

# WAT IS DE BETEKENIS VAN NIET INTENTIONELE VONDST VAN RESPIRATOIRE PATHOGENEN BIJ MOEDERS VAN KINDEREN GEHOSPITALISEERD OP NICU?

De Baeremaeker Anna

Stamnummer: 01807126

Promotor: Prof. dr. Koenraad Smets en Prof. Dr. Elizaveta Padalko

Copromotor: Dr. Ellen Roets & Anne-Sophie Messiaen

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2023 - 2024

“De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.”

14/11/2023

Datum

(handtekening)

Naam (student) *Anna De Baeremaker*

Koenraad Smets

(promotor)

“De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.”

Datum 16/11/23

(handtekening)

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Anna De Baermaeker', with a stylized, cursive script.

Naam (student) Anna De Baermaeker

(promotor) Prof. Dr. Elizaveta Padalko

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Elizaveta Padalko', with a stylized, cursive script.

## Voorwoord

Voor u ligt mijn masterproef ter afronding van het theoretische deel van de master of Science in de Geneeskunde. We zijn de laatste jaren klaargestoomd om zo goed mogelijk te kunnen starten aan onze stagejaren met als proefstuk deze masterproef. Ik kijk terug op een zeer leerrijke, maar ook uitdagende periode. Het is met een dubbel gevoel dat ik afscheid neem van de schoolbanken.

Een masterproef schrijven is een immense uitdaging die alleen niet haalbaar is. Ik zou dan ook graag dit voorwoord gebruiken om een aantal mensen te bedanken, zonder wie het niet mogelijk zou geweest zijn dit te schrijven.

Allereerst wil ik graag mijn promotoren Prof. Dr. K. Smets en Prof. Dr. E. Padalko bedanken. Beiden stonden altijd klaar om mails te beantwoorden, gaven me opbouwende kritiek waar nodig en deelden hun expertise waar ik veel uit geleerd heb. In het bijzonder wil ik Prof. Dr. E. Padalko bedanken die me een unieke kans toereikte om het experimenteel deel van mijn masterproef als poster voor te stellen op het ESCV-congres 2023 in Milaan.

Daarnaast gaat mijn dank uit naar mijn beide copromotoren: Dr. Ellen Roets en Anne-Sophie Messiaen. Dr. Ellen Roets las zorgvuldig mijn masterproef na en gaf feedback waar nodig. Dank aan Anne-Sophie voor de data zorgvuldig door te sturen die nodig was voor het experimenteel deel van deze studie te schrijven.

Daarnaast wil ik ook graag mijn ouders bedanken. Ze gaven me de kans om deze studie te doen en steunden me bij elke stap ervan. Zonder hen zou ik niet de persoon zijn die ik vandaag ben.

Tot slot een speciale dank aan mijn vriend voor de eindeloze steun en babbels over mijn masterproef en om mij meermaals te verzekeren dat ik het tot een goed eind zou brengen.

Anna,

Gent, november 2023

## Populariserende samenvatting

Het jaar 2020 zal de geschiedenis ingaan als het jaar van de coronapandemie. Tijdens deze pandemie ontstond een tekort aan testen om enkel het coronavirus te detecteren. Hierdoor waren laboratoria genoodzaakt om gebruik te maken van multiplex-testen, die naast het coronavirus ook andere virussen kunnen detecteren, zoals het respiratoir syncytiaal virus (RSV) en griep. Het doel was om te screenen naar het coronavirus, waarbij het nu mogelijk werd om RSV of griep te vinden bij een patiënt die daar geen symptomen van vertoonde. Als dit een vrouw betreft die is opgenomen op de dienst materniteit na een bevalling en waarvan de baby is opgenomen op intensieve zorgen voor neonaten (NICU), kan dit leiden tot een verspreiding van de infectie naar de baby. Indien er zo'n infectie wordt vastgesteld bij de moeder, is de vraag of er extra maatregelen genomen moeten worden om deze verspreiding te vermijden. Dit zal enerzijds afhangen van de ernst van het verloop van RSV en griep bij een baby gehospitaliseerd in de NICU, en anderzijds van het risico op overdracht van de infectie van de moeder op kind. Op basis van de gegevens van het UZ Gent, veralgemeend voor Vlaanderen, is vastgesteld dat bij 0,064% van de zuigelingen een potentieel risico bestaat, aangezien bij de moeder opgenomen op materniteit incidenteel RSV of griep is gevonden. Zowel RSV als griep kunnen ernstig verlopen bij baby's opgenomen op de NICU. Vooral RSV kan gepaard gaan met gevolgen op lange termijn, waarbij er een associatie aangetoond is tussen RSV en astma en zelfs chronisch obstructieve longziekte op lange termijn. Echter op het moment dat de baby de NICU verlaat, gaat hij/zij nog heel wat wintermaanden tegemoet buiten het ziekenhuis, waar het risico op het krijgen van deze infecties veel groter is. In het UZ Gent is er gedurende de coronaperiode geen limitatie geweest op het bezoek van de ouders, waarbij er slechts één infectie met het coronavirus is gedetecteerd bij een baby. De ouders moesten hierbij eenmalig een negatieve COVID-test voorleggen. Het bezoek van de ouders toelaten gaat dus niet noodzakelijk gepaard met een verhoogd aantal infecties. Daarnaast worden de infectiepreventiemaatregelen in de NICU's in België behoorlijk goed nageleefd, waardoor het risico op verspreiding van de infectie van moeder naar kind niet groot is. Op basis van voorgaande argumenten wordt er geconcludeerd dat er geen extra maatregelen moeten genomen worden op het moment dat er zo'n incidentele vondst wordt vastgesteld. Naar de toekomst toe is het in het algemeen belangrijk dat er los van de kennis van de infectie bij de moeder, maximaal wordt ingezet op de maatregelen om infecties in de NICU te vermijden. Dit houdt enerzijds een goede handhygiëne in waarbij het wassen en ontsmetten van de handen en het vrijhouden van de onderarmen van juwelen en mouwen belangrijk zijn. Anderzijds is het van belang om het gebruik van mobiele telefoons in de NICU te beperken. Op het moment dat een baby symptomen vertoont, is het cruciaal om deze zo snel mogelijk te detecteren om een verdere uitbraak in de NICU te voorkomen.

## **Maatschappelijke outreach**

Dit is het eerste onderzoek dat heeft gekeken naar de betekenis van een niet-intentionele vondst van RSV of influenza bij een moeder waarvan het kind is opgenomen op de NICU. De uitkomst van deze masterproef is belangrijk, omdat dit een reëel probleem is dat in de praktijk kan voorkomen. De incidentie van deze toevallige vondst is laag. RSV en influenza zijn infecties die bij zuigelingen ernstig zijn, maar het risico op het oplopen ervan is aanzienlijk groter eens ze het ziekenhuis verlaten. Daarnaast worden de geldende infectiepreventiemaatregelen in de NICU's in België behoorlijk goed nageleefd. Hierdoor is er geen aanpassing nodig van het beleid. Bijkomend is het niet nuttig om de toevallige vondst mee te delen aan de moeder. Dit zou namelijk gepaard kunnen gaan met heel wat angst en bijvoorbeeld de beslissing om zichzelf te isoleren van haar kind. Dit heeft belangrijke psychologische gevolgen voor zowel moeder als kind, op korte en lange termijn. Indien de toevallige vondst wel meegedeeld zou worden, zou dit kunnen leiden tot discussies over de noodzaak om alle ouders en met uitbreiding elk familielid te testen op het moment dat ze de NICU bezoeken. Dit heeft een belangrijke impact, niet alleen omdat dit zeer arbeidsintensief is, maar daarnaast zorgt dit ook voor een grote druk op het gezondheidszorgbudget. Bijkomend biedt een negatieve test op een bepaald moment geen garantie voor afwezigheid van infectie tijdens de verdere opname van de zuigeling. Om hiermee rekening te houden zou er bijvoorbeeld wekelijks getest moeten worden. Er kan ook omgekeerd geredeneerd worden. Op het moment dat er een infectie voorkomt bij een kind opgenomen op de NICU, is het dan nuttig om de bron te achterhalen? Dit leidt niet tot een verandering in de behandeling en kan resulteren in schuldgevoelens als de bron een ouder of familielid betreft. Het kan wel van belang zijn om de bron te achterhalen indien dit iemand van het verzorgend personeel betreft, om een verdere uitbraak te vermijden.

## Inhoud

1	Abstract .....	1
2	Inleiding .....	3
3	Methode .....	5
3.1	Experimenteel onderzoek .....	5
3.2	Literatuuronderzoek.....	6
4	Resultaten.....	8
4.1	Experimenteel onderzoek .....	8
4.2	Literatuuronderzoek.....	9
4.2.1	Nosocomiale infecties .....	9
4.2.2	RSV.....	10
4.2.3	Influenza .....	14
4.2.4	Infectiepreventie maatregelen in de NICU.....	16
4.2.5	Werking in de NICU .....	18
5	Discussie .....	23
6	Conclusie .....	30
7	Referenties .....	31
8	Bijlagen .....	36

# 1 Abstract

**Inleiding:** Tijdens de SARS-CoV-2 pandemie was er een tijdelijk tekort aan diagnostische middelen om selectief SARS-CoV-2 op te sporen. Hierdoor waren laboratoria genoodzaakt om gebruik te maken van een multiplex-test. Deze testen detecteren naast SARS-CoV-2 ook andere respiratoire virussen zoals het respiratoir syncytiaal virus (RSV) en influenza. Dit zorgde in een aantal gevallen voor de toevallige vondst van RSV of influenza bij asymptomatische patiënten. Indien dit een vrouw betreft die bevallen is en waarvan de baby opgenomen is op de neonatale intensieve zorg (NICU), kan dit leiden tot een potentiële verspreiding op de dienst.

## **Doel:**

1. Op basis van de data van het UZ Gent wordt er gekeken hoe groot het probleem in Vlaanderen is.
2. Dit onderzoek bestudeert de transmissie van influenza en RSV en de betekenis van deze infecties bij zuigelingen gehospitaliseerd in de NICU aan de hand van literatuur. Er wordt tevens gekeken of de algemene infectiepreventiemaatregelen en de maatregelen die specifiek tijdens de SARS-CoV-2 pandemie van toepassing waren in de NICU voldoende zijn om de transmissie van influenza/RSV te voorkomen. Bijkomend wordt er ook ethisch onderzocht of het noodzakelijk is om de toevallige vondst mee te delen aan de moeder.

## **Methode:**

1. Er is retrospectief gekeken bij hoeveel SARS-CoV-2/influenza/RSV GeneXpert testen er incidenteel RSV of influenza is gedetecteerd. Deze data zijn afkomstig van het UZ Gent. In 2020 en 2021 zijn er in totaal respectievelijk 1820 en 17.718 nasofaryngeale stalen getest.
2. Het literatuuronderzoek is gebeurd op basis van twee databanken: Pubmed en Embase. In totaal werden er 98 artikels geïnccludeerd.

## **Resultaten:**

1. In 2021 testten 2 vrouwen opgenomen op de dienst materniteit positief voor RSV. In datzelfde jaar waren er 1081 bevallingen in het UZ Gent. Op basis van data van het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie kunnen deze cijfers geëxtrapoleerd worden voor Vlaanderen. Hieruit kan berekend worden dat er bij 0,064 % van de zuigelingen opgenomen op de NICU een potentieel risico bestaat.
2. De transmissie van zowel RSV als influenza gebeurt via druppels, aerosol, direct en indirect contact. Beide infecties kunnen ernstig verlopen bij zuigelingen opgenomen op



de NICU. Vooral RSV kan gepaard gaan met significante gevolgen op lange termijn waarbij er een associatie wordt gezien met astma/wheezing en zelfs COPD. Een essentiële preventieve maatregel tegen infecties is een goede handhygiëne, waarbij het wassen en ontsmetten van handen en het vrijhouden van de onderarmen van juwelen en mouwen centraal staan. Daarnaast moet het gebruik van mobiele telefoons vermeden worden, aangezien deze een belangrijke bron van infectie kunnen zijn. Tijdens de SARS-CoV-2 pandemie werden er strengere maatregelen geïmplementeerd, waaronder de verplichting om een medisch mondmasker te dragen bij betreding van het ziekenhuis. Daarnaast werd het bezoek van de ouders in de NICU in verscheidene landen gelimiteerd. In het UZ Gent heeft men echter besloten om dit niet te doen. De ouders moesten wel een negatieve SARS-CoV-2-test voorleggen. Geen of heel weinig contact hebben met het eigen kind heeft een belangrijke impact, waarbij ouders niet alleen emotioneel worden getroffen, maar ook de ontwikkeling van de zuigeling eronder lijdt. De relatie met de ouder is daar immers een cruciale factor in.

