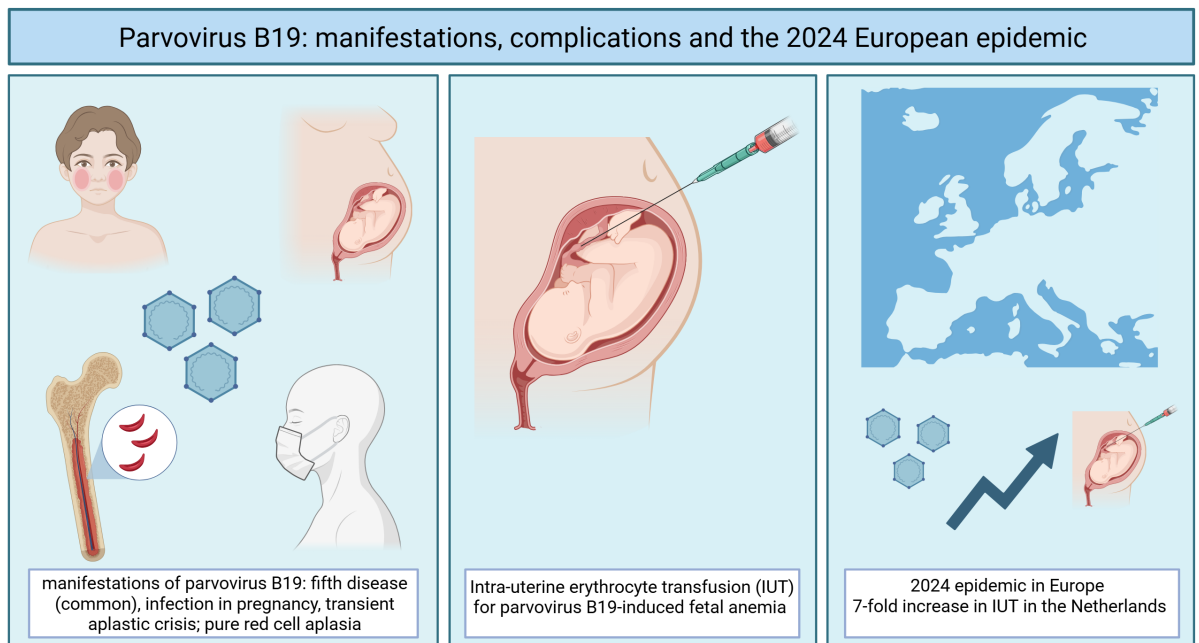


Grote verheffing van een klein virus

Een toename van parvovirus B19-infecties in 2024 en de gevolgen hiervan

Anne Russcher, Femke Slaghekke, Ann Vossen

Grafische samenvatting



Created in <https://BioRender.com>

Samenvatting

Parvovirus B19 (B19V) is met name bekend als de verwekker van de vijfde ziekte, maar kan ernstige anemie veroorzaken bij het ongeboren kind en in bepaalde patiëntgroepen. In 2024 vond er een wereldwijde verheffing van B19V-infecties plaats, na enkele jaren vrijwel afwezigheid van B19V gedurende de COVID-19-pandemie. Dit artikel beschrijft de verschillende ziektebeelden met de nadruk op foetale infecties, de verheffing van B19V in Nederland en Europa en de gevolgen ervan. Ook wordt behandeld met welke zaken men rekening dient te houden in de diagnostiek, met name in de zwangerschap.

Meander Medisch Centrum, Amersfoort, afdeling Medische Microbiologie, dr. A. Russcher, arts-microbioloog; Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, dr. F. Slaghekke, gynaecoloog/foetaal therapeut; Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling LUCID, dr. A. C. T. M. Vossen, arts-microbioloog/viroloog. Correspondentieadres: A. Russcher (a.russcher@meandermc.nl)

Summary

Parvovirus B19 (B19V) is known as the causative agent of fifth disease but can cause severe anaemia in the fetus and in certain patient groups. In 2024, a global increase in B19V infections occurred, after several years of absence during the COVID-19 pandemic. This article describes the various syndromes with an emphasis on fetal infections, the epidemic of B19V in the Netherlands and Europe and its consequences. In addition, diagnostic issues to be taken into account are discussed, specifically during pregnancy.

