

Congenital virus infections: sense and nonsense of screening during pregnancy

Kristien Roelens
Vrouwenkliniek UZ Gent

23 maart 2022

Criteria for screening:

Wilson and Jungner classic screening criteria, WHO 1968

- The condition should be an important health problem
- There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
- Facilities for diagnosis and treatment should be available.
- There should be a recognisable latent or early symptomatic stage.
- There should be a suitable test or examination.
- The test should be acceptable to the population.
- The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
- There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
- The cost of case-finding (including diagnosis and treatment) should be balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
- Case-finding should be a continuing process and not a 'once and for all' project.

➔ Bacterial infections

- ➔ GBS
- ➔ Bacterial vaginosis
- ➔ Chlamydia
- ➔ Gonorrhoe
- ➔ Listeria
- ➔ Syphilis

ToRCHeS

➔ Viral infections

- ➔ Herpes simplex
- ➔ HIV
- ➔ Rubella
- ➔ Hepatitis B
- ➔ CMV
- ➔ Herpes zoster
- ➔ Parvovirus B19
- ➔ SARS-CoV-2

➔ Parasitic infections

© 2010 Universitair Ziekenhuis Gent
➔ Toxoplasmosis

Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N, Ansari MT, Carville S, Dworzynski K, Gaudet L, Glen J, Jones K, Miller P, Tetzlaff J M, Alexander S, Allegaert K, Beeckman K, Ceysens G, Christiane Y, De Ronne N, de Thysebaert B, Dekker N, Denys A, Eeckeleers P, Hernandez A, Mathieu E, Seuntjens L, Verleye L, Stordeur S. What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy?. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 248. D/2015/10.273/58.

4.8. Algoritme

1ste trimester (1-14 weken)

1ste bezoek

- Identificatie van risicofactoren
- Afspraken: 10 consultaties voor een 1ste zwangerschap of 7 in andere gevallen
- Gewicht & BMI
- Bloeddruk
- Proteinurie
- Informatie over screening naar syndroom van Down en preventieve maatregelen voor CMV & toxoplasmose

1ste bezoek: Bloedanalyse

- Hemoglobine, MCV, MCH & MCHC
- Bloedgroep en rhesusfactoren indien onbekend
- Atypische rode bloedcelantilichamen
- Hemoglobine-elektroforese bij vrouwen met een risico op hemoglobine-stoornissen

1ste bezoek: Screening van infecties

- Hepatitis B indien immunusstatus onbekend
- HIV
- Rodehond indien immunusstatus onbekend
- Syfilis
- Waterpokken indien geen infectieverleden

Volgende bezoeken

- Controle van de gewichtstoename
- Bloeddruk
- Vanaf 12 weken, Doppler-auscultatie van foetaal hartritme (FHR)
- Tussen 11 en 13 weken 6 dagen
- Echoografie

- Eventueel een enkele test voor CMV
- Eventueel een enkele test voor toxoplasmose

2e trimester (15-28 weken)

Elk bezoek

- Controle van de gewichtstoename
- Bloeddruk
- Doppler-auscultatie van foetaal hartritme
- Vanaf 20 weken: proteinurie
- Vanaf 24 weken: meting van fundushoogte

Begin tweede trimester

- Urinestaal voor asymptomatische bacteriurie Tussen 18 en 22 weken
- Echografie Tussen 24 en 28 weken
- Screening naar zwangerschapsdiabetes

3e trimester (29-40 weken)

Elk bezoek

- Controle van de gewichtstoename
- Bloeddruk & proteinurie
- Doppler-auscultatie van foetaal hartritme
- Meten van fundushoogte

- Tweede screening naar anemie
- Echografie Tussen 35 en 37 weken
- Vaginale en rectale staalafname voor GBS
- Vanaf 36 weken, Leopold-manoeuvres

Zwangerschap na de verwachte bevallingsdatum maar minder dan 41 weken

- Onvoldoende bewijs voor foetale bewaking met behulp van cardiocografie of echografie (bv. vruchtwatermetingen, biofysisch profiel)