**Conclusie:** Uitgaande van het goede anti-infectiebeleid in de NICU kan besloten worden dat de incidentele vondst bij de moeder niet gepaard moet gaan met extra maatregelen. Op basis van het ethisch principe weldoen is het beter om de moeder niet op te hoogte te brengen van haar infectie. Kennis hiervan zou namelijk zowel voor angst kunnen zorgen als de beslissing om zichzelf te isoleren. Dit heeft voor moeder en kind negatieve gevolgen. Er dient blijvend maximaal ingezet te worden op de implementatie en naleving van de infectiepreventie maatregelen. Eveneens is het van belang om het kind bij het optreden van respiratoire symptomen zo snel mogelijk te testen en te isoleren om een uitbraak te vermijden.

## 2 Inleiding

Het jaar 2020 zal de geschiedenis ingaan als het jaar van de SARS-CoV-2 pandemie. Tijdens deze pandemie was er een tijdelijk tekort aan diagnostische middelen om selectief SARS-CoV-2 op te sporen. Hierdoor waren laboratoria genoodzaakt om gebruik te maken van multiplex-testen. Deze testen zijn in staat om naast SARS-CoV-2 ook andere respiratoire virussen te detecteren zoals het respiratoir syncytiaal virus (RSV) en influenza. Dit zorgde in een aantal gevallen voor de toevallige vondst van RSV en influenza bij asymptomatische patiënten. Indien dit een vrouw betreft die postnataal opgenomen is op de materniteit en waarvan de baby opgenomen is op de neonatale intensieve zorg (NICU), kan dit leiden tot een potentiële besmetting van de baby en verspreiding van de infectie op de dienst.

De GeneXpert SARS-CoV-2/Flu/RSV is de multiplex PCR test die gebruikt werd in het Universitair Ziekenhuis in Gent (UZ Gent). Dit is een combinatie van de Xpert Xpress SARS-CoV-2 en de Xpert Xpress Flu/RSV. Deze test kan SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV detecteren. De test is niet alleen handig als alternatief in het geval van een reagenstekort van de monoplex SARS-CoV-2 test, maar ook om makkelijk een onderscheid te maken tussen de verschillende virussen. Besmetting met SARS-CoV-2, influenza A/B of RSV vertonen namelijk gelijkaardige symptomen. Het onderscheid is belangrijk, want besmetting met elk virus vraagt een ander isolatiebeleid en/of behandeling. (1) Een bijkomend voordeel is dat de test slechts 36 minuten duurt. (2)

Verschillende studies hebben aangetoond dat de GeneXpert betrouwbaar is in vergelijking met testen die tot dan toe gebruikt werden. Mostafa et al. toonden aan dat bij het testen van 166 nasofaryngeale stalen, slechts één positief SARS-CoV-2 staal gemist werd, waarbij er geen vals-positieven waren. Voor de andere respiratoire virussen was de detectie gelijk aan de standard-of-care testen. (3) In een vergelijkbaar onderzoek door Wolters et al. werden bij de detectie van SARS-CoV-2 twee vals-negatieve resultaten gerapporteerd, waarbij de specificiteit en sensitiviteit respectievelijk 100% en 97,2% waren. Voor influenza A en B waren er respectievelijk drie en twee vals-negatieve resultaten, wat resulteerde in een sensitiviteit van respectievelijk 95,4% en 95,7%. Voor beiden waren er geen vals-positieve resultaten, resulterend in een specificiteit van 100%. Ten slotte werden bij de detectie van RSV drie vals-negatieve en twee vals-positieve resultaten gerapporteerd, waardoor de sensitiviteit 96,1% en de specificiteit 97,8% waren. (2)

Sinds 1 maart 2023 wordt het “opsporen van minimum drie respiratoire infectieuze agentia door middel van een techniek van moleculaire amplificatie” (Klinische Biologie, Art. 24bis pag. 6) terugbetaald in België. Dit is echter enkel in het geval van een patiënt in kritieke toestand

die opgenomen is in het ziekenhuis en na goedkeuring van de klinisch bioloog. Deze resultaten moeten binnen de 6 uur beschikbaar zijn na ontvangst. (4)

RSV en influenza zijn belangrijke oorzaken van mortaliteit en morbiditeit bij zuigelingen. (5, 6)

RSV bestaat uit twee antigene varianten: A en B. Ze zijn beide infectieus bij de mens, waarbij herinfectie mogelijk is. Dit komt omdat de antilichamen die ertegen gevormd worden niet voldoende en kortwerkend zijn. (7) RSV is verantwoordelijk voor 45 procent van de hospitalisaties bij zuigelingen die jonger zijn dan zes maanden, waarbij het kan leiden tot bronchiolitis en pneumonie. (6, 8) De incidentie van RSV in de NICU bedraagt één procent. Een groot deel van de baby's die opgenomen zijn in de NICU hebben hogere vatbaarheid voor RSV als gevolg van hun immatuur aangeboren en adaptief immuunsysteem. (9) Andere risicofactoren zijn prematuriteit, comorbiditeit, laag geboortegewicht, gebrek aan borstvoeding, ... (10) Naast het veroorzaken van een acute ziekte, kan RSV ook problemen geven op lange termijn. Er wordt namelijk een associatie gezien tussen een acute lage luchtweginfectie veroorzaakt door RSV en het ontwikkelen van astma en recurrenente wheezing op latere leeftijd. (11) RSV komt voornamelijk voor tussen oktober-april met een piek in januari/februari. (10)

Influenza is een virus dat een acute respiratoire aandoening kan veroorzaken. Besmette patiënten kunnen volledig asymptomatisch blijven of kunnen een ernstig verloop vertonen met eventueel de dood tot gevolg. (12) De belangrijkste types bij de mens zijn influenza A en B. Deze bestaan uit acht RNA-segmenten. Ze coderen voor onder andere hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA). Onze menselijke antilichamen zijn daartegen gericht, aangezien HA en NA beiden voorkomen aan de oppervlakte van het virus. Influenza veroorzaakt een jaarlijkse epidemie, maar sporadische en onvoorspelbare pandemieën zijn ook mogelijk. De verwekkers van de jaarlijkse epidemieën zijn influenza A en B. (5) Dit is mogelijk omdat het virus zich voortdurend aanpast, waardoor de verworven immuniteit als gevolg van een besmetting of vaccinatie, niet meer relevant is. Deze adaptatie wordt gekenmerkt door twee elementen: antigene drift en antigene shift. (12) Antigene drift ontstaat door mutaties die worden ingebouwd in HA en NA, terwijl antigene shift betrekking heeft op de herschikking van het antigen HA, waarbij HA-moleculen van dierlijke oorsprong worden geïntegreerd in humane virussen. (5)

De wereldwijde incidentie van influenza bedraagt jaarlijks 3-5 miljoen met 500.000 doden. De fulminante vormen manifesteren zich voornamelijk bij oudere mensen en bij extreem jonge kinderen. Influenza komt net als RSV hoofdzakelijk voor tijdens de wintermaanden. Gedurende deze periode zijn er namelijk gunstigere omstandigheden voor virale transmissie, waaronder lagere luchtvochtigheid en temperaturen. (5)

De multiplex-test wordt initieel aangevraagd om SARS-CoV-2 op te sporen. Bij de toevallige vondst van influenza of RSV bij deze test kan de discussie ontstaan over de noodzaak om de moeder hiervan op de hoogte te stellen. Hierbij komen een aantal ethische kwesties naar boven, zoals het respecteren van de autonomie van de patiënt en het “recht van niet weten”. (13) Ook de klinische biologen en de behandelende neonatologen worden geconfronteerd met een ethisch dilemma. Er kan ten eerste de vraag gesteld worden of de klinisch bioloog de vondst van influenza/RSV moet communiceren aan de aanvragende arts die oorspronkelijk enkel de screening naar SARS-CoV-2 vroeg. Ten tweede staat ter discussie of de neonatoloog die op de hoogte wordt gesteld van de toevallige vondst, dit moet meedelen aan de moeder. De keuze om de asymptomatische moeder al dan niet op de hoogte te stellen van de toevallige vondst is ook afhankelijk van het risico op transmissie naar het kind toe. Deze studie gaat na hoe influenza en RSV verspreid worden op basis van literatuur. Daarnaast is het belangrijk om te achterhalen wat de impact is van influenza en RSV op een zuigeling die gehospitaliseerd is in de NICU. Tevens wordt geëvalueerd of de preventiemaatregelen die in het algemeen gelden in de NICU voldoende zijn om de transmissie van influenza/RSV te voorkomen. Daarbij wordt er rekening gehouden worden met de gewijzigde preventiemaatregelen tijdens de SARS-Cov-2 pandemie.

### 3 Methode

#### 3.1 Experimenteel onderzoek

Tijdens de SARS-Cov-2 pandemie waren er reagenstekorten, waardoor er gebruik werd gemaakt van een SARS-CoV-2/influenza/RSV GeneXpert test bij de screening naar SARS-Cov-2. Deze test werd geproduceerd door Cepheid, dat gevestigd is in California, Verenigde Staten. De test maakt gebruik van een GeneXpert Xpress systeem, een automatisch platform dat moleculaire diagnostische testen uitvoert. Na het afnemen van het nasofaryngeaal staal, wordt er via een transferpipet 300 µl in een cartridge overgebracht. Vervolgens wordt de cartridge in het systeem geplaatst. De GeneXpert test voert eerst de voorbereiding van het staal uit. Dit houdt in dat de cartridge de virale partikels openbreekt waarbij het viraal RNA vrijkomt. Vervolgens gebeurt een proces door middel van reverse transcriptase waarbij het viraal RNA wordt omgevormd naar het complementair DNA. Dat DNA wordt daarna geamplificeerd gebruik makend van polymerase chain reaction (PCR). Tot slot gebeurt de detectie van het geamplificeerde DNA op basis van fluorescerende probes specifiek voor elk virus. Wanneer het virus aanwezig is, zal de probe binden aan het bijhorende DNA en wordt er een fluorescerend signaal geproduceerd. Dit signaal wordt automatisch geanalyseerd door het GeneXpert systeem.

Deze studie kijkt retrospectief hoeveel van deze testen een toevallige vondst van influenza of RSV rapporteerden. De data zijn afkomstig van het UZ Gent. Over de periode 2020-2021 zijn er respectievelijk 1820 en 17.718 nasofaryngeale stalen getest met de GeneXpert test.

In de database met de resultaten van de GeneXpert van 2020 en 2021 is op basis van een query gezocht naar de positieve stalen voor influenza of RSV. Vervolgens is er geanalyseerd hoeveel van deze positieve stalen afkomstig waren van patiënten opgenomen op de materniteit en of hun baby's waren opgenomen op de neonatologie (N\*) of NICU. De cijfers voor Vlaanderen zijn bekomen uit het jaarlijks verslag 'Perinatale gezondheid in Vlaanderen' van 2021, gepubliceerd door het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie.

### 3.2 Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek is gebaseerd op 2 databanken: Pubmed en Embase. Er wordt initieel geen tijdsafbakening gehanteerd, zodanig dat geen belangrijke artikels gemist worden. Aangezien dit onderzoek over meerdere aspecten gaat, zijn er meerdere zoekopdrachten gehanteerd. De zoekopdrachten van Pubmed zijn opgenomen in tabel 1 en deze van Embase in tabel 2. Er zijn ook andere artikels geïncludeerd op basis van de sneeuwbalmethode.