Introductie

Parvovirus B19 (B19V) is een klein virus met een enkelstrengs DNA-genoom (5596 nucleotiden), dat voornamelijk bestaat uit twee capsid-eiwitten (VP1 en VP2) en het regulatorische eiwit NS1. B19V is met name bekend als de verwekker van de vijfde ziekte en komt veelvuldig voor; ongeveer 70 procent van de volwassen bevolking heeft serologisch bewijs van een doorgemaakte infectie [1]. B19V wordt primair respiratoir overgedragen, en infecteert vervolgens de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Dit leidt tot een tijdelijke pauze in de erythropoëse. Bij gezonde personen heeft dit geen merkbaar effect; er zijn genoeg erythrocyten om de tijdelijke stop in aanmaak op te vangen. Er zijn echter enkele groepen patiënten bij wie deze pauze in erythrocytenaanmaak kan leiden tot een (ernstige) anemie. Infectie in de zwangerschap kan leiden tot ernstige ziekte en sterfte bij de foetus. In 2024 heeft er een internationale verheffing van B19V-infecties plaatsgevonden. Dit artikel beschrijft de verschillende ziektebeelden met de nadruk op foetale infecties, de verheffing van B19V in Nederland en Europa en de gevolgen daarvan.

Ziektebeelden

In de immuuncompetente gastheer is B19V vooral bekend als verwekker van erythema infectiosum, ofwel de 'vijfde ziekte'. Kinderen kunnen hierbij naast koorts ook kenmerkende vuurrode wangen (de zogenaamde 'slapped cheeks') en fijnmazig erytheem op het lichaam ontwikkelen. Bij volwassenen is er meestal sprake van een griepachtig beeld. Opvallend is de artropathie die zich ontwikkelt bij 30 tot 50 procent van de volwassenen, met name bij vrouwen [2]. De infectie kan bij kinderen en volwassenen ook geheel zonder symptomen verlopen.

Een aantal specifieke ziektebeelden komen voor bij

specifieke patiëntgroepen. *Figuur 1* toont het klinisch beloop en de verschillende laboratoriumparameters van de specifieke ziekte-beelden bij verschillende gastheren. Dit zijn

- transiënte aplastische crisis (TAC): bij personen met een gestoorde bloedaanmaak of een verhoogde bloedafbraak, zoals bij sikkelcelziekte of thalassemie, leidt de verstoorde erythropoëse tot een symptomatische anemie. Deze patiënten hebben geregeld een bloedtransfusie nodig om de anemie te bestrijden, maar de erythropoëse hervat zich na enkele weken, zodra er immuniteit tegen B19V is.
- aplastische anemie ('pure red cell aplasia (PRCA)': bij personen met verminderde immuniteit, zoals orgaantransplantatie of stamceltransplantatie patiënten, wordt de infectie niet geklaard; de verstoorde erythropoëse houdt dus aan waardoor ernstige symptomatische anemie ontstaat. Deze patiënten kunnen behandeld worden met intraveneuze immuunglobulines (IVIG) [3]. Recidieven kunnen meermaals optreden en kunnen per episode bestreden worden met IVIG, tot de eigen afweer voldoende functioneert [4].
- verticale transmissie: bij infectie tijdens de zwangerschap treedt in 40 tot 51 procent verticale transmissie op [5,6]. Hoewel de infectie mild of zelfs zonder symptomen kan verlopen bij de zwangere, kan foetale infectie leiden tot een ernstige, soms fatale anemie bij de foetus. De kans op het ontwikkelen van een ernstige anemie is het grootst bij maternale infectie tussen de 9 en 20 weken; de kans op foetale sterfte is 6 tot 7 procent bij maternale infectie in deze periode [7]. Een zwangere bij wie vóór de 20e week een B19V-infectie is vastgesteld, dient dan ook verwezen te worden naar de gynaecoloog voor frequente echoscopische follow-up. Een zeer gevoelige methode om foetale anemie op te sporen is het meten van de bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media bij de foetus met behulp van echo-Doppler [8]. De prognose van foetale infectie is sterk afhankelijk van de aanwezigheid van hydrops foetalis. Het klinisch beeld van hydrops foetalis is het gevolg van een ernstige anemie, waarbij hartfalen leidt tot vochtophoping in verschillende foetale compartimenten (ascites, pericardiale en pleurale effusie, oedeem). De piekincidentie van hydrops foetalis ligt tussen 17