Niet routinematig uitvoeren

Screening van infecties

- Chlamydia trachomatis
- Hepatitis C
- Herpes simplex
- Bacteriële vaginose
- Herhaalde tests voor cytomegalovirus
- Herhaalde tests voor toxoplasmose

Screening van klinische problemen bij de moeder

- Hypothyreoïdie (screening / behandeling)
- Vitamine D-deficiëntie (screening / suppletie)

Screening van specifieke zwangerschapsgerelateerde risico's

- Herhaald vaginaal toucher naar het risico op vroeggeboorte

Alleen in research

- Gebruik van IADPSG-criteria voor zwangerschapsdiabetes
- Screening op vroeggeboortrisico aan de hand van het meten van de lengte van de baarmoederhals
- Screening op pre-eclampsierisico aan de hand van:
 - Doppler-echografie die de pulsatiliteit van de baarmoederslagaders meet
 - PAPP-A, PIGF in combinatie met oplosbare fms-like tyrosine kinase-1
 - Foetaal DNA en RNA in het plasma

HIV

- ➔ HIV prevalence in Belgium in pregnant women 0,2-0,4%
- ➔ Risk of vertical transmission without cART: 30% (15-45%)
- ➔ Risk increases with high viral load, low CD4 count, prematurity,....
- ➔ With cART risk \leq 1-2%

- ➔ **Screening pregnant women is strongly recommended (international consensus)**

HBV (hepatitis B virus)

- ➔ DNA virus (*Hepadnaviridae* familie)
- ➔ HBV replication in liver
- ➔ Asymptomatic or symptomatic infection
- ➔ Self-limiting infection versus chronic infection
- ➔ Adults: 30-50% symptomatic, 95% self-limiting
- ➔ **Baby's:**
 - ➔ Mostly asymptomatic, 90% chronic infection
 - ➔ Chronic infection: 15-25% cirrhosis or cancer

Figures

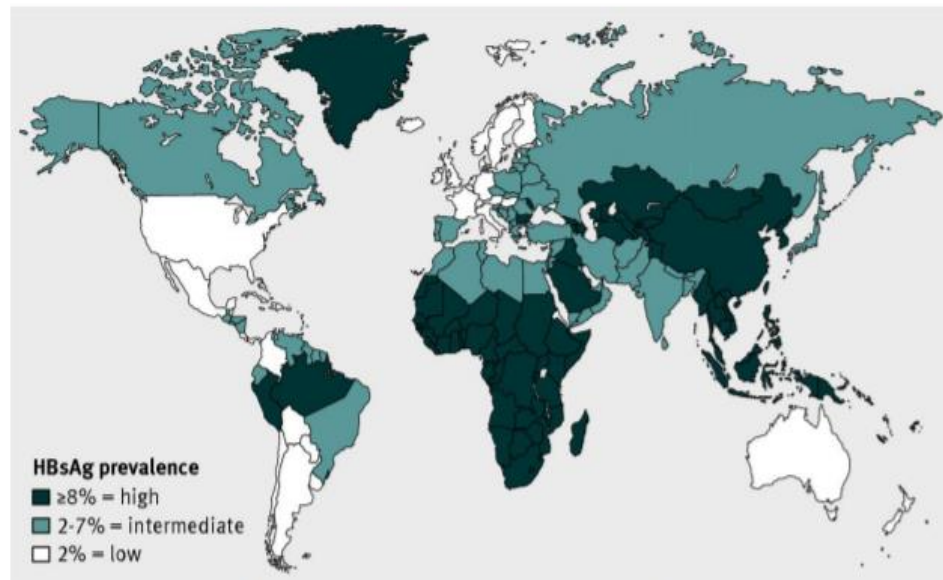


Fig 1 Geographical distribution of chronic hepatitis B infection. HBsAg=hepatitis B surface antigen

TABLE 1. Typical interpretation of serologic test results for hepatitis B virus infection