Tabel 1: Zoekopdrachten Pubmed

<b>Zoekopdrachten Pubmed</b>
("Influenza, Human/prevention and control"[Mesh]) AND "Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh]
"COVID-19 Testing"[MeSH Terms] AND "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] AND "influenza, human"[MeSH Terms]
("Incidental Findings"[Mesh]) AND "Ethics"[Mesh]
("Cross Infection/epidemiology"[Mesh]) AND "Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] AND influenza
("Cross Infection/epidemiology"[Mesh]) AND "Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] AND rsv
"Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] AND influenza
"Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] AND rsv
(disease transmission, infectious[MeSH Terms]) AND (rsv)
("COVID-19"[Mesh]) AND "Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] AND preventive measures
((("Pregnant Women"[Mesh]) AND "Vaccination"[Mesh]) AND "Influenza, Human"[Mesh])
((("influenza, human"[MeSH Major Topic] AND "disease transmission, infectious"[MeSH Major Topic] ) NOT (treatment)) NOT ("treatment"[All Fields]):

((("intensive care units, neonatal"[MeSH Major Topic] AND "cross infection"[MeSH Terms] AND "prevention and control"[MeSH Subheading]) NOT "disease outbreaks"[MeSH Terms]) NOT ("treatment"[All Fields]))

Tabel 2: Zoekopdrachten Embase

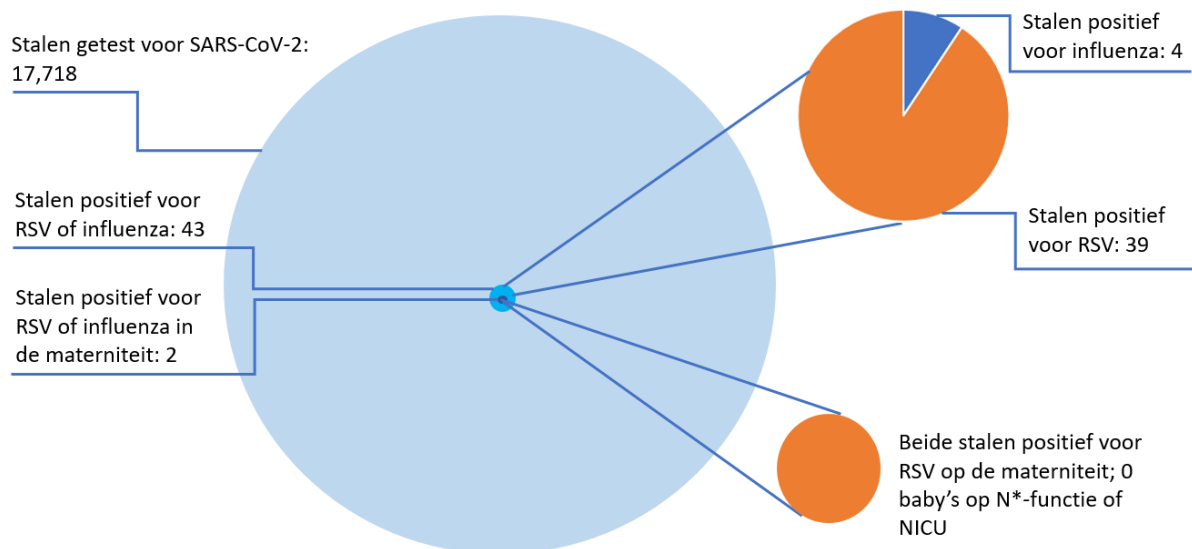
Zoekopdrachten Embase
Influenza/exp AND 'neonatal intensive care unit'/exp
'coronavirus disease 2019'/exp AND 'multiplex polymerase chain reaction'/exp AND 'influenza'/exp AND 'human respiratory syncytial virus'
'prenatal diagnosis'/exp AND 'medical ethics'/exp AND 'preimplantation genetic screening'/exp
'hospital infection'/exp AND 'neonatal intensive care unit'/exp AND 'influenza'/exp
'hospital infection'/exp AND 'neonatal intensive care unit'/exp AND 'human respiratory syncytial virus'/exp
'neonatal intensive care unit'/exp AND 'human respiratory syncytial virus'/exp
'influenza'/exp AND 'symptomatology'/exp AND 'middle aged'/exp
'symptomatology'/exp AND 'middle aged'/exp AND 'human respiratory syncytial virus'/exp
'human respiratory syncytial virus'/exp AND 'asymptomatic transmission'/exp
'asymptomatic transmission'/exp AND 'influenza'/exp
'prevention and control'/exp AND 'cross infection'/exp AND 'neonatal intensive care unit'/exp

In totaal leverden de zoekopdrachten 1191 artikels op. In de Prisma Flowchart (Figuur 1: zie bijlagen) worden de redenen van exclusie weergegeven. Uiteindelijk bleven er 98 artikels over.

## 4 Resultaten

### 4.1 Experimenteel onderzoek

Uit de data van het UZ Gent waren er in het jaar 2020 geen positieve resultaten voor influenza of RSV bij het gebruik van de SARS-Cov-2/influenza/RSV GeneXpert test. In december 2021 zijn er vier positieve influenza A stalen gedetecteerd. Geen enkele van die positieve cases was opgenomen op de dienst materniteit. In de periode tussen maart-april en november-december 2021 werden er 39 positieve RSV-stalen gedetecteerd bij het gebruik van de multiplex-test. Van die 39 positieve RSV-stalen werden er twee gerapporteerd bij vrouwen opgenomen op de dienst materniteit. Bij beide vrouwen waren de baby's niet opgenomen op N\* of NICU. Beide resultaten werden in december 2021 gedetecteerd. Deze resultaten zijn zichtbaar in figuur 2.



Figuur 2: Resultaten van de SARS-CoV-2/influenza/RSV GeneXpert test tussen 2020 en 2021

In 2021 zijn er in totaal in het UZ Gent 43 toevallige vondsten van influenza of RSV op 17.718 geteste stalen gedetecteerd bij het gebruik van de SARS-Cov-2/influenza/RSV GeneXpert test. Slechts 2 van die 43 vondsten waren bij vrouwen opgenomen op de materniteit. De multiplex-test is in 2021 gebruikt gedurende twee afzonderlijke periodes, namelijk van 01/01 tot 19/04 en 11/11 tot 31/12. De totale duur van het gebruik van de test is afgerond naar vijf maanden. In het UZ Gent waren er 1018 bevallingen van levendgeborenen in 2021. Op basis van de grafiek van 'Opgroeien' (figuur 3: zie bijlagen) is geconcludeerd dat het aantal bevallingen gelijkmatig verdeeld is over elke maand. Als gevolg hiervan wordt geschat dat gedurende de periode van vijf maanden 424 vrouwen bevallen zijn van levendgeborenen. (14) Dit betekent dat bij 0,47% (2/424) van die vrouwen een toevallige vondst wordt vastgesteld.

In 2021 waren er volgens het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie 62.035 levend geboren éénling bevallingen in Vlaanderen. (15) Indien bij al die vrouwen postnataal een multiplex PCR gedaan zou worden, zouden 292 vrouwen positief testen op de toevallige vondst van influenza of RSV. In totaal zijn 13,8 % van de levend geboren kinderen opgenomen geweest op een N\*-functie of NICU. (15) Het aantal kinderen van de moeders met vaststelling van een toevallige vondst, dat op de N\* of NICU terecht komt, is 40. Van alle levend geboren baby's in Vlaanderen is er dus bij 0,064 % een potentieel risico aangezien er bij de moeder opgenomen op materniteit incidenteel RSV is vastgesteld.

#### 4.2 Literatuuronderzoek

In Japan is er een studie gebeurd die retrospectief de incidentie van andere respiratoire virussen tijdens de SARS-CoV-2 pandemie onderzocht heeft, gebruik makend van Multiplex PCR. Tussen juni 2020 en september 2021 zijn daarbij 328 mensen getest met respiratoire symptomen. Bij geen enkele van deze patiënten is influenza of RSV gevonden, terwijl er wel detectie was van andere respiratoire pathogenen zoals rhino/enterovirus, andere coronavirussen en parainfluenza virus 3. (16)

##### 4.2.1 Nosocomiale infecties

Volgens het 'Center for Disease Control and Prevention' (CDC) wordt een neonatale nosocomiale infectie gedefinieerd als een infectie die neonaten verwerven gedurende de geboorte of hospitalisatie, exclusief diegene die prenataal worden opgelopen. (17) Echter staat hiertegenover de definitie van het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie die stelt dat er pas gesproken kan worden van een nosocomiale infectie vanaf 72 uur na de geboorte. Infecties die binnen de eerste 72 uur optreden, worden als perinataal beschouwd. (15) Mosalli et al. vernauwen deze definitie naar een infectie die 5 of meer dagen na de opname in het ziekenhuis ontstaat. Aan de hand van een test of een cultuur moet deze bevestigd worden. De oorzaak van een nosocomiale infectie in de NICU is strikt genomen het verblijf van de neonaat in het ziekenhuis. Daartegenover staat een 'community-acquired' infectie, welke wordt verworven vanuit de gemeenschap. (18) Naast bovenstaande definities kan de neonaat de infectie oplopen op twee manieren. De infectie kan enerzijds verworven worden via verticale transmissie. Dit houdt in dat de moeder de neonaat besmet juist voor of gedurende de bevalling. Anderzijds is het mogelijk om de infectie op te lopen via horizontale transmissie, waarbij de neonaat besmet wordt na de geboorte. (19)

De incidentie van nosocomiale infecties in de NICU is ongeveer 30%. (17) De meest voorkomende oorzaak zijn gram-negatieve bacteriën. Echter moeten de virussen niet onderschat worden. (20) Binnen de virussen heeft RSV het grootste aandeel binnen de NICU. (21) Daarnaast komt enterovirus ook frequent voor. (22) In 2021 waren in België volgens het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie 191 neonaten opgenomen op de N\*-functie of



NICU die een nosocomiale infectie ( $\geq 72u$ ) deden. Dit is 2,16% van het totaal aantal neonaten opgenomen gedurende dat jaar. (15)

#### 4.2.2 RSV

##### 4.2.2.1 Symptomen

Op het moment dat een neonaat besmet wordt met RSV, gebeurt de virale replicatie in de nasofarynx en kan vandaaruit het virus afdalen richting de longen, waarna het een lagere luchtweginfectie kan veroorzaken. De incubatieperiode hierbij duurt 4-5 dagen. (23) De symptomen die verwacht worden bij een RSV-infectie zijn secretie van mucus, hoesten, koorts, neusloop, verstopte neus, acute otitis media en een piepende ademhaling. (18, 24, 25) Deze klassieke symptomen manifesteren zich vaker bij een RSV-infectie op het moment dat deze 'community-acquired' is. Het is mogelijk dat een nosocomiale RSV-infectie ook met deze symptomen gepaard gaat. (26) Echter zal de neonaat zich frequenter presenteren met atypische tekenen. Deze zijn apneu, bradycardie, voedingsproblemen, verandering in gedrag/kleur,... (24) Standaard wordt er bij deze tekenen getest op de aanwezigheid van een bacteriële sepsis, een aandoening die gepaard gaat met hemodynamische veranderingen en een significante kliniek en die een belangrijke morbiditeit en mortaliteit kan veroorzaken. (27) Kidszun et al. hebben bij 60 neonaten met een vermoedelijke diagnose van bacteriële sepsis de onderliggende oorzaak achterhaald. Hierbij was dat bij één neonaat een RSV-infectie. (28) Het is van essentieel belang om het virus zo snel mogelijk te detecteren, niet alleen om transmissie van het virus te voorkomen, maar ook om onnodig gebruik van antibiotica te vermijden. (9, 29) De atypische symptomen die gepaard gaan met een RSV-infectie bij een neonaat zijn ook een valkuil om de diagnose volledig te missen. Een RSV-infectie zelf kan een predisponerende factor zijn voor het ontstaan van een bacteriële sepsis. Kidszun et al. rapporteerden bij 6,8% van de neonaten die een beeld hadden van bacteriële sepsis waarvoor antibiotica gestart werd, een onderliggende respiratoire infectie. Daarvan testten 33% positief op RSV. De oorzaak van sepsis hoeft dus niet altijd bacterieel te zijn. (30) Naast de bovenstaande symptomen is het ook mogelijk dat een ernstiger ziektebeeld zich ontwikkelt bij een RSV-infectie, zoals een pneumonie. (10) Een symptoom dat typisch meer voorkomt bij RSV in vergelijking met de andere respiratoire virussen, is apneu. (24)