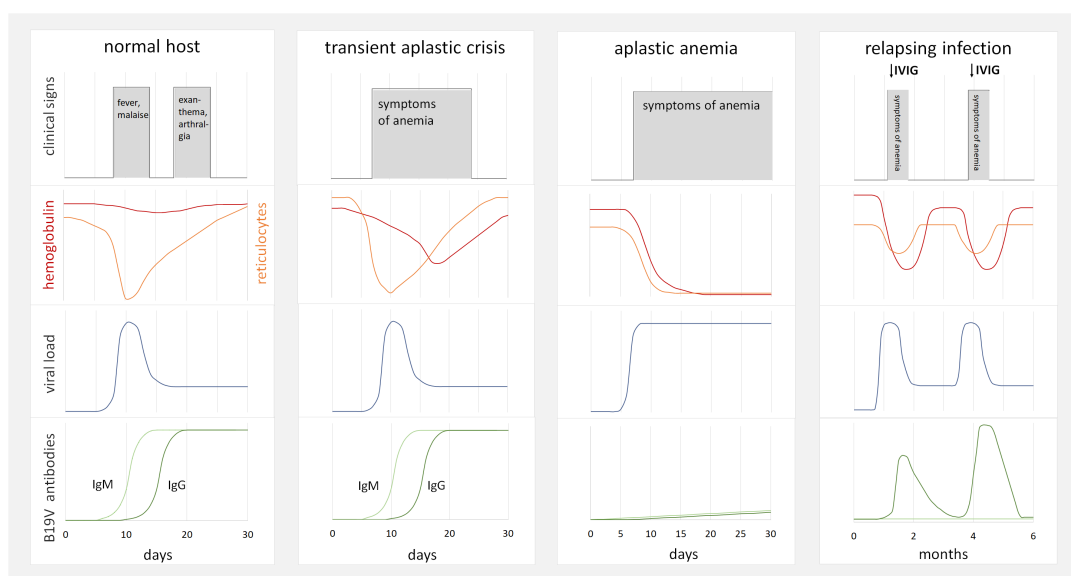
en 24 weken zwangerschap, en bij maternale infectie na 20 weken zwangerschap is hydrops foetalis zeldzaam (een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de foetale afweer na 20 weken voldoende ontwikkeld is om de infectie foetaal zelf te klaren) [9]. Onbehandeld leidt hydrops foetalis vrijwel altijd tot foetale sterfte [10]. Ernstige anemie of een hydrops foetalis kan worden behandeld met een intra-uteriene erythrocyten-transfusie (IUT) [11]. Voor een goede prognose na IUT is het van belang dat de diagnose tijdig wordt gesteld bij de foetus, zodat tijdig een IUT kan worden toegediend. Deze ingreep wordt alleen uitgevoerd in gespecialiseerde foetale therapiecentra; in Nederland is dat het Nationaal Foetale Therapie Centrum verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De meeste kinderen ondervinden geen langetermijengevolgen na IUT en ontwikkelen zich normaal; maar er zijn aanwijzingen dat het percentage kinderen met ontwikkelingsachterstanden na IUT voor parvovirus B19 hoger is (11 procent) dan in de algemene bevolking (5 procent) [12]. De cognitieve en motorische ontwikkeling wordt daarom wel vervolgd in het LUMC tot een leeftijd van 5 jaar.