Serologic marker				
HBsAg ⁺	Total anti-HBc [†]	IgM [§] anti-HBc	Anti-HBs [¶]	Interpretation
- ^{**}	-	-	-	Never infected
+ ^{††§§}	-	-	-	Early acute infection; transient (up to 18 days) after vaccination
+	+	+	-	Acute infection
-	+	+	-	Acute resolving infection
-	+	-	+	Recovered from past infection and immune
+	+	-	-	Chronic infection
-	+	-	-	False positive (i.e., susceptible); past infection; "low-level" chronic infection; ^{¶¶} passive transfer to infant born to HBsAg-positive mother
-	-	-	+	Immune if concentration is ≥ 10 mIU/mL, ^{***} passive transfer after hepatitis B immune globulin administration

HBV in pregnancy

- ➔ HepBsAg positieve pregnant women
 - ➔ No congenital defects
 - ➔ HBsAg + en HBeAg - →10% vertical transmission during delivery
 - ➔ HBsAg + en HBeAg + →90% vertical transmission during delivery
- ➔ **Strategy**
 - ➔ **Screening during pregnancy (strong recommendation) (international consensus)**
 - ➔ Antiviral therapy
 - ➔ Postexposure prophylaxis of newborn with vaccine and immunoglobulines

Congenital rubellasyndrome



- Microcephaly
- Eye problems (cataract, chorioretinitis)
- Cardiac defects
- Deafness
- Hepatosplenomegaly
- ...
- First half of pregnancy
- Incidence in Belgium is low

Rubella in pregnancy

- ➔ **Screening in pregnancy (strong recommendation)**
- ➔ If negative: retesting?
- ➔ Postpartum vaccination with contraception
- ➔ Accidental vaccination during pregnancy: No need to interrupt the pregnancy .

Varicella

- ➔ **Pregnant women:** more complications: pneumonia, encephalitis
- ➔ **Congenital varicellasyndrome**
 - ➔ Only first 24 weeks
 - ➔ Only in 1-2% of maternal varicella infections
 - ➔ Chorioretinitis, microcephaly, skin and limb abnormalities, ..
- ➔ **Neonatal varicella:**
 - ➔ If mother develops disease peripartally
 - ➔ High neonatal mortality



Varicella

- ➔ Testing of pregnant women (**weak recommendation**)
- ➔ Counseling to all IgG neg women
- ➔ If accidental significant contact with varicella: VZ Immunoglobulines
- ➔ Preconception/postpartum: vaccination against varicella with contraception
- ➔ No (..) risk after accidental vaccination during pregnancy

4.8. Algoritme

1ste trimester (1-14 weken)

1ste bezoek

- Identificatie van risicofactoren
- Afspraken: 10 consultaties voor een 1ste zwangerschap of 7 in andere gevallen
- Gewicht & BMI
- Bloeddruk
- Proteinurie
- Informatie over screening naar syndroom van Down en preventieve maatregelen voor CMV & toxoplasmose

1ste bezoek: Bloedanalyse

- Hemoglobine, MCV, MCH & MCHC
- Bloedgroep en rhesusfactoren indien onbekend
- Atypische rode bloedcelantilichamen
- Hemoglobine-elektroforese bij vrouwen met een risico op hemoglobine-stoornissen

Volgende bezoeken

- Controle van de gewichtstoename
- Bloeddruk
- Vanaf 12 weken, Doppler-auscultatie van foetaal hartritme (FHR)
- Tussen 11 en 13 weken 6 dagen
- Echoografie

1ste bezoek: Screening van infecties

- Hepatitis B indien immunusstatus onbekend
- HIV
- Rodehond indien immunusstatus onbekend
- Syfilis
- Waterpokken indien geen infectieverleden

- Eventueel een enkele test voor CMV
- Eventueel een enkele test voor toxoplasmose

2e trimester (15-28 weken)

Elk bezoek

- Controle van de gewichtstoename
- Bloeddruk
- Doppler-auscultatie van foetaal hartritme
- Vanaf 20 weken: proteinurie
- Vanaf 24 weken: meting van fundushoogte