Een RSV-infectie gaat vaak gepaard met bronchiolitis. Dit houdt een inflammatie in van de kleine luchtwegen, wat kan leiden tot vernauwing van deze luchtwegen waardoor wheezing ontstaat. (7, 10) Bijkomende symptomen zijn neusloop, hoest en tachypneu. Bronchiolitis manifesteert zich doorgaans bij kinderen jonger dan 2 jaar. (31) Het verband tussen RSV en bronchiolitis wordt geïllustreerd in het onderzoek van Bozzola et al. Van alle kinderen met leeftijd tussen 1 maand en 1 jaar opgenomen in het ziekenhuis met bronchiolitis, werd er bij 58% de diagnose van RSV gesteld. (32)

De gouden standaard om de diagnose van RSV te bevestigen is via een reverse transcriptie polymerase kettingreactie (RT-PCR). (9) RSV is ook zichtbaar op beeldvorming. Op een RX thorax is atelectase en hyperinflatie zichtbaar. Echter wordt dit niet routinematig verricht om de diagnose te stellen. (7)

Bij volwassenen veroorzaakt RSV vooral symptomen van een lagere luchtweginfectie zijnde hoesten, ronchi, dyspneu, wheezing etc. Bij individuen ouder dan 60 jaar is het mogelijk dat er problemen optreden met dagelijkse activiteiten en slaap. (25)

#### 4.2.2.2 Gevolgen op lange termijn

Er heerst een belangrijke associatie tussen het krijgen van een infectie van de lagere luchtwegen veroorzaakt door RSV en symptomen van wheezing en astma op adolescentenleeftijd. (33) Dit risico is drie keer groter op het moment dat de RSV-infectie zich voordoet voor de leeftijd van 3 jaar. (25) Bacharier et al. rapporteerden dat er bij 48% van de kinderen met een voorgeschiedenis van een ziekenhuisopname in het kader van een lagere luchtweginfectie geïnduceerd door RSV, een diagnose kon gesteld worden van astma. De kinderen werden tot 7 jaar opgevolgd. (34) Dit wordt ondersteund door de studie van Backman et al., waarbij 40 kinderen op jonge leeftijd werden opgenomen voor wheezing. Hierbij werd er bij 14 kinderen RSV gevonden. Op volwassen leeftijd werd er bij 6/14 kinderen astma gerapporteerd. In vergelijking met de controlegroepen is er een groter risico op astma op latere leeftijd wanneer er een episode van viraal geïnduceerde wheezing in de voorgeschiedenis aanwezig is. (35) Ook Sigurs et al. volgden zuigelingen jonger dan 6 maand met een RSV-infectie op tot aan volwassen leeftijd. Hierbij had nog steeds 39% last van astma of wheezing. (36) De pathogenese van deze associatie is niet volledig opgehelderd. Het is niet bekend of er een causaal verband is tussen de RSV-infectie en wheezing/astma. (33, 36) Om deze hypothese te ondersteunen vonden Baraldi et al. dat een ernstigere infectie met RSV gepaard gaat met een groter risico op het krijgen van astma op latere leeftijd. Dit kan verklaard worden door de aanwezigheid van een hogere graad van inflammatie bij een ernstigere infectie. Dit kan leiden tot een hyperreactiviteit van de luchtwegen, wat astma veroorzaakt. (7, 33) Daarnaast hebben muismodellen aangetoond dat RSV een inflammatie kan veroorzaken die zeer lang persisteert. Deze inflammatie kan zorgen voor schade aan het epitheel van de luchtwegen. (37) Het is ook mogelijk dat de RSV infectie en de daarbij horende bronchiolitis een allergische sensitisatie induceren. (7) Een alternatieve hypothese suggereert dat er reeds een genetische predispositie aanwezig was, waardoor de zuigeling vatbaar was voor een RSV-infectie. De latere ontwikkeling van astma/wheezing is dan te wijten aan de kwaliteit van de luchtwegen/longen die al aanwezig was vóór het krijgen van de RSV-infectie. (33, 36, 37) Baraldi et al. vonden ook een associatie tussen RSV op jonge leeftijd en het ontwikkelen van COPD op volwassen leeftijd. (33)

#### 4.2.2.3 Risicofactoren

Simon et al. rapporteerden dat een nosocomiale RSV-infectie vaker gepaard gaat met risicofactoren die kunnen leiden tot een ernstiger verloop van de ziekte in vergelijking met een RSV-infectie opgelopen in de gemeenschap. Deze risicofactoren zijn onder andere prematuriteit, chronische longaandoeningen en congenitale hartaandoeningen. (26)

Prematuriteit is een belangrijke risicofactor in het krijgen van RSV. Op het moment dat prematuren een RSV-infectie oplopen, vertoont zich een verlengde hospitalisatieduur en een hogere nood aan mechanische ventilatie en zuurstof. (18, 38) Het verloop van de infectie gaat tevens gepaard met verhoogde incidentie van complicaties, zoals bacteriële surinfecties en apneu. (38) Het ernstiger verloop van de infectie bij prematuren kan verklaard worden doordat ze kleinere longvolumes en smallere luchtwegen hebben. (39) Tevens is de productie van surfactant onvoldoende bij prematuren. Het blijft een vraag of dit een rol kan spelen in de hogere vatbaarheid voor infecties. Onderzoek bij volwassenen heeft wel aangetoond dat een inadequate werking van surfactant gepaard gaat met een hoger risico op infecties. (37) Bij prematuren is tevens het immuunsysteem onderontwikkeld. Ze hebben namelijk minder antilichamen meegekregen vanuit de moeder, want dit transport doorheen de placenta vindt vooral plaats in het derde trimester. (37, 40) Bovendien zijn er minder receptoren beschikbaar voor de herkenning van pathogenen, wat resulteert in een verminderde productie van cytokines door macrofagen. Bijkomend is de T-cel stimulatie, die van significant belang is bij een RSV-infectie, onvoldoende aanwezig. Dit leidt tot een inadequate immunoreactie op het virus, gekenmerkt door productie van voornamelijk pro-inflammatoire cytokines. Dit veroorzaakt op zijn beurt necrose ter hoogte van de epitheelcellen in de luchtwegen, resulterend in een vernauwing ervan. (38) Zuigelingen met een aangeboren probleem in hun immuunsysteem, specifiek in de T-lymfocyten, hebben dus een bijkomende risicofactor voor RSV-infectie. (41) Prematuriteit beïnvloedt zowel de ernst van de RSV-infectie als het risico op de ontwikkeling ervan. (7) Een tweede gevolg van het immatuur immuunsysteem is de verlengde duur van virale verspreiding. Het virus kan tot vier weken na het opklaren van de symptomen nog gevonden worden bij prematuren met een RSV-infectie. Dit betekent dat ze gedurende deze periode besmettelijk zijn. (23, 29, 42, 43) De virus-uitscheiding is bij een normale immunoreactie gemiddeld 13,5 dagen bij het optreden van symptomen, terwijl deze 7,8 dagen is wanneer er geen symptomen voorkomen. (44)

Andere risicofactoren die geassocieerd worden met het krijgen van een RSV-infectie zijn het mannelijk geslacht, laag geboortegewicht, neuromusculaire aandoeningen, bronchopulmonaire dysplasie en trisomie 21. (7, 39, 40) RSV-infecties komen significant vaker voor bij jongens dan meisjes. (22) Mosalli et al. deden onderzoek naar nosocomiale RSV-infecties en merkten op dat twee keer meer jongens de infectie hadden in vergelijking met

meisjes. (18) Het geboortegewicht van de zuigelingen speelt ook een significante rol in het al dan niet krijgen van een nosocomiale RSV-infectie. Een neonat met een geboortegewicht lager dan 1500 gram heeft drie keer meer risico op het krijgen van een nosocomiale infectie. (45) In een onderzoek door Ozkan et al. echter naar risicofactoren bij neonaten, waarbij RSV-positieve en –negatieve gevallen werden vergeleken, werd geen significant verschil in geboortegewicht waargenomen. Wel waren de zuigelingen die RSV-positief waren opvallend jonger dan drie maanden. (39) Dit werd ook aangetoond door Prasad et al., die de relatie tussen de leeftijd en bepaalde respiratoire virussen hebben onderzocht. Zij concludeerden dat zuigelingen die jonger zijn dan 5 maanden en gehospitaliseerd, een groter risico hebben op een ernstig verloop van de RSV-infectie. (46) Een neuromusculaire aandoening als risicofactor kan verklaard worden door een verzwakking van de ademhalingspijnen waardoor bijvoorbeeld klaring van mucus moeilijker verloopt. (41) Bronchopulmonaire dysplasie (BPD) is een aandoening die voorkomt bij prematuren, gedefinieerd als de behoefte aan zuurstof op 28 dagen na de bevalling (indien geboren vanaf 32 weken amenorroeduur) of een postmenstruele leeftijd van 36 weken (indien geboren voor 32 weken amenorroeduur). (37, 47)

Neonaten met een laag geboortegewicht die een virale respiratoire infectie doormaken en symptomatisch zijn, hebben 11,5 keer meer risico op het ontwikkelen van wheezing in vergelijking met asymptomatische geïnfecteerde neonaten. (42) Er kan dus gesteld worden dat het hebben van symptomen een bijkomende risicofactor is om wheezing op lange termijn te ontwikkelen. Een hypothese hierbij is dat in afwezigheid van symptomen de inflammatie minder uitgebreid is, resulterend in een verminderde mate van schade aan de longen/luchtwegen. Anderzijds is het ook mogelijk dat een asymptomatische neonat een lagere virale load heeft. Utokaparch et al. zijn namelijk de virale load nagegaan bij nasopharyngeale stalen van kinderen jonger dan 24 maanden bij opname in het ziekenhuis. Daaruit blijkt dat er gemiddeld een lagere virale load voorkomt bij een bovenste luchtweginfectie, die over het algemeen minder ernstig verloopt in vergelijking met een lagere luchtweginfectie zoals bronchiolitis en pneumonie. (48) Tot slot is het eveneens mogelijk dat het al dan niet optreden van symptomen bij een RSV-infectie afhankelijk is van een genetische predispositie. (42)

#### 4.2.2.4 Transmissie

De transmissie van RSV kan op verschillende manieren gebeuren, namelijk via direct of indirect contact en via grote druppels of aerosol. Overdracht via direct of indirect contact is mogelijk door contact met een gecontamineerd oppervlak of besmette kledij. (49) Het virus kan namelijk tot 40 minuten op kleren overleven. (50) Tijdens ademen, niezen en hoesten worden druppels gegenereerd. Echter ontstaat daarbij tevens aerosol, wat mogelijk ook het

virus kan bevatten. Er bestaat een belangrijk verschil in de besmettelijkheid tussen grote (>5µm) en kleine (<5µm) partikels (=aerosol). De kleinere partikels kunnen namelijk langer in de lucht blijven hangen, waardoor ze een grotere afstand kunnen afleggen. Overigens kunnen ze door hun grootte dieper in de luchtwegen terecht komen tot in de kleinere luchtwegen en zo een lagere luchtweginfectie veroorzaken. Aerosol, die een specifieke concentratie van het virus kan bevatten en tijdens het ademen wordt vrijgesteld, wordt frequent miskend als een potentiële besmettingsroute. Door Galton et al. werden aangetoond dat er een vergelijkbare concentratie virus wordt vrijgesteld bij 10 keer ademen als bij 10 keer hoesten. (49) Daarnaast deden Kulkarni et al. onderzoek naar de concentratie RSV die zich in de lucht bevindt in de buurt van besmette neonaten. Op een afstand van vijf meter van een positieve RSV-patiënt blijkt nog steeds virus aanwezig te zijn in de gecollecteerde aerosol. Echter wordt er op tien meter afstand geen RSV meer aangetroffen. Hoe verder weg van de patiënt, hoe minder virus er dus gevonden wordt. De mate waarin dit een rol kan spelen in de transmissie van RSV, is afhankelijk van de concentratie RSV dat nodig is om een neonaat te besmetten. Door het verminderd immuunsysteem van de neonaat opgenomen in de NICU wordt ervan uit gegaan dat dit een lage concentratie is. (51)