Microbiologische diagnostiek

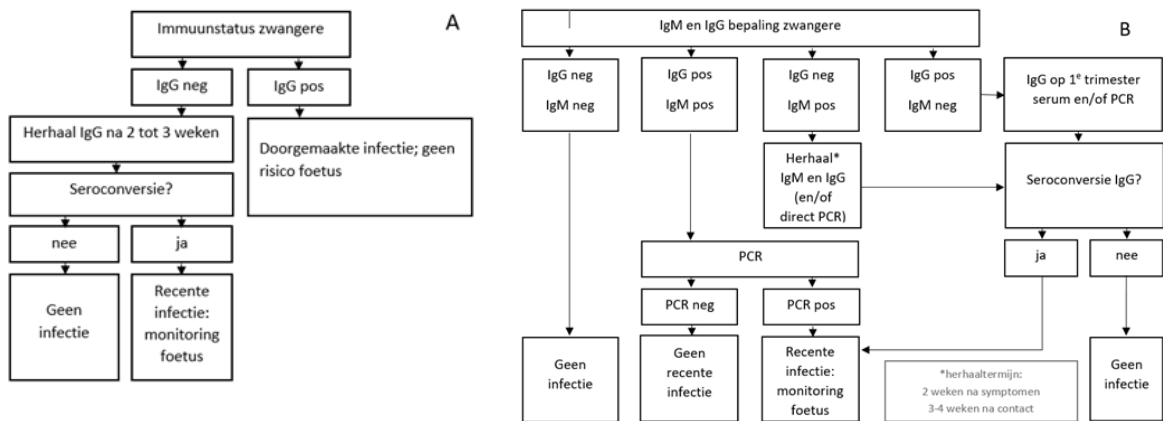
Serologie is de voorkeursmethode voor het aantonen van een recente B19V-infectie. Bij een immuuncompetent persoon mag men ervan uitgaan dat IgM aantoonbaar is ten tijde van de symptomatologie. Er is echter een aantal zaken waarmee men rekening moet houden:

- Zoals bij vele infecties kan de gemeten IgM aspecifiek zijn. Bij een positieve IgM en twijfel over een recente infectie, kan het behulpzaam zijn een PCR op plasma of serum te verrichten. Als de PCR negatief is, is een recente infectie in principe uitgesloten [13,14].
- Omgekeerd blijft B19-DNA weken tot maanden na een recente infectie aantoonbaar in plasma. Een positieve PCR kan dus wijzen op een recente infectie, maar ook op een infectie van weken tot maanden geleden. De hoogte van de virale load kan hier enig onderscheid in maken (zie *figuur 1*), maar het tijdstip van infectie is door de langdurige persistentie niet altijd met zekerheid vast te stellen.
- Ook in weefsels is B19V-DNA maanden tot jaren (waarschijnlijk levenslang) aantoonbaar. Een positieve B19V-PCR op een weefsel wijst daarom meestal niet op een recente infectie.

Figuur 1. Overzicht van het klinisch beloop en verschillende parameters bij een B19V-infectie. Overgenomen uit referentie 26.



Figuur 2. Stroomschema met aanbevelingen voor microbiologische diagnostiek in de zwangerschap. A: schema indien het contact met bewezen B19V-infectie minder dan twee weken geleden is; B: schema in geval van symptomen van B19V-infectie bij de zwangere of bij de foetus, of bij contact met bewezen B19V-infectie van meer dan twee weken geleden.