Begin tweede trimester

- Urinestaal voor asymptomatische bacteriurie
- Tussen 18 en 22 weken
- Echografie
- Tussen 24 en 28 weken
- Screening naar zwangerschapsdiabetes

3e trimester (29-40 weken)

Elk bezoek

- Controle van de gewichtstoename
- Bloeddruk & proteinurie
- Doppler-auscultatie van foetaal hartritme
- Meten van fundushoogte

- Tweede screening naar anemie
- Echografie
- Tussen 35 en 37 weken
- Vaginale en rectale staalafname voor GBS
- Vanaf 36 weken, Leopold-manoeuvres

Zwangerschap na de verwachte bevallingsdatum maar minder dan 41 weken

- Onvoldoende bewijs voor foetale bewaking met behulp van cardiocografie of echografie (bv. vruchtwatermetingen, biofysisch profiel)

Niet routinematig uitvoeren

Screening van infecties

- Chlamydia trachomatis
- Hepatitis C
- Herpes simplex
- Bacteriële vaginose
- Herhaalde tests voor cytomegalovirus
- Herhaalde tests voor toxoplasmose

Screening van klinische problemen bij de moeder

- Hypothyreoïdie (screening / behandeling)
- Vitamine D-deficiëntie (screening / suppletie)

Screening van specifieke zwangerschapsgerelateerde risico's

- Herhaald vaginaal toucher naar het risico op vroeggeboorte

Alleen in research

- Gebruik van IADPSG-criteria voor zwangerschapsdiabetes
- Screening op vroeggeboortrisico aan de hand van het meten van de lengte van de baarmoederhals
- Screening op pre-eclampsierisico aan de hand van:
 - Doppler-echografie die de pulsatiliteit van de baarmoederslagaders meet
 - PAPP-A, PIGF in combinatie met oplosbare fms-like tyrosine kinase-1
 - Foetaal DNA en RNA in het plasma

Herpes simplex

Problem:

- neonatal herpes (>vertical transmission during delivery)

Incidence:

- low, 3/100.000 (?)

Management

- Symptomatic women third trimester
 - Acyclovir
 - Cesarean section



Herpes Simplex

- ➔ **Screening**
 - ➔ Serology?
 - ➔ Not recommended

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
Do not routinely offer each pregnant woman a serological test for herpes simplex. [KCE 2004, amended]	Weak	IV*

* Level of evidence from RCOG 2007: IV= evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality.

Hepatitis C

- ➔ **HCV RNA virus, 6 different genotypes**
- ➔ **Prevalence in Belgian women 15-49y 2019: 0.35%**
- ➔ **Vertical transmission:**
 - ➔ Main cause of pediatric HCV infections
 - ➔ 5% (2-11%) risk, only if HCV RNA pos
 - ➔ Co-infection with HIV: higher risk
 - ➔ Intra-uterine (1/3) and intrapartum (2/3)
 - ➔ Most perinatal HCV infections asymptomatic
 - ➔ 20% clearance in first 2 years
 - ➔ 80% chronic disease: mostly asymptomatic (disease after 30 y); treatment possible from (3) 6y
 - ➔ Maternal antibodies do not protect against vertical transmission

Hepatitis C

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
Do not routinely offer to each pregnant woman hepatitis C testing. [KCE 2004, amended]	Weak	C*

* Level of evidence from Australian 2014 guideline: C=One or two level III studies with a low risk of bias or level I or II studies with a moderate risk of bias

➔ Screening?

- ➔ Hepatitis C screening for **all pregnant women during each pregnancy**, except in settings where the prevalence of HCV infection (HCV RNA-positivity) is less than 0.1%* (CDC 2020)
- ➔ Treatment is available! (not in pregnancy)

CMV

- ➔ Epidemiology
 - ➔ Seroprevalence 45%
 - ➔ Primo-infection:
 - ➔ Fetal transmission: 40%
 - ➔ Early infections: more severe sequelae
 - ➔ Recurrent infection (reinfection or reactivation)
 - ➔ Fetal transmission: 3..%
- ➔ Most frequent congenital infection
- ➔ Risk groups: seronegative women, mothers of young children, kindergarten...