Homaira et al. hebben van mei tot juni 2014 wekelijks stalen genomen van de neus, kleren en handen van het personeel en bezoekers van de NICU. Daarnaast werden er ook nasofaryngeale stalen afgenomen bij neonaten die opgenomen waren. Bovendien werden er gedurende de studie éénmalig stalen afgenomen van oppervlakken waarmee personeel/bezoekers veel in contact kwamen bijvoorbeeld een toetsenbord. Bij het personeel vertoonde 1 van de 173 afgenomen nasofaryngeale stalen een positief resultaat. Bij de bezoekers bleek 1 van de 109 stalen afgenomen in de neus en 4/109 stalen afgenomen van de kleren positief. Er was bij de neonaten 1 staal positief van de 55 die getest waren. Van de 25 stalen die afgenomen werden van de oppervlakken, bleken er 3 RSV RNA te bevatten. Op basis van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat er buiten de RSV uitbraken weinig RSV aanwezig is op de NICU. (50)

#### 4.2.3 Influenza

##### 4.2.3.1 Symptomen

Influenza is minder ernstig bij pasgeborenen dan RSV. (40) Algemeen kan gesteld worden dat het verloop van influenza A ernstiger is bij mensen ouder dan 60 jaar en bij kinderen jonger dan 5 jaar. (52) Echter zijn veel zuigelingen die het krijgen asymptomatisch. Een mogelijke verklaring hiervoor is de antilichamen die placentair zijn doorgegeven. Deze kunnen bescherming bieden tussen de leeftijd van 3 en 6 maanden. Symptomen die kunnen optreden bij een geïnfecteerde baby jonger dan 1 jaar zijn hoge koorts en tekenen van een hogere luchtweginfectie. In dit geval zorgt dit net zoals bij RSV voor een moeilijke differentiatie met

bacteriële sepsis. (40) De meest voorkomende symptomen bij influenza A op oudere leeftijd zijn loopneus, koorts en hoest. (52) Er zijn talrijke studies waarbij een besmetting met influenza geïnduceerd wordt op een experimentele basis om daaruit bijvoorbeeld de symptomen te achterhalen. Hieruit blijkt dat 66,9% symptomen had waarbij de meest frequente neusloop, keelpijn, niezen en oorpijn waren. Van de mensen experimenteel besmet met influenza, bleef 1/3 asymptomatisch. Koorts kwam voor in 34,9% van de gevallen. (53) Een vergelijkend overzicht van de symptomen van RSV en influenza is beschikbaar in tabel 3 (zie bijlagen).

#### 4.2.3.2 Transmissie

De verspreiding van RSV en influenza verloopt voor het grootste deel gelijk, aangezien beide virussen zich op drie manieren kunnen verspreiden, zoals weergegeven in tabel 4. (12) Een individu kan op twee manieren besmet worden: door inhalatie van druppels of aerosol en door direct/indirect contact met een oppervlak waarop het virus zich bevindt. (54)

Aerosol ontstaat wanneer geïnfecteerd personen hoesten, niezen, spreken en ademen. (55) De replicatie van het virus vindt plaats in de epitheliale cellen van de respiratoire tractus. De ingangspoort van het virus is hierdoor dezelfde als de uitgangspoort, namelijk de neus en de mond. (54) De mate van besmettelijkheid is afhankelijk van de concentratie virale lading en de grootte van de partikels. Zoals eerder vermeld moet er vooral gelet worden op de kleine partikels. (55) Er bestaat namelijk een associatie tussen het ernstiger verloop van influenza en de kleine partikels. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de kleine partikels dieper in de luchtwegen terecht kunnen komen en zo een uitgebreidere infectie kunnen veroorzaken. (55) Milton et al. onderzochten hoeveel viraal RNA er voorkomt bij de kleine (<5µm) en de grote (≥5µm) partikels, waarbij meer viraal RNA werd aangetroffen in de kleine partikels. Dit vormt een rechtstreeks bewijs dat aerosol een belangrijke rol kan spelen in de verspreiding van influenza. (56)

Druppels die een rol kunnen spelen in de verspreiding van het virus worden geproduceerd op het moment dat besmette personen hoesten, niezen of spreken. Deze kunnen, net zoals aerosol, in de lucht blijven hangen, zij het over een kortere tijdsduur en afstand, namelijk 2-3 uur en een afstand van 1,83 meter. (12, 57)

Besmetting via contact kan door aanraking van een oppervlak, maar is eveneens mogelijk door fysiek contact met een geïnfecteerd individu. De overleving van het virus op een oppervlak is moeilijk in te schatten. Het is sterk afhankelijk van een aantal eigenschappen zoals de concentratie van het virus, de temperatuur, de vochtigheid en het type oppervlak. (54) Er bestaat geen uniforme consensus over de duur van overleving op oppervlakken. Paules C et al. vermelden een periode van 48 uur, terwijl D'Amore et al. spreken van 24 uur. (12, 57)

Het al dan niet vertonen van respiratoire symptomen heeft geen invloed op de besmettelijkheid van een individu, tenzij het gaat over de transmissie van kind naar kind, wat in deze context niet het geval is. Dit betekent dat de afwezigheid van symptomen niet noodzakelijk betekent dat iemand minder besmettelijk is. (58) Cohen et al. deden een onderzoek naar de transmissieratio's binnen huishoudens in Zuid-Afrika. Van de individuen die werden blootgesteld aan influenza, werd 10% ziek. De besmette personen die twee of meer symptomen hadden, bleken op hun beurt 17% van de personen waarmee ze in contact waren geweest, te besmetten. Van de individuen die in aanraking waren gekomen met een asymptomatische patiënt, werd vastgesteld dat 6% eveneens influenza ontwikkelde. Asymptomatische patiënten zijn dus in staat om de ziekte over te dragen, weliswaar in minder mate dan bij symptomatische ziekte. (52) In het algemeen wordt vastgesteld dat de virale verspreiding groter is bij mensen die symptomatisch zijn. Tevens moet er rekening gehouden worden met de incubatietijd. (59) Gedurende deze periode kan er namelijk reeds virale verspreiding plaatsvinden. (9) Paules et al. rapporteerden dat dit één à twee dagen kan duren. Bij mensen die experimenteel besmet zijn met influenza, was de gemiddelde duur van deze periode 1,7 dagen. (53) De duur van virale verspreiding is over het algemeen een week met het hoogtepunt in de eerste twee dagen na het begin van de symptomen. Hierbij bestaat er een correlatie tussen de piek van besmettelijkheid en de piek van symptomen. (12) Deze observaties gelden voor influenza A. In het geval van influenza B daalt dat de virale verspreiding trager, zoals een plateau. Hierdoor is het klinische profiel bij influenza B minder bruikbaar om de mate van besmettelijkheid in te schatten, in tegenstelling tot influenza A. (60)

#### 4.2.4 Infectiepreventie maatregelen in de NICU

Zoals reeds vermeld kunnen RSV en influenza een belangrijke morbiditeit veroorzaken bij zuigelingen. Bovendien is er momenteel geen vaccin beschikbaar tegen RSV. Het is daarom belangrijk om de verspreiding van het virus te voorkomen door infectiepreventiemaatregelen toe te passen. (6)

Verschillende studies implementeerden verscheidene maatregelen en bekeken daarbij het effect op de compliantie van de maatregel, de kennis erom of het aantal respiratoire infecties die voorkomen. Een overzicht van deze studies is te raadplegen in tabel 4 (zie bijlagen).

De handhygiëne is een belangrijke maatregel in het kader van infectiecontrole. RSV wordt namelijk geïnactiveerd door alcohol en zeep die antibacterieel is. Volgens de 'World Health Organization' (WHO) zijn er vijf momenten waarop handhygiëne dient toegepast te worden: voor en na elk patiëntencontact, voor een aseptische taak, na aanraking met lichaamsvocht van een patiënt en na contact met de omgeving van de patiënt. (61) Om dit verder te promoten lanceerde de WHO in 2005 een nieuw programma "Clean Care is Safer Care" met als de doel de reductie van het aantal ziekenhuisinfecties door het belang van handhygiëne te

beklemtone. (62) Een studie van Chhapola et al. toonde aan dat het aanleren van een goede handhygiëne aan het verplegend personeel resulteerde in een significante afname van het aantal infecties in de NICU. Het aantal infecties daalde namelijk van 46 naar 21 per 100 neonatale opnames. (63) Dezelfde trend werd waargenomen in een Indisch ziekenhuis, waar de WHO-regels met betrekking tot handhygiëne werden vertaald. Dit resulteerde in een stijging van de compliantie van de regels van 26,6% naar 65,3%. Bij dergelijke studies moet er altijd rekening gehouden worden met het Hawthorne effect. (64) Risso et al. onderzochten de naleving van maatregelen rond handhygiëne door het verzorgend personeel. Hierbij werden er 1040 contacten met patiënten geanalyseerd, waarbij er bij 16% afwijkingen werden geconstateerd in de naleving van de handhygiënemaatregelen. De meeste van deze fouten zijn te wijten aan het aanraken van bril, haar of neus tijdens een patiëntencontact. Dit kan leiden tot het overdragen van pathogenen. (62) Leclair et al. bekeken het verschil in compliantie na implementatie van een excessieve monitoring van de naleving van het dragen van wegwerpschorten en handschoenen bij een vermoedelijke of bevestigde RSV patiënt. Vooral de compliantie van het dragen van de handschoenen was aanzienlijk laag voor de interventie. Er werd waargenomen dat de compliantie steeg na implementatie van de monitoring van 38,5% naar 81%, wat kan worden verklaard door het Hawthorne effect. Wanneer het verplegend personeel namelijk weet dat de naleving van maatregelen wordt geëvalueerd, gaan ze zich automatisch inspannen om de richtlijnen nauwgezet te volgen. Het risico op het krijgen van RSV voor de implementatie van de interventie was 2,9 keer groter. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het gebruik van handschoenen resulteert in verminderd contact van het verplegend personeel met hun haar, bril en gezicht. (65) Een valkuil hierbij is dat het dragen van handschoenen kan zorgen voor een vals gevoel van veiligheid, waarbij de maatregelen rond handwassen minder efficiënt nageleefd worden. (66) Zoals hierboven vermeld is een mogelijke transmissieroute besmette oppervlakken. Om dit te voorkomen is het van belang om besmette oppervlakken regelmatig te ontsmetten. (67)

De studie van Tong et al. onderzocht het effect van het gebruik van medische mondmaskers op de prevalentie van virale respiratoire infecties bij neonaten. Medische mondmaskers worden namelijk gebruikt om grote respiratoire druppels tegen te houden. Zoals bovengemeld is dit een van de manieren waarop RSV en influenza verspreid kunnen worden. De implementatie van deze maatregel resulteerde in een daling van 38 naar 7 infecties op de N\*-functie en van 3 naar 2 infecties in de NICU. De daling van het aantal infecties in de NICU is minder drastisch. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de zuigelingen in de NICU in aparte incubators liggen, wat inherent resulteert in een verminderd risico op infecties. Tong et al. merken tevens op dat de standaard infectiepreventiemaatregelen bij een uitbraak, zoals cohorteren van de positieve patiënten en handhygiëne, onvoldoende rekening houden met het



asymptotisch verzorgend personeel en bezoekers. Het invoeren van het dragen van een medisch mondmasker zou deze tekortkoming van de infectiepreventiemaatregelen kunnen verbeteren. (68) Een studie van Milton et al. analyseerde de concentratie van virale partikels die aanwezig zijn in de uitgeademde lucht van patiënten besmet met influenza en de effectiviteit van mondmaskers hierbij. De resultaten werden ingedeeld op basis van de grootte van de partikels, namelijk grote virale partikels ( $\geq 5\mu\text{m}$ ) en kleine ( $< 5\mu\text{m}$ ). Zonder het dragen van een mondmasker werden bij 43% van de patiënten grote partikels gedetecteerd, terwijl dat slechts bij 11% was bij het dragen van het mondmasker. Bij de kleine partikels was dit respectievelijk bij 92% en 78% van de patiënten. Het verschil was zowel bij de grote als de kleine partikels significant. (56) In een gelijkaardige studie door Sung et al. werden medische mondmaskers geïmplementeerd in een cohorte van patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie ondergingen. Alle personen die in contact kwamen met de patiënten moesten een medisch mondmasker dragen. Patiënten zelf droegen een mondmasker op het moment dat ze hun kamer verlieten. Hierbij onderzochten ze het effect op virale respiratoire virussen zoals RSV, influenza en paravirus. Deze maatregel resulteerde in een daling van het aantal virale respiratoire infecties van 10,3% naar 4,4%, hoewel er geen significante afname werd gedetecteerd in het aantal patiënten positief voor RSV en influenza, omwille van de lage incidentie van beide infecties. (69)