- Ook in weefsels is B19V-DNA maanden tot jaren (waarschijnlijk levenslang) aantoonbaar. Een positieve B19V-PCR op een weefsel wijst daarom meestal niet op een recente infectie.
- Serologisch beloop in de zwangerschap: het is belangrijk je te realiseren dat ten tijde van foetale symptomatologie zoals hydrops foetalis de maternale infectie al diverse weken heeft geleden plaatsgevonden. De sensitiviteit van IgM is 8 tot 12 weken na maternale infectie gedaald tot 70 tot 90 procent [13]. De maternale IgM kan dus al verdwenen zijn op het moment dat de diagnose hydrops foetalis gesteld wordt. Daarnaast is het belangrijk zwangeren na bevestigde expositie aan B19V serologisch te vervolgen. *Figuur 2* toont een flowschema met aanbevelingen voor de aanpak van diagnostiek tijdens de zwangerschap.

Verheffing 2024

B19V volgt een epidemiologisch patroon waarbij jaarlijkse verheffingen in het voorjaar gezien worden, met elke vier tot zes jaar een grotere verheffing, zoals beschreven in diverse landen. Recent onderzoek laat zien dat dit patroon in Nederland het afgelopen decennium is doorbroken [15]. Na 2010 worden wel de jaarlijkse pieken waargenomen, maar is geen duidelijk patroon meer in meerjaarlijkse pieken. De laatste grotere verheffing vond plaats in 2017, wat blijkt uit gecombineerde data van de virologische weekstaten,

Sanquin en het LUMC [15]. Gedurende de COVID-19-pandemie en de nasleep ervan, waren B19V-infecties vrijwel afwezig. Dit heeft geleid tot een rebound-verheffing, met een piek in het voorjaar van 2024. Deze verheffing werd in heel Europa waargenomen en is tevens gerapporteerd vanuit Noord-Amerika [16,17]. Genotypering van de circulerende stammen ten tijde van de verheffing laat zien dat genotype 1a het meest voorkomt, met stammen nauw verwant aan het type dat voor de COVID-19-pandemie circuleerde [18]. B19V is in Nederland en andere landen geen meldingsplichtige ziekte. Deze verheffing is vastgesteld op basis van spontaan gerapporteerde en uitgevraagde data van nationale bloedbanken in Europa en data uit verschillende landelijke signaleringssystemen [16]. In Nederland werd deze verheffing vastgesteld op basis van data uit de virologische weekstaten en data van Sanquin, en werd de verheffing voor het eerst landelijk gemeld in het Signaleringsoverleg van 29 februari 2024.

Gevolgen verheffing voor zwangeren

De virologische weekstaten laten over de jaren een duidelijk verband zien tussen het gemelde aantal B19V-infecties en het aantal IUT uitgevoerd voor foetale B19V-infecties [15]. *Figuur 3* toont het verloop van de verheffing gedurende 2024 in relatie tot het aantal IUT. In 2024 is in Nederland 27 keer een IUT verricht voor foetale B19V-infectie, terwijl inde periode

2002-2020 gemiddeld 3,5 IUT per jaar plaatsvonden voor B19V. De toename van het aantal infecties onder zwangeren en/of de toename in IUT in 2024 is gerapporteerd vanuit diverse landen in Europa, waaronder België, Duitsland, Frankrijk en Denemarken [21-23]. Uit Duits onderzoek blijkt dat het aantal zwangeren met een B19V-infectie 15 keer hoger was in 2024 dan in 2019, na minimale aantallen infecties in de jaren 2020-2022 [24]. De gevolgen van de infectie worden hierin niet vermeld.