CMV Disease

- ➔ Mother: >> asymptomatic, sometimes 'mononucleosis-like' syndrome
- ➔ Neonate
 - ➔ 15% symptomatic with 4-20% mortality and 90% severe neurological sequelae
 - ➔ 85% asymptomatic with 20% vision and hearing problems and neurological problems
- ➔ In case of recurrent infection: >> asymptomatic at birth, but severe sequelae possible!

CMV Primary Prevention

- ➔ Behaviour change
 - ➔ Regularly wash your hands, especially after contact with saliva or urine of small children (e.g. changing diapers)
 - ➔ or wear protective gloves when changing diapers or handling children's dirty laundry.
 - ➔ Clean toys, countertops, and other surfaces that come into contact with young children's bodily fluid.
- ➔ Prophylactic leave (?)
- ➔ Vaccination?
- ➔ Condom use??

CMV: Screening (?) and diagnosis

➔ Screening

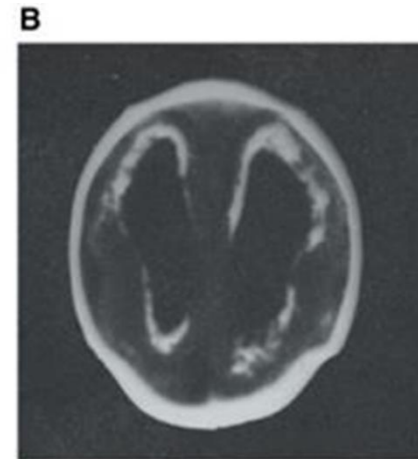
- ➔ (pre-) pregnancy?
- ➔ Repeat screening 12 (or 16 weeks? or 20 weeks?)

➔ Diagnosis

- ➔ Maternal infection
 - ➔ IgG seroconversion
 - ➔ IgM low specificity and can persist for 18 months
 - ➔ IgG avidity
- ➔ Fetal infection
 - ➔ Amniocentesis min 6 weeks after infection, 22 weeks

CMV fetal/neonatal sequelae

- ➔ If fetal infection: 20-30% severe sequelae
- ➔ Ultrasound + MRI
- ➔ Therapy??
 - ➔ Immunoglobulines?
 - ➔ Antiviral therapy?
- ➔ Interruption?



Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> There is insufficient evidence to support routine screening in all pregnant women for cytomegalovirus infection. A single serological test preferably prior to pregnancy may be useful as it may encourage (non-immune) women, to take preventive measures and it can reassure (at least partially) those who are immune. [KCE 2015] In case serological tests for CMV infections are offered, pregnant women and their partners should be informed in detail about all the possible consequences and asked for their consent. [KCE 2015] 	Weak	Very low
<ul style="list-style-type: none"> Despite a lack of clearly proven benefit, discuss primary prevention measures with pregnant women to reduce the risk of cytomegalovirus infection, such as [new KCE 2015]: <ul style="list-style-type: none"> Regularly wash your hands, especially after contact with saliva or urine of small children (e.g. changing diapers) or wear protective gloves when changing diapers or handling children's dirty laundry. Clean toys, countertops, and other surfaces that come into contact with young children's bodily fluid. 	Strong	Very low
<ul style="list-style-type: none"> More data on the diagnostic accuracy of serological tests, value of amniocentesis and imaging, clinical evolution of infected infants and harmful effects for healthy pregnancies need to be collected in the Belgian context in order to evaluate the benefits and harms, both on the short term and on the long term, of CMV screening appropriately. [new KCE 2015] 	NA	NA

CDC 2020: no universal screening of pregnant women

Belgium future?

Repeated screening in first half of pregnancy?

Neonatal screening?

Conclusion

- ➔ **Consensus on screening for HIV, Hep B, Rubella, Varicella**
- ➔ **New consensus on hepatitis C screening?**
- ➔ **CMV?**
- ➔ **Consensus not to screen for herpes simplex**

- ➔ **Future: Other? Corona??**