De verspreiding van infecties via aerosol is een uitdaging om onder controle te krijgen via infectiepreventie. In de NICU worden bovendien verscheidene behandelingsmethodes gebruikt die aerosol genereren zoals CPAP. (70) Eén van de maatregelen gesteld door het 'Center for Disease Control and Prevention' is het dragen van een N95 mondmasker bij procedures die aerosol genereren. Daarnaast adviseert de vereniging het verplegend personeel om een chirurgisch mondmasker te dragen bij de zorg voor patiënten met influenza. (12)

#### 4.2.5 Werking in de NICU

In de NICU worden bezoekers aangeraden het gebruik van mobiele telefoons zoveel mogelijk te beperken. De moderne mobiele telefoons, met hun grote schermen, bieden namelijk een ruim oppervlak waarop micro-organismen zich kunnen nestelen. Daarnaast kunnen virussen tot 28 dagen op zo'n oppervlak overleven. Een meta-analyse van Olsen et al. toonde aan dat gemiddeld 68% van de mobiele telefoons micro-organismen bevatten. Zelfs wanneer het verzorgend personeel de maatregelen met betrekking tot handhygiëne strikt naleeft, kunnen hun handen opnieuw besmet worden op het moment dat zij hun mobiele telefoon aanraken. (71) Daarnaast is er een enquête afgenomen onder het gezondheidspersoneel om enerzijds vast te stellen wat hun kennis is over de hoge graad van contaminatie van de mobiele telefoon en anderzijds hoe hiernaar wordt gehandeld. Uit de enquête bleek dat 98,7% van het

personeel inziet dat hun mobiele telefoon een bron van infectie kan zijn, terwijl 57% toegaf nog nooit de mobiele telefoon te hebben gereinigd. Op een dienst intensieve zorgen zijn er duidelijk meer personeelsleden die hun mobiele telefoon wel reinigen. (72)

In de wintermaanden, wanneer het risico op RSV en/of influenza toeneemt, kan het beperken van bezoek tot alleen de ouders een effectieve aanvullende maatregel zijn in de NICU. Szatkowski et al. onderzochten het effect van deze maatregel op het aantal nosocomiale virale luchtweginfecties. Normaal zijn ouders 24 uur per dag toegelaten in de NICU, terwijl andere bezoekers tussen 14-20u welkom zijn. Belangrijk om te vermelden is dat de andere maatregelen rond infectiepreventie zoals handhygiëne ook van kracht waren gedurende deze periode. Er werd een afname van 39% waargenomen in het aantal nosocomiale virale luchtweginfecties. (73) Het beperken van bezoek tot enkel de ouders is moeilijk, aangezien de recente trend gericht is op family-centered care, waarbij ook broers en zussen toegang krijgen tot de NICU. Zij kunnen echter een belangrijke bron van infectie vormen. Dit komt enerzijds omdat deze kinderen vaak nog niet volledig gevaccineerd zijn en anderzijds omdat ze niet even strikt de regels omtrent handhygiëne kunnen naleven. (61) Een Japanse studie van Horikoshi et al. heeft in het kader van family-centered care de incidentie van RSV-infecties onderzocht in de NICU wanneer meer broers en zussen toegelaten werden. Na een adequate screening op infectie, mochten de kinderen op bezoek komen. Deze screening omvatte een vragenlijst over koorts, respiratoire symptomen, etc. Bovendien werd de handhygiëne strikt nageleefd voor het betreden van de NICU. Er werd geen significant verschil gezien in het aantal RSV-infecties, wat suggereert dat het toelaten van broers en zussen na de toegepaste maatregelen veilig kan zijn voor de neonat in de NICU. (74) Echter voerden Peluso et al. een gelijkaardig onderzoek uit waarbij het bezoek van broers en zussen (jonger dan 13 jaar) werd gelimiteerd. Het effect op het aantal RSV-infecties tijdens de RSV-seizoenen in de NICU werd geëvalueerd. Deze NICU had een opstelling met open kamers. Na de implementatie van deze beperking daalde het aantal RSV-infecties van 6,98% naar 1,74%, wat statistisch significant was. De afname kan deels worden toegeschreven aan een toename van kennis en de implementatie van infectiepreventiemaatregelen gedurende de onderzoeksperiode van 2001-2010. (75)

Om de implementatie van de infectiepreventiemaatregelen bij de bezoekers te verbeteren bedachten El-Kafrawy et al. een monitor waarop vijf belangrijke regels getoond werden. Deze omvatten voornamelijk de stappen van het grondig wassen van de handen waarbij tevens werd benadrukt dat de onderarmen tot aan de ellebogen vrij dienen te zijn van juwelen en mouwen. Na de introductie van deze interventie werd een stijging waargenomen in de kennis omtrent deze regels met 61%. (76)

Op het moment dat een zuigeling geïnfecteerd is, is de reactie hierop van cruciaal belang om een uitbraak te voorkomen. (9) Om transmissie van infecties tussen zuigelingen in de NICU te vermijden, is de ideale situatie dat elke neonat apart op een kamer ligt. Dit is organisatorisch echter niet altijd haalbaar. Het is daarom van groot belang dat wanneer een neonat een geconfirmeerde infectie heeft, deze zo snel mogelijk in isolatie wordt geplaatst. Bijkomend moeten de andere neonaten gescreend worden. (61) Karanfil et al. hebben een onderzoek gedaan naar de impact van de maatregel van vroege detectie en isolatie. Deze maatregel bestond uit twee fasen. In de eerste fase, die begon zodra er één bevestigde RSV-infectie in het ziekenhuis was, werd elke patiënt jonger dan twee jaar die werd opgenomen met bronchiolitis of pneumonie getest op RSV via een nasofaryngeaal staal. Zodra er vijf geconfirmeerde RSV-infecties waren, startte fase twee. In deze fase werd elke patiënt jonger dan twee jaar getest indien deze respiratoire symptomen vertoonde. In afwachting van de resultaten moest het verplegend personeel handschoenen dragen om verspreiding via druppels te voorkomen. Bij nauw contact met de patiënt moesten zowel handschoenen als een wegwerpschort gedragen worden. Twee jaar voor de implementatie van de maatregelen was gemiddeld 16,5% van de RSV-infecties nosocomiaal overgebracht, terwijl dit twee jaar na de implementatie was afgenomen tot 7,2%. (77)

De regels en werking van de NICU veranderden drastisch tijdens de SARS-CoV-2 pandemie. Extra infectiepreventiemaatregelen werden geïmplementeerd, waaronder beperkt bezoek en het continu dragen van mondmaskers. (67) De transmissie van SARS-CoV-2 gebeurt namelijk via druppels. Daarnaast is besmetting ook mogelijk via aerosol, dat geproduceerd wordt bij bepaalde procedures bijvoorbeeld intubatie. Het verplegend personeel dient zich hiertegen te beschermen door het dragen van een N95 mondmasker, handschoenen en een wegwerpschort. (78) Cavicchiolo et al. beschreven de genomen maatregelen in Italië om de transmissie van SARS-CoV-2 te voorkomen in de NICU. Het bezoek werd beperkt tot slechts één ouder gedurende één uur per dag, na screening op symptomen en temperatuur. Bij dit bezoek werden er extra hygiënemaatregelen opgelegd, waaronder het dragen van een mondmasker, handschoenen en wegwerpschort. Ouders werden er ook attent op gemaakt om de mobiele telefoon niet te gebruiken. Daarnaast werden ze geïnformeerd dat ze in de thuisomgeving eveneens moeten oppassen voor besmetting. Dezelfde informatie werd meegedeeld aan het verplegend personeel van de afdeling. Bovendien werden de zuigelingen wekelijks getest op SARS-CoV-2 via nasofaryngeale stalen. Op het moment dat er een baby geïnfecteerd was met SARS-CoV-2 werd deze in een aparte kamer gelegd met negatieve druk. (79) Het bezoek werd in sommige landen extreem gelimiteerd. In Brazilië werd enkel de moeder toegestaan in de NICU, mits symptomvrij en na het afleggen van een negatieve test. (80) In Turkije was het enkel toegelaten om de zuigeling één keer per week te zien via het

gebruik van *Facetime*. (81) In New York werd één ouder of ander persoon per neonaat toegelaten. Deze moest een masker, handschoenen en een wegwerpschort dragen. Overigens werd de temperatuur gemeten en nagegaan of er zich de laatste dagen symptomen voordeden die kunnen wijzen op SARS-CoV-2. Indien de persoon de NICU niet verliet, werd dit elke 12 uur herhaald. (82) In het UZ Gent daarentegen werden beide ouders tijdens de SARS-CoV-2 pandemie 24/24 toegelaten in de NICU. De ouders dienden hiervoor een negatieve SARS-CoV-2-test voor te leggen. Er werden bijkomend geen restricties ingevoerd op vlak van de kangoeroemethode en borstvoeding. Het bezoek van broers, zussen en andere familieleden werd gelimiteerd. Vanaf het begin van de pandemie tot april 2023 zijn 1800 patiënten opgenomen in de NICU van het UZ Gent, waarbij er acht positief hebben getest op SARS-CoV-2. Zeven hiervan waren doorverwijzingen vanuit andere ziekenhuizen/thuis en één ervan was gelinkt aan een moeder die ook positief testte en symptomatisch was. (83) Galderisi et al. onderzochten hoeveel mensen er worden geïnfecteerd met SARS-CoV-2 op het moment dat ofwel iemand van het verplegend personeel, een ouder of een zuigeling een infectie heeft. De voorspellingen zijn gedaan afhankelijk van de  $R_0$ . Dit is de hoeveelheid mensen die worden besmet door iemand met SARS-CoV-2, afhankelijk van de besmettelijkheid. Indien een ouder positief is, wordt voorspeld dat 1.5, 4.5, 9 en 13.5 contacten besmet zullen worden ( $R_0 = 0.5, 1.5, 3, 4.5$ ). Hierbij zal de ouder ook het eigen kind besmetten. Als de neonaat besmet raakt, wordt er waargenomen dat hij/zij 4 anderen zal besmetten, onafhankelijk van de  $R_0$ . Een ouder die positief is, kan dus afhankelijk van de  $R_0$  een aanzienlijke impact hebben in een NICU. Deze studie benadrukt dat het screenen van de ouders een eenvoudige oplossing kan zijn om dit te vermijden. (84)

De maatregelen om het bezoek te beperken, waarbij bijvoorbeeld slechts één ouder of helemaal geen bezoek wordt toegestaan, heeft een belangrijk impact. In Italië werd het bezoek gelimiteerd tot één ouder die één uur per dag op bezoek mocht komen bij de neonaat in de NICU. Deze maatregel was van toepassing gedurende drie weken. In dit kader heeft een psycholoog individuele gesprekken van 10 minuten gevoerd met iedere ouder, met als doel de impact van de genomen maatregel te evalueren. Het grootste deel van de ouders rapporteerden gevoelens van droefheid en angst. Ook gaf een aantal ouders aan dat het een impact had op de vorming van een relatie met hun eigen kind. Onderzoek heeft bijkomend aangetoond dat in de ontwikkeling van de zuigeling de relatie met de ouder een cruciale factor is. (85) Dit wordt bijgetreden door Wanda et al. die benadrukken dat de familie in het kader van een ramp, zoals een pandemie, zoveel mogelijk betrokken moet worden bij de verzorging van het kind indien mogelijk. Een voorbeeld hiervan is dat de moeder samen met het kind in isolatie kan gaan. (86) Karale et al. deden ook onderzoek naar de stress die ervaren werd door de moeders wiens baby's waren opgenomen in de NICU tijdens de SARS-CoV-2 pandemie.