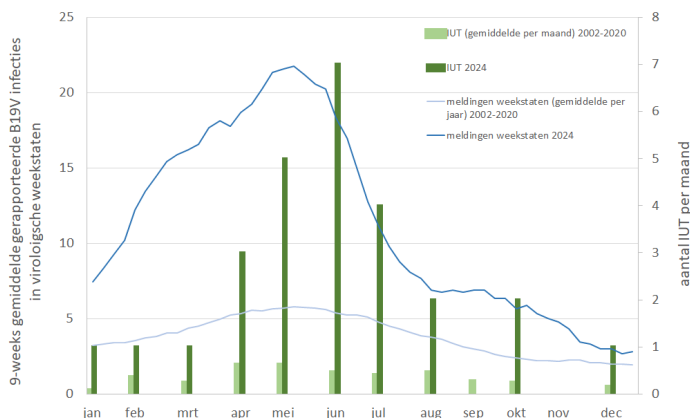
Een studie uit Denemarken laat zien dat in de maanden januari tot en met april 2024 bij 130 zwangeren een B19V-infectie werd gediagnosticeerd. De incidentie van B19V-infecties onder zwangeren was ruim twee keer hoger dan tijdens de verheffing in 2017 en ruim vier keer hoger dan in de interepidemische periode 2014-2023. Uit het onderzoek blijkt dat 12,3 procent van zwangeren met B19V-infectie een gecompliceerd beloop had. Een gecompliceerd beloop bestond onder andere uit een miskraam bij 31 procent en de noodzaak voor een IUT bij 56 procent. Het aandeel zwangeren met een gecompliceerd beloop (onder meer miskraam, IUT) was in de huidige verheffing groter dan in de voorgaande periode (8,9 tot 10 procent) [22].

In Nederland, België en Frankrijk samen zijn in de eerste helft van 2024 40 IUT's verricht. Dit is een verviervoudiging ten opzichte van de periode hiervoor. Ook wordt beschreven dat er tijdens de verheffing vaker een slechte uitkomst na IUT werd waargenomen dan in de jaren hiervoor en dat IUT's plaatsvonden bij

een meer gevorderde amenorroe duur. Slechte uitkomsten op korte termijn betreffen meestal een intra-uteriene vruchtdood (IUVD), ondanks IUT. Ook zijn er neonaten opgenomen op de NICU, onder andere met cerebrale complicaties, mogelijk door langdurige hypoxie bij anemie. Het is mogelijk dat verminderde alertheid op B19V-infecties heeft bijgedragen aan een late presentatie en daardoor een late behandeling met een grotere kans op een slechte uitkomst [21].

B19V maakt geen deel uit van het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE). Of screening onderdeel zou moeten uitmaken van PSIE, is een vraag die op dit moment nog niet goed onderbouwd beantwoord kan worden omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn voor een goede kosteneffectiviteitsanalyse. Het totale aantal zwangeren dat een B19V-infectie doormaakt in Nederland is onbekend. De zwangerschappen die in aanmerking komen voor IUT zijn het spreekwoordelijke 'topje van de ijsberg'; het is in Nederland onbekend hoe vaak een miskraam of intra-uteriene vruchtdood wordt veroorzaakt door B19V. Een studie uit Noord-Ierland toont aanwijzingen dat er in de klinische praktijk mogelijk onvoldoende aandacht is voor de potentieel ernstige gevolgen van een B19V-infectie en signaleert een gebrek aan follow-up in de zwangerschap in Noord-Ierland [25]. In Nederland is het onbekend in hoeverre aangetoonde B19V-infecties in de zwangerschap adequaat vervolgd worden.

Figuur 3. Negenweeks gemiddelde van het aantal B19V-infecties uit de virologische weekstaten in de periode 1 januari 2024 - 31 december 2024 (donkerblauwe lijn), in combinatie met het aantal intra-uteriene transfusies dat verricht is in dezelfde periode (donkergroene staven). Hierbij zijn ook weergegeven: het gemiddeld aantal infecties uit de virologische weekstaten in de periode 2002-2020 (lichtblauwe lijn) en het gemiddeld aantal IUT per maand in de periode 2002-2020 (lichtgroene staven).



