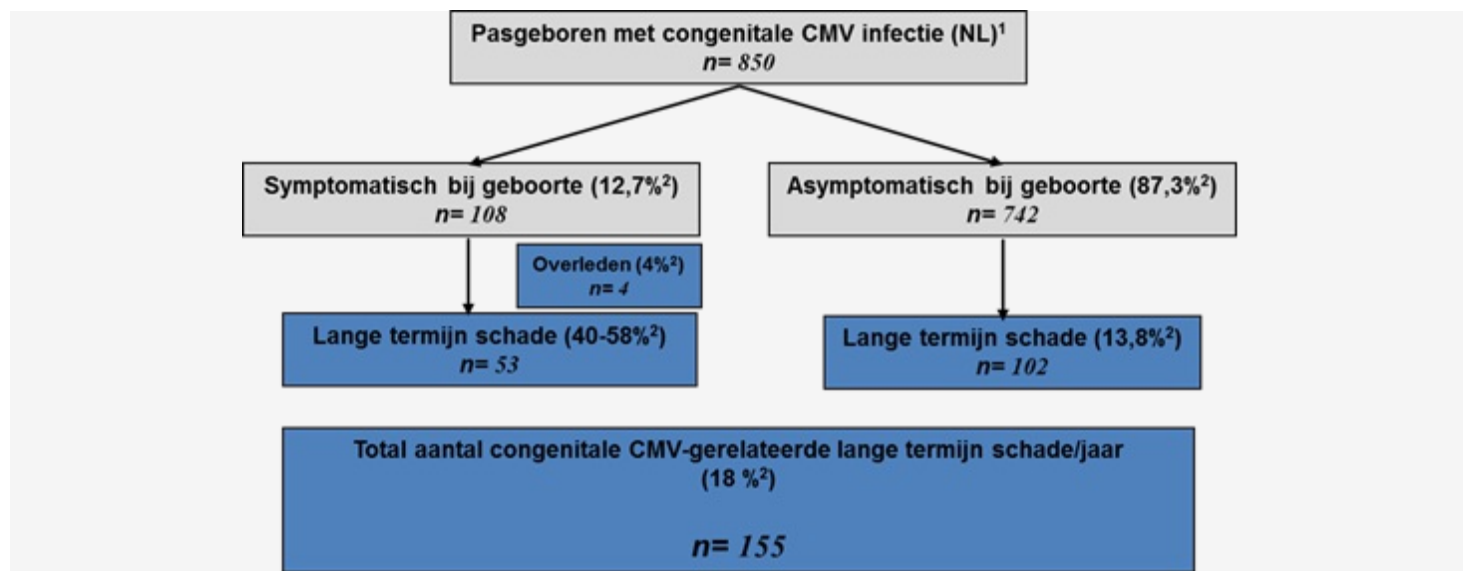
#### *Kliniek van congenitale CMV-infectie*

Foetale infectie kan gedetecteerd worden met foetale beeldvorming, zoals echoscopie of MRI. Hoe frequent welke afwijkingen aantoonbaar zijn, is onduidelijk en hangt onder andere af van het tijdstip van de beeldvorming. Foetale infectie kan zich uiten met echodense darmen, maar ook als intra-uteriene groeiretardatie of hydrops foetalis. Intracerebrale afwijkingen kunnen variëren van milde ventriculomegalie tot polymicrogyrie.<sup>10</sup>

De meeste kinderen met cCMV zijn asymptomatisch bij geboorte, naar schatting 87 procent.<sup>11,12</sup> Symptomen in de neonatale periode kunnen mild zijn en worden makkelijk over het hoofd gezien. De symptomen passend bij cCMV kunnen klinisch aantoonbaar zijn, zoals prematuriteit, dysmaturiteit, microcefalie, hepatosplenomegalie, icterus en petechiën of purpura. Andere verschijnselen zijn te vinden bij laboratorium- of aanvullend onderzoek, zoals trombocytopenie, leverenzymstijging, geconjugeerde hyperbilirubinemie, afwijkingen bij cerebrale beeldvorming (echo, MRI) en sensorineuraal gehoorverlies. Slechts zelden wordt de gegeneraliseerde 'cytomegalic inclusion disease' waargenomen, waarbij er sprake is van multi-organaanbetrokkenheid met slechte prognose.

Langetermijnschade kan bestaan uit meestal ernstig uni- of bilateraal gehoorverlies, algehele ontwikkelingsachterstand, waarbij zowel de taal/spraak, het leervermogen als de motorische ontwikkeling vertraagd kunnen zijn, slechtziendheid en neurologische verschijnselen, zoals epilepsie of cerebrale parese. Van de kinderen die symptomatisch waren bij geboorte zal ongeveer de helft langetermijnschade ondervinden.<sup>11,12</sup> Belangrijk is dat naar schatting ook 13,5 procent van de asymptomatische kinderen langetermijngevolgen zal hebben.<sup>11</sup> Ook al is de kans op langetermijnschade in deze groep beduidend kleiner

**Figuur 1.** Geschatte aantallen kinderen per jaar in Nederland met congenitale CMV-infectie die symptomen bij geboorte en langetermijnschade hebben, gebaseerd op de systematische review van 15 prospectieve studies van Dollard et al.<sup>11</sup>



<sup>1</sup> Aantal kinderen met CMV in Nederland per jaar, gebaseerd op de geboorteprevalentie van 0,5 % en een geboortecohort van 170.000 kinderen.

<sup>2</sup> Percentages uit de systematische review van Dollard.

dan in de symptomatische groep, het absolute aantal kinderen met langetermijnschade komt grotendeels voort uit de asymptomatische groep (*figuur 1*).

Deze geschatte percentages van symptomen bij geboorte en langetermijngevolgen zijn afkomstig van een systematische review van 15 prospectieve studies waarin de gegevens van 117.986 kinderen zijn bestudeerd.<sup>11</sup> Een Nederlandse retrospectieve cohortstudie (studiepopulatie 31.484 kinderen) vergelijkt de klinische uitkomsten van kinderen met cCMV met een niet-geïnfecteerde controlegroep en komt zo tot een risico-verschil op langetermijngevolgen van 12,8 procent.<sup>12</sup> Uitgaand van 850 kinderen met cCMV die jaarlijks in Nederland geboren worden, zou dit betekenen dat in ieder geval bij 109 kinderen langetermijnschade is toe te schrijven aan cCMV.

## Diagnostiek

Bij verdenking op een intra-uteriene infectie tijdens de zwangerschap zal eerst serologie worden uitgevoerd bij de zwangere. Door het testen van IgM-, IgG- en IgG-aviditeit (bij een positieve IgM) kan een maternale primaire CMV-infectie worden vastgesteld. Het vaststellen van een maternale reïnfectie/reactivatie is niet goed mogelijk. Wel kan serologie helpen om een CMV-infectie

uit te sluiten indien er geen CMV-IgG aantoonbaar is. Bij een aantoonbare IgG zonder IgM kan een intra-uteriene infectie niet worden uitgesloten. CMV-IgG-aviditeit heeft in dit geval geen toegevoegde waarde. CMV-PCR op vruchtwater kan worden uitgevoerd ter bevestiging van foetale infectie. De sensitiviteit hiervan neemt toe indien er minstens acht weken tussen de primaire infectie en de vruchtwaterpunctie zit en bij een amenorroeduur van 21 weken of langer. De sensitiviteit varieert van 75 tot 100 procent, waarbij een negatieve PCR een congenitale CMV niet helemaal uitsluit, maar naar het zich nu laat aanzien wel een symptomatische infectie onwaarschijnlijk maakt.<sup>10,13</sup> CMV-PCR op vruchtwater kan worden overwogen bij ernstige foetale afwijkingen om, bij bevestiging van de intra-uteriene infectie, zwangerschapsafbreking met de ouders te bespreken. Ook kan een vruchtwaterpunctie worden gedaan bij een bewezen primaire CMV-infectie bij de zwangere zonder foetale afwijkingen, om meer informatie te krijgen over mogelijke infectie bij de foetus.

De infectie bij de pasgeborene kan het best worden gediagnosticeerd met PCR-CMV op urine in de eerste twee tot drie weken na geboorte. Als alternatief kan speeksel worden getest, waarbij het advies is om een positief resultaat te

bevestigen met een PCR op urine. Na deze periode kan PCR-CMV op de hielprikkaart worden uitgevoerd tot de leeftijd van 5 jaar (bewaartermijn van hielprikkaarten). Een positieve PCR op de hielprikkaart is bewijzend voor cCMV, een negatieve PCR sluit een infectie niet helemaal uit, omdat de sensitiviteit van deze techniek rond de 85 procent ligt.<sup>14</sup> In een laagprevalente populatie zal de negatief voorspellende waarde desalniettemin hoog zijn (meer dan 99 procent).

## Behandeling

Helaas zijn er op dit moment geen aantoonbaar effectieve interventies beschikbaar ter preventie van verticale transmissie of foetale behandeling indien bij een zwangere een CMV-infectie wordt vastgesteld. Omdat ganciclovir in proefdierstudies teratogeen bleek te zijn, bestaat er een contra-indicatie voor behandeling met ganciclovir tijdens de zwangerschap.

Een pasgeborene met cCMV kan wel in aanmerking komen voor antivirale behandeling. Er zijn twee gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd naar (val)ganciclovir-behandeling bij symptomatische pasgeborenen met cCMV. De studies tonen dat zes weken ganciclovir iv, gestart in de neonatale periode, resulteert in minder progressie van gehoorverlies, en dat zes maanden behandeling een geringe toename in effectiviteit toont ten opzichte van zes weken valganciclovir.<sup>15,16</sup> Beide studies zijn uitgevoerd op pasgeborenen met klinische redenen om CMV-diagnostiek uit te voeren. De tweede studie heeft enkele methodologische problemen.<sup>17</sup> Om die reden adviseert de richtlijn van de NVK om neonaten met klinisch manifeste infectie in de neonatale periode te behandelen met zes weken (val)ganciclovir met als doel (progressie van) gehoorverlies te voorkomen en mogelijk ontwikkelingsachterstand te verminderen.<sup>18</sup> Zes maanden behandeling kan in individuele gevallen worden overwogen na overleg met een expert. Voor behandeling van kinderen met asymptomatische infectie, of milde of geïsoleerde verschijnselen is geen bewijs van effectiviteit. Onafhankelijk van behandeling wordt follow-up van een kind met cCMV geadviseerd, met name frequente audiologische follow-up.<sup>18</sup>

## Preventie

Er zijn meerdere CMV-vaccins in ontwikkeling, maar deze zijn momenteel nog niet beschikbaar. Wel is aangetoond dat hygiënische adviezen aan zwangeren, zoals het vermijden van contact met speeksel van jonge kinderen, en handhygiëne na contact met speeksel of urine, de kans op primaire CMV-infectie kan verminderen.<sup>19</sup>

## Postnatale CMV-infectie

Een belangrijke transmissieroute van CMV is de postnatale verticale transmissie via de borstvoeding. Bijna alle seropositieve moeders zullen CMV via de borstvoeding gaan uitscheiden in de loop van de weken na de bevalling. Vervolgens zal ongeveer 40 procent van de pasgeborenen een postnatale (primaire) CMV-infectie oplopen.<sup>20</sup> Deze infectie verloopt bij a-terme pasgeborenen asymptomatisch. Bij prematuur geboren kinderen zijn ernstige infecties beschreven. Van belang is dat men zich bewust is van de hoge prevalentie van virale *shedding* bij pasgeborenen en daarmee het risico dat men met het aantonen van hoge viral load een CMV-infectie (ten onrechte) aanduidt als oorzaak van de verschijnselen bij de premature neonaat. Het zogeheten 'CMV-sepsis-like-syndroom', bestaand uit apneu, bradycardie en grauwheid, is zeldzaam en zou bij 4,5 procent van de prematuren en pasgeborenen met zeer laag geboortegewicht voorkomen.<sup>21</sup> Trombocytopenie wordt frequent aangetoond bij een postnatale CMV-infectie. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde trials naar antivirale behandeling van postnatale CMV-infectie. Bij verdenking op ernstige levensbedreigende infectie zal met ganciclovir worden behandeld.<sup>18</sup> Een recente Nederlandse cohortstudie heeft aangetoond dat postnatale CMV-infectie geen langetermijngevolgen heeft voor gehoor of psychomotorische ontwikkeling.<sup>22</sup>



## Varicellazostervirus (VZV)

### Epidemiologie

Verticale transmissie van VZV treedt uitsluitend op bij een primaire VZV-infectie bij de zwangere, oftewel waterpokken. Omdat de VZV-seroprevalentie op volwassen leeftijd in Nederland erg hoog is, bij de autochtone populatie 97 tot 100 procent en bij eerstegeneratie immigranten 90 tot 92 procent, komt waterpokken op volwassen leeftijd weinig voor.<sup>23</sup> Met een geschatte jaarlijkse incidentie van primaire VZV-infectie van 18 per 100.000 (95% CI: 2-36) in de leeftijdscategorie van 20 tot 39 jaar in Nederland, zal waterpokken tijdens de zwangerschap zelden voorkomen.<sup>24</sup> Daarnaast zijn er twee risicoperiodes binnen de zwangerschap waarbinnen de VZV-infectie kan leiden tot nadelige gevolgen voor het kind. Dit betreft de eerste 20 weken van de zwangerschap en de periode van vijf dagen voor tot twee dagen na de bevalling.

Het feit dat alleen bij waterpokken en niet bij gordelroos VZV verticaal wordt overgedragen wordt verklaard door de aanwezigheid van viremie tijdens waterpokken. Omdat de viremie optreedt vóór het ontstaan van de blaasjes kan een waterpokken kort na de bevalling toch tot verticale transmissie leiden.

### Kliniek, diagnostiek, behandeling en preventie

#### *Prenatale infectie*

Waterpokken tijdens de eerste twintig weken van de zwangerschap leidt in minder dan 1 procent van de gevallen tot vruchtdood of het congenitale varicellasyndroom (CVS), waarbij het risico op CVS het hoogst is (ongeveer 2 procent) bij infecties tussen de 13 en 20 weken zwangerschapsduur. Dit syndroom kenmerkt zich door ernstige afwijkingen zoals atrofie van een of meer ledematen en beschadigingen van het centrale zenuwstelsel en de ogen.<sup>25</sup> Waterpokken is een klinische diagnose, maar indien gewenst kan de diagnose worden bevestigd met PCR-VZV op een blaasjesvocht. Verticale transmissie van het virus kan worden vastgesteld met PCR op vruchtwater, hoewel een positieve PCR niet altijd geassocieerd is met foetale ziekte. Op klinische indicatie, bij ernstige gedissemineerde infectie of varicellapneumonie, wordt geadviseerd om de zwangere te behandelen met (val)aciclovir. Er zijn

onvoldoende aanwijzingen dat antivirale behandeling CVS kan voorkomen. Indien een zwangere in contact komt met waterpokken, dient er, indien de immunstatus onbekend is, zo snel mogelijk een VZV-IgG-bepaling te worden gedaan. Ter preventie van ernstige waterpokken (de gehele zwangerschapsperiode) en CVS (in de eerste 20 weken) wordt in de huidige Variëcellarichtlijn geadviseerd om niet-immune zwangeren binnen 96 uur na contact met waterpokken Varicellazoster-immunoglobuline (VZIG) toe te dienen.<sup>26</sup> Deze richtlijn wordt momenteel herzien, waarbij het optimale tijdstip van de toediening van VZIG één van de uitgangsvragen is.

#### *Perinatale infectie*

Maternale waterpokken in de periode van vijf dagen voor tot twee dagen na de bevalling kan leiden tot levensbedreigende neonatale ziekte, die zich presenteert als een gedissemineerde infectie met, naast de blaasjes, pneumonie, hepatitis, encefalitis en coagulopathie.<sup>25</sup> De diagnose zal in het algemeen kunnen worden gesteld op klinische gronden bij moeder en kind, maar kan bevestigd worden met PCR-VZV op een blaasjesvocht.

Toediening van VZIG aan de pasgeborene kan het ziektebeloop mitigeren.<sup>26</sup> Indien er ondanks VZIG klinische verschijnselen optreden bij de pasgeborene, dient met aciclovir-behandeling gestart te worden.

### Conclusie

Diverse herpesvirussen kunnen via verticale transmissie worden overgedragen naar het (ongeboren) kind. Congenitale CMV-infectie is wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie en heeft daarmee een grote ziektelast. Er is steeds meer bekend over transmissiekansen, optimale diagnostiek en natuurlijk beloop. Blijvende uitdagingen zijn het vaststellen van een reïnfectie/reactivatie, het voorspellen van de klinische uitkomst en een onderbouwde keuze van welke kinderen baat hebben bij antivirale behandeling en welke behandelduur dan optimaal is. Congenitale en perinatale VZV-infecties zijn zeer zeldzaam, maar kunnen leiden tot ernstige ziekte. De diagnostiek is eenvoudig, vaak op kliniek gebaseerd. Voor preventie van deze zeldzame infecties zal regelmatig VZV-IgG worden getest bij zwangeren wegens de frequente contacten met

waterpokken en het niet kennen van de eigen immuunstatus.

## Referenties

1. Keuning M, Pajkrt D. Neonatale herpes simplex virus infecties. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2018;26:92-6.
2. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol.* 2015;63:53-8.
3. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* 2010;20:311-26.
4. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33:751-8.
5. Britt WJ. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol.* 2017;91:e02392-16.
6. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.
7. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol.* 2013;23:241-9.
8. de Vries JJ, Korver AM, Verkerk PH, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *J Med Virol.* 2011;83:1777-82.
9. 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;22:44-8.
10. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:97-107.
11. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355-63.
12. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:1261-8.
13. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, et al. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:33-8.
14. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J.* 2015;12:60-71.
15. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16-25.
16. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372:933-43.
17. Wieringa JW, Schornagel FAJ, Murk JLAN, Vossen ACTM. Zes maanden valganciclovir voor congenitale cytomegalovirusinfectie? *Tijdschr Infect.* 2016;11:52-6.
18. NVK Richtlijn congenitale cytomegalovirus infectie, 3 mei 2015, <https://www.nvk.nl/Nieuws/articleType/ArticleView/articleId/1226/Richtlijn-congenitale-cytomegalovirus-infectie>.
19. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G et al; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015;2:1205-10.
20. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357:513-8.
21. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breastmilk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics.* 2013;131:e1937-45.
22. Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2018;141:e20170635.
23. van Rijckevorsel GG, Damen M, Sonder GJ, van der Loeff MF, van den Hoek A. Seroprevalence of varicella-zoster virus and predictors for seronegativity in the Amsterdam adult population. *BMC Infect Dis.* 2012;12:140-7.
24. Bollaerts K, Riera-Montes M, Heining U, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol Infect.* 2017;145:2666-77.
25. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:209-17.
26. Richtlijn Varicella 2010. [https://www.nvmm.nl/media/1053/2011\\_varicella.pdf](https://www.nvmm.nl/media/1053/2011_varicella.pdf)