De moeders werden onderworpen aan twee vragenlijsten: een om demografische gegevens te verzamelen en een tweede om de mate van stress te beoordelen. Uit de resultaten bleek dat 94% van de moeders extreem hoge stress ervaarde, terwijl bij 6% een hoog stressniveau werd gerapporteerd. (87) Een studie van Meesters et al. analyseerde eveneens de impact van limitatie van bezoek van de ouders in de NICU in Nederland, waarbij slechts één ouder per zuigeling werd toegelaten tijdens de strengste beperkingen. De ouders ervaarde vooral stress omdat ze niet bij hun kind mochten zijn en niet samen met hun partner hun kind mochten bezoeken. (88) Naast de beduidende psychologische impact kunnen beperkingen op het bezoek van de ouders ook belangrijke gevolgen hebben voor de zorg die ouders kunnen bieden aan hun kind na ontslag uit de NICU. Het verplegend personeel heeft namelijk minder tijd om essentiële zorginstructies op een adequate manier over te brengen. Er is dus niet alleen een impact op korte termijn, maar ook op lange termijn. (89)

## 5 Discussie

Het doel van deze studie was om te kijken naar de betekenis van een niet-intentionele vondst bij een moeder waarvan het kind is opgenomen op de NICU. Deze vraag is ontstaan toen een gynaecologe toevallig RSV aantrof in het resultaat van een SARS-CoV-2-test van een moeder en zich informeerde bij de neonatoloog wat het verdere beleid was aangezien haar baby was opgenomen op de NICU. Beiden wisten echter het antwoord op deze vraag niet en konden dit overigens niet achterhalen uit de bestaande literatuur. Op basis van data van het UZ Gent is er besloten dat de incidentie van dit probleem laag is. Infecties kunnen ernstig verlopen bij zuigelingen, voornamelijk RSV heeft belangrijke implicaties op de gezondheid op latere leeftijd. De verspreiding van beide infecties verloopt via druppels, aerosol en indirect via contact met een oppervlak. Er zijn reeds verscheidene infectiepreventiemaatregelen lopende in de NICU om de transmissie van dergelijke infecties te vermijden. Bijkomend is het belangrijk te realiseren dat de multiplex-test ingezet kan worden voor verschillende doeleinden. Daarnaast kan de vraag gesteld worden of het hier werkelijk gaat over een nosocomiale infectie bij het kind. Tot slot blijft de discussie bestaan of de moeder op de hoogte dient gebracht te worden van haar infectie, ongeacht of er een wijziging in het beleid nodig is. Dit is een ethische kwestie waarbij de vier belangrijke ethische principes een rol spelen: autonomie, niet-schaden, weldoen en rechtvaardigheid.

De data van het UZ Gent werden geëxtrapoleerd voor Vlaanderen. Deze gegevens zijn echter niet representatief voor de Vlaamse bevolking. Universitaire ziekenhuizen zijn namelijk gespecialiseerd in complexere zorg, wat resulteert in een patiëntenpopulatie met kenmerken die verschillen van die in algemene ziekenhuizen. Niettemin is er besloten om deze extrapolatie te doen om een idee te krijgen over de grootte van dit specifiek probleem. Uit de gegevens blijkt dat er een lage incidentie is, waarbij slechts 0,064 % van de toevallige vondsten betrekking zullen hebben op zuigelingen opgenomen in de NICU. Dit is echter een overschatting, aangezien ter vereenvoudiging is aangenomen dat de multiplex-test exact vijf maanden is gebruikt, terwijl dit werkelijk iets langer was. Op basis van een lage incidentie alleen, kan er niet besloten worden dat de infectie niet dient meegedeeld te worden.

De besmettelijkheid van een individu met een asymptomatische RSV/influenza-infectie is lager dan wanneer er symptomen voorkomen. De afwezigheid van symptomen betekent niet dat er geen risico op transmissie is. De vraag is of er extra infectiepreventiemaatregelen nodig zijn op de NICU wanneer de moeder een asymptomatische RSV/influenza-infectie heeft. Dit is afhankelijk van de periode waarin de infectie voorkomt. Gedurende de SARS-CoV-2 pandemie waren de toegepaste infectiepreventiemaatregelen in de NICU reeds toegenomen. De ouders die positief testten op SARS-CoV-2 of symptomen vertoonden, werden niet toegelaten op de

NICU. De maatregel waarbij er overal in het ziekenhuis een medisch mondmasker moest gedragen worden, was van kracht om de transmissie komende van asymptomatische personen te vermijden.

Verscheidene landen besloten om gedurende de SARS-CoV-2 pandemie het bezoek van de ouders in de NICU te limiteren naar één ouder of zelfs volledig te verbieden. Op basis hiervan zou geconcludeerd kunnen worden dat deze maatregel heeft bijgedragen tot een afname van het aantal SARS-CoV-2-infecties bij zuigelingen. Dit is echter nooit onderzocht geweest aan de hand van een controlegroep. Hierdoor is het niet mogelijk om een causaal verband aan te tonen tussen de beperkingen op ouderlijk bezoek en het uitblijven van de SARS-CoV-2 infecties. Natuurlijk is het ethisch niet verantwoord om de ene groep ouders op bezoek te laten komen en de andere groep niet in het kader van een onderzoek. Opmerkelijk is het uitblijven van onverwachte SARS-CoV-2 infecties in de NICU terwijl er geen strenge beperkingen werden geïmplementeerd betreffende het bezoek van de ouders in het UZ Gent. De ouders dienden wel een negatieve SARS-CoV-2-test voor te leggen. In deze periode was er slechts één SARS-CoV-2-infectie bij een zuigeling geboren en opgenomen op de NICU in het UZ Gent. Echter was deze niet onverwacht, aangezien de moeder zelf de infectie droeg en symptomen vertoonde. Dit toont aan dat limitatie van het bezoek van de ouders tijdens een pandemie niet noodzakelijk nodig is ter bescherming van de zuigelingen in de NICU. De reden voor zo'n strenge limitatie tijdens de pandemie kan zijn dat een land buiten de pandemische periode al een vrij strikt beleid hanteerde betreffende bezoek in de NICU waarbij bijvoorbeeld enkel de ouders toegang hadden. Op het moment van de pandemie voelden zij zich genoodzaakt om verdere beperkingen door te voeren ter bescherming van de zuigelingen, waarbij de enige mogelijkheid de restrictie van het bezoek van de ouders was. Indien voorafgaand aan de pandemie andere familieleden toegelaten waren in de NICU, is het makkelijk om dat te beperken.

De impact van zowel RSV als influenza mag niet onderschat worden. Vooral RSV kan op lange termijn een significante morbiditeit veroorzaken. Bijkomend vertonen veel zuigelingen die zijn opgenomen in de NICU risicofactoren, waardoor ze kwetsbaarder zijn voor infecties. In het geval van een besmetting vertonen zij bovendien vaak een ernstiger verloop van de infectie. Desalniettemin is het belangrijk om in te zien dat eens de zuigelingen de NICU verlaten, zij nog verscheidene wintermaanden tegemoet gaan in de 'community' waar het risico op RSV of influenza veel groter is dan in de NICU. Bovendien worden de infectiepreventiemaatregelen behoorlijk goed opgevolgd in de NICU's in België.

Op basis van deze goede opvolging kan besloten worden dat er geen verandering diende te gebeuren in het beleid op het moment dat er een toevallige vondst wordt vastgesteld bij een

moeder waarvan het kind is opgenomen op de NICU. In het algemeen is het belangrijk dat er los van de kennis van de asymptomatische infectie maximaal wordt ingezet op de lopende infectiepreventiemaatregelen bij zowel ouders als verzorgend personeel. Deze houden een goede handhygiëne en het vermijden van gebruik van mobiele telefoon in. Hierbij kan bijvoorbeeld een scherm bij binnenkomst in de NICU met daarop de belangrijkste maatregelen zorgen voor een toename van kennis bij de ouders. (74) Indien een zuigeling symptomen vertoont, is het eveneens belangrijk om deze zo snel mogelijk te isoleren en te testen om een uitbraak te vermijden.

Wanneer er een toevallige vondst wordt vastgesteld bij de moeder waarvoor het beleid niet dient aangepast te worden, kan de discussie ontstaan of de moeder hiervan op de hoogte moet gebracht worden. Dit is een ethische kwestie.

Een eerste belangrijke punt is de context. In veel gevallen komen toevallige vondsten naar boven in het kader van wetenschappelijk onderzoek naar bijvoorbeeld het genoom of medische beeldvorming. Hierbij is de relatie tussen de onderzoeker en participant van het onderzoek compleet verschillend van de relatie tussen arts en patiënt. Een onderzoeker heeft namelijk minder plichten ten aanzien van de participanten dan de arts ten opzichte van zijn patiënt. (90)

Ten tweede kan het meedelen van de incidentele vondst verdedigd worden doordat het leidt tot een toename in autonomie. De definitie van autonomie is namelijk een situatie waarbij patiënten maximaal in staat moeten worden gesteld om hun eigen beslissingen te nemen. (91) Door de moeder te informeren over de incidentele vondst, kan zij zelf beslissen hoe ze ernaar handelt, wat de autonomie maximaal bevordert. Het ethisch principe 'autonomie' kan ook op een andere manier geïnterpreteerd worden, namelijk het inwilligen van het verzoek van de patiënt om niet op de hoogte gebracht te worden. De kennis van incidentele vondsten kan immers bij heel wat patiënten zorgen voor angsten. (92) Dit wordt bevestigd in een studie van Cole et al. Bij een focusgroep onder artsen over incidentele vondsten kwam naar voren dat een argument om deze niet mee te delen, voortkwam uit de angst die het mogelijks kan veroorzaken. (93) Artsen geven overigens aan dat ze een verantwoordelijkheid hebben ten opzichte van hun patiënt. Zorgverleners zouden het emotioneel niet kunnen verdragen op de hoogte te zijn van iets dat een belangrijke impact heeft op de gezondheid van hun patiënt en waar iets aan gedaan kan worden. In deze context wegen de medische gevolgen van het niet weten zwaarder dan het respecteren van de voorkeur van de patiënt om niet op de hoogte gebracht te worden. Hierbij wordt verondersteld dat het streven naar weldoen voor de patiënt boven het respecteren van de autonomie staat. Deze benadering kan echter ter discussie worden gesteld en worden beschouwd als paternalisme. Een participant van de studie van



Saelaert et al. benadrukt echter dat dit niet zo is, want er wordt gehandeld in het belang van de patiënt, die af en toe hulp nodig is bij het nemen van dergelijke beslissingen. (94)

Bijkomend kan het vinden en mededelen van iets incidenteel zorgen voor een enorme druk op de gezondheidszorg, aangezien de patiënten medische raad zullen opzoeken. (95) Daarnaast kunnen de extra diagnostische testen die dit met zich meebrengt op zich een gezondheidsrisico inhouden. Dit kan doorgetrokken worden naar het medisch ethisch aspect weldoen vs niet-schaden. In dit geval moet overwogen worden wat het potentiële voordeel is van het mededelen van de incidentele vondst ten opzichte van de risico's die het met zich meebrengt. (91) Op basis daarvan kan de clinicus beslissen wanneer het relevant genoeg is om de incidentele vondst aan de patiënt mee te delen. (96) Susan Wolf et al. bedachten hiervoor een systeem met drie categorieën. Voor de indeling worden de netto voordelen die het mededelen van de incidentele vondst met zich meebrengt, geanalyseerd. De categorieën zijn: sterk netto voordeel, waarschijnlijk netto voordeel en onwaarschijnlijk netto voordeel. Op het moment dat het mededelen van een incidentele vondst een **sterk netto voordeel** is voor de patiënt, betekent dit dat het *levensbedreigend, maar behandelbaar* is. Een incidentele vondst met een **waarschijnlijk netto voordeel**, betreft aandoeningen die *ernstig zijn, maar niet goed behandelbaar*. Ten slotte zijn de vondsten met een **onwaarschijnlijk netto voordeel**, de aandoeningen die *geen belangrijke impact hebben op de gezondheid* van de patiënt. De vondsten uit deze laatste categorie worden best niet meegedeeld, aangezien het de patiënt meer zou schaden in plaats van dat het voordelen zou opleveren. (97) Naast het weldoen voor de patiënt speelt het weldoen voor de maatschappij ook een belangrijke rol. Dit houdt in dat er rekening wordt gehouden met andere partijen in de gezondheidszorg indien iets toevallig wordt gevonden. Een incidentele vondst kan namelijk leiden tot overdiagnose. Een mogelijk gevolg hiervan is dat de wachttijd voor patiënten met een ernstige aandoening toeneemt doordat de patiënt met de incidentele vondst eerst aan bod komt. (98) Dit sluit aan bij het vierde ethische principe: rechtvaardigheid. De diagnostische testen die wordt gedaan, moet in lijn zijn met de medische relevantie ervan. (91)

De afweging van de voor- en nadelen met betrekking tot het delen van incidentele vondsten is grotendeels subjectief. Een mogelijke oplossing om hiermee om te gaan, is het rechtstreeks betrekken van de participanten/ patiënten, bijvoorbeeld in de vorm van een 'informed consent'. Deze aanpak heeft de patiënt de mogelijkheid om ervoor te kiezen om niet geïnformeerd te worden op het moment dat er iets incidenteel wordt gevonden. Op deze manier wordt er maximaal rekening gehouden met de autonomie van de patiënt. (99) In België laten slechts de helft van de Centra voor Medische Genetica toe dat patiënten zelf beslissen of ze geïnformeerd willen worden over toevallige vondsten. Specifiek in de genetica is de informatie over de

gevolgen van bepaalde incidentele vondsten vaak complex. De patiënten kunnen deze informatie dikwijls moeilijk verwerken en vervolgens een weloverwogen beslissing maken. (94)

Tot slot geven artsen zelf aan dat incidentele vondsten en hoe daarmee om te gaan een moeilijk debat vormt in de geneeskunde dat zorgt voor heel wat stress. Het is namelijk moeilijk om een balans te vinden tussen de vier verschillende ethische principes. (94) Echter primeert in het kader van dit onderzoek weldoen boven de autonomie. Het informeren van de moeder over de incidentele vondst kan enerzijds leiden tot de beslissing om zichzelf te isoleren van het kind, wat zowel op korte als lange termijn nadelig kan zijn voor beide partijen. Deze beslissing kan namelijk extra stress veroorzaken bij de moeder, terwijl het ook een impact kan hebben op de ontwikkeling van het kind. (84) Anderzijds kan de informatie over het hebben van een infectie die potentieel het eigen kind kan besmetten, extra angsten veroorzaken bij de moeder, terwijl de opname van de zuigeling op de NICU al voldoende stress met zich meebrengt. Het is dus in het belang van de moeder dat deze informatie best niet wordt meegedeeld. Dit wordt ook bevestigd volgens de indeling van Susan Wolfs et al. Het is namelijk een vondst met onwaarschijnlijk netto voordeel, waarbij deze het best niet worden meegedeeld, aangezien de informatie de patiënt meer zou schaden dan het voordelen zou opleveren. (97) Aangezien het beter is om de moeder niet te informeren over haar toevallige vondst, is het evenmin noodzakelijk dat de klinisch bioloog de behandelde arts ervan op de hoogte brengt.

Bij een bevestigde diagnose van RSV of influenza bij een zuigeling op de NICU kan gediscussieerd worden of het nodig is om de bron van de infectie te identificeren. In het geval van besmetting door het verzorgend personeel, is het van belang dit te detecteren omwille van het bijkomend risico op besmetting van andere zuigelingen. Echter, als blijkt dat de bron een ouder of ander familielid is, kan de kennis dat hij/zij verantwoordelijk is voor de infectie bij de zuigeling, mentaal een grote impact hebben. Op dat moment is deze kennis overigens niet meer relevant, aangezien de besmetting reeds heeft plaatsgevonden. Daarnaast zal de periode waarin deze persoon het meest besmettelijk is reeds voorbij zijn indien het een influenza A-infectie betreft. Tot slot leidt de kennis van de bron niet tot een verandering in de behandeling van de infectie. Het enige argument dat zou kunnen aangehaald worden, is dat er moet vermeden worden dat de persoon in kwestie andere zuigelingen of leden van het verzorgend personeel gaat besmetten. Een mogelijke oplossing om dit volledig te vermijden, is het testen van elke ouder en bij uitbreiding elk familielid met de GeneXpert multiplex-test voordat ze de NICU betreden. Dit is echter zeer arbeidsintensief en legt een grote druk op het gezondheidszorgbudget. Bovendien kan betwist worden wat te doen indien iemand weigert de multiplex-test te ondergaan. Het de toegang ontzeggen tot de NICU is geen aanvaardbare optie, aangezien het dan niet meer over een vrije keuze zou gaan. Dit zou rechtstreeks ingaan

op de autonomie van de persoon. Daarnaast betekent een negatieve test op een bepaald moment niet dat de ouder of familielid later tijdens de opname van de zuigeling geen infectie meer kan oplopen. Om hiermee rekening te houden zou er bijvoorbeeld wekelijks getest moeten worden. Galderisi et al. toonden aan dat een screening naar SARS-CoV-2 bij de ouders op de NICU kosteneffectief was. Hierbij werden de ouders wekelijks getest, kregen ze een training in het dragen van personal protective equipment (PPE) en werd de temperatuur dagelijks gemeten. Deze resultaten zijn gebaseerd op de data tussen februari en april 2020, toen er nog veel SARS-CoV-2-infecties waren. (84) Dit kan dus niet vergeleken worden met een RSV- of influenza-infectie, waarvan de incidentiecijfers niet zo hoog liggen als die van SARS-CoV-2 gedurende de pandemie.

Bij het gebruik van de multiplex PCR-test kunnen de uitgangspunten verschillend zijn. In het kader van dit onderzoek werden de testen gebruikt omdat er een tekort was aan diagnostische materiaal om enkel SARS-CoV-2 te detecteren. Hierdoor is het mogelijk dat andere respiratoire virussen incidenteel gedetecteerd worden. De multiplex PCR kan echter ook gebruikt worden, zoals bij de studie in Japan, (16) om de trends van de respiratoire virussen te achterhalen en zo het beleid eraan te kunnen aanpassen. Hierbij is er geen confrontatie met het probleem van de incidentele vondsten en wat daarmee gedaan moet worden. Op het moment dat RSV of influenza wordt vastgesteld bij de moeder, wordt gevreesd dat ze dit kan doorgeven aan haar kind. Strikt genomen kan er hier niet gesproken worden van een nosocomiale infectie. De zuigeling loopt de infectie wel op tijdens het verblijf in het ziekenhuis, conform de definitie van CDC, maar de bron van de infectie is de moeder. (17) Zij loopt op haar beurt de infectie op in gemeenschap. Dus is het eigenlijk een nosocomiale infectie die vanuit de gemeenschap wordt geïntroduceerd.

De conclusie van dit onderzoek kan uitgebreid worden naar de diensten geriatrie, hematologie en oncologie. Patiënten die op deze afdelingen zijn opgenomen, zijn vaak immunologisch kwetsbaar en daardoor vatbaarder voor infecties, net zoals de zuigelingen opgenomen in de NICU. Voor deze afdelingen geldt eveneens dat er maximaal moet ingezet worden op infectiepreventiemaatregelen zonder de noodzaak van een limitatie van het bezoek bij een niet-intentionele vondst. Het gebruik van medische mondmaskers zorgt bijvoorbeeld voor een significantere vermindering van het aantal respiratoire infecties. (69) Een kanttekening is dat de patiënten zelf ook een medisch mondmasker kunnen dragen, een optie dat in de NICU niet toepasbaar is.

Een belangrijke limitatie in deze studie is dat er enkel gefocust is op artikels geschreven in het Engels en Nederlands vanaf 2013. Dit kan leiden tot een vertekend beeld indien er belangrijke artikels over dit onderwerp gepubliceerd zijn in andere talen of voor 2013. Via de

sneeuwbalmethode zijn er echter enkele oudere artikels geïnccludeerd. Daarnaast worden de infectiepreventiemaatregelen in het UZ Gent en bijkomend in België, behoorlijk goed nageleefd, wat in andere landen niet altijd het geval is. Tot slot concentreert deze studie zich op personen die asymptomatisch zijn. Zij zijn over het algemeen minder besmettelijk, aangezien ze bijvoorbeeld niet hoesten, waarbij het risico op transmissie groter is omwille van de productie van druppels en aerosol. Extrapolatie naar symptomatische patiënten is bijgevolg niet mogelijk.

Er bestaat nog steeds onduidelijkheid over de link tussen een RSV-infectie in het vroege leven en astma/wheezing op volwassen leeftijd. Hoewel er reeds enkele hypothesen zijn beschreven, is het van belang om het exact mechanisme te achterhalen. Dit kan mogelijkheden bieden om dit in de toekomst te voorkomen, aangezien astma/wheezing een significante morbiditeit vertegenwoordigt die op lange termijn merkbaar is na een RSV-infectie. Daarnaast blijft er een discrepantie bestaan tussen het bezoek van broers en zussen op de NICU en het aantal respiratoire infecties dat op deze afdeling voorkomt. In het kader van 'family-centered care' worden er steeds meer broers en zussen toegelaten op een NICU. Het is daarom belangrijk om inzicht te krijgen in de impact hiervan op de incidentie van respiratoire infecties. Dit kan helpen bij de beoordeling of er aanvullende voorzorgsmaatregelen nodig zijn bij het bezoek. Tot slot zijn de gegevens van dit onderzoek gebaseerd op het jaar 2021, een periode waarin SARS-CoV-2 veel voorkwam. Het is belangrijk om het experimenteel deel van deze studie te herhalen, buiten pandemische omstandigheden, aangezien de virale trends anders kunnen zijn.

## 6 Conclusie

Dit is de eerste studie die de betekenis onderzocht van een niet-intentionele respiratoire infectie bij een asymptomatische moeder waarvan het kind is opgenomen op de NICU. De incidentie van dergelijke infecties is laag in het UZ Gent en bijkomend in Vlaanderen. De infectiepreventiemaatregelen worden behoorlijk goed nageleefd in de NICU's in België, waardoor het risico op transmissie beperkt blijft. Hieruit kan worden geconcludeerd dat het beleid niet hoeft te veranderen indien er toevallig RSV of influenza wordt gevonden bij de moeder. Als gevolg hiervan is het bijkomend niet noodzakelijk om alle asymptomatische ouders routinematig te testen voor het betreden van de NICU. Op basis van het weldoen principe is het eveneens niet nuttig om de moeder op de hoogte te brengen van de toevallige vondst. Naar de toekomst toe moet er maximaal worden ingezet op de geldende infectiepreventiemaatregelen en de naleving ervan, zowel bij het verzorgend personeel als de bezoekers van de NICU. Daarnaast is het van belang om de zuigeling bij het optreden van respiratoire symptomen zo snel mogelijk te testen en te isoleren om een uitbraak te vermijden.

## 7 Referenties

1. Leung ECM, Chow VCY, Lee MKP, Tang KPS, Li DKC, Lai RWM. Evaluation of the Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Assay for Simultaneous Detection of SARS-CoV-2, Influenza A and B Viruses, and Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;59(4).
2. Wolters F, Grünberg M, Huber M, Kessler HH, Prüller F, Saleh L, et al. European multicenter evaluation of Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV test. *J Med Virol*. 2021;93(10):5798-804.
3. Mostafa HH, Carroll KC, Hicken R, Berry GJ, Manji R, Smith E, et al. Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Test. *Journal of clinical microbiology*. 2021;59(3).
4. RIZIV. Klinische Biologie. Opgehaald op 1 maart 2023, van [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/nomenclatuurart24bis\\_20230301\\_01.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/nomenclatuurart24bis_20230301_01.pdf).
5. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3.
6. Hammoud MS, Al-Taïar A, Raina A, ElSORI D, Al-Qabandi S, Al-Essa M. Use of palivizumab with other infection control measures to control respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal care units. *Journal of tropical pediatrics*. 2016;62(5):409-14.
7. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79.
8. Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L, Lanari M. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? *Int J Mol Sci*. 2021;22(7).
9. Pichler K, Assadian O, Berger A. Viral Respiratory Infections in the Neonatal Intensive Care Unit-A Review. *Front Microbiol*. 2018;9:2484.
10. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):198.
11. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol*. 2022;13:880368.
12. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
13. Graham M, Hallowell N, Savulescu J. A Just Standard: The Ethical Management of Incidental Findings in Brain Imaging Research. *J Law Med Ethics*. 2021;49(2):269-81.
14. Opgroeien. Cijferrapport Geboorte. Opgehaald op 17 november 2023, van <https://www.opgroeien.be/kennis/cijfers-en-onderzoek/geboorte#toc-evolutie-geboortecijfer-vlaams-gewest-en-provincies>.
15. Perinatale gezondheid in Vlaanderen 2021. Opgehaald op 1 mei 2023, van <https://zeg.paddlecms