Conclusie

Na een aantal jaren van verminderde circulatie door de COVID-19-restricties was er in 2024 sprake van een internationale verheffing van B19V-infecties. B19V-infecties verlopen doorgaans mild, waarmee de impact op de algemene populatie beperkt is gebleven. Het aantal ernstige foetale infecties waarvoor IUT nodig was, is echter in 2024 ruim zeven keer hoger dan de periode hiervoor. Hoewel onbekend is hoeveel zwangeren in 2024 in Nederland een B19V-infectie hebben doorgemaakt, is het aannemelijk dat ook het aantal miskramen/intra-uteriene vruchtdood is toegenomen. Ondanks de relatieve zeldzaamheid van deze complicaties is het belangrijk alert te blijven op B19V-infecties in de zwangerschap. Een slechte uitkomst kan voorkómen of beperkt worden bij tijdige diagnose en interventie. Langetermijnuitskomsten na IUT zijn meestal goed, maar er lijkt een verhoogd risico op ontwikkelingsachterstand te bestaan, waarvoor kinderen na de geboorte vervolgd blijven in het LUMC.

Referenties

1. Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiology and Infection*. 2008;136(8):1059-68.
2. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med*. 1989;149(5):1153-6.
3. Eid AJ, Ardura MI. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13535.
4. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(7):968-77.
5. Koch WC, Harger JH, Barnstein B, Adler SP. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):489-94.
6. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3514-8.
7. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2019;114:12-20.
8. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.
9. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenatal diagnosis*. 2004;24(7):513-8.
10. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(5):569-76.
11. Fairley CK, Smolencic JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8986):1335-7.
12. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):204 e1-5.
13. Enders M, Schallasta G, Baisch C, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006;35(4):400-6.
14. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA. Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion*. 2008;48(5):1036-7.
15. Russcher A, van Boven M, Benincà E, et al. Changing epidemiology of parvovirus B19 in the Netherlands since 1990, including its re-emergence after the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2024;14(1):9630.
16. European Centre for Disease Prevention and Control Risks posed by reported increased circulation of human parvovirus B19 in the EU/EEA – 5 June 2024. ECDC: Stockholm; 2024.
17. Alfego D, Hernandez-Romieu AC, Briggs-Hagen M, et al. Detection of Increased Activity of Human Parvovirus B19 Using Commercial Laboratory Testing of Clinical Samples and Source Plasma Donor Pools - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(47):1076-81.
18. Veyrenche N, Fourgeaud J, Burgard M, et al. Virological characterization of Parvovirus B19 isolated during the atypical 2023-2024 outbreak in France. *J Infect*. 2025;90(2):106409.
19. Fourgeaud J, Allali S, Toubiana J, et al. Post-COVID-19 pandemic outbreak of severe Parvovirus B19 primary infections in Paris, France: 10-year interrupted time-series analysis (2012-2023). *J Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2023;167:105576.
20. d'Humières C, Fouillet A, Verdume L, et al. An unusual outbreak of parvovirus B19 infections, France, 2023 to 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(25).
21. Russcher A, Verweij EJ, Maurice P, et al. Extreme upsurge of parvovirus B19 resulting in severe fetal morbidity and mortality. *Lancet Infect Dis*. 2024.
22. Nordholm AC, Trier Møller F, Fischer Ravn S, et al. Epidemic of parvovirus B19 and disease severity in pregnant people, Denmark, January to March 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(24).
23. Kagan KO, Hoopmann M, Geipel A, Sonek J, Enders M. Prenatal parvovirus B19 infection. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(5):2363-71.
24. Beck R ES, Enders M. Parvovirus B19-Infektion und Schwangerschaft. *Epid Bull* 2024; 24:3-7.
25. Watt AP, Brown M, Pathiraja M, Anbazhagan A, Coyle PV. The lack of routine surveillance of Parvovirus B19 infection in pregnancy prevents an accurate understanding of this regular cause of fetal loss and the risks posed by occupational exposure. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 1):86-92.
26. Russcher A. Parvovirus B19: Diagnosis, Distribution and Disease Associations [proefschrift]. Universiteit Leiden/Boekscout, 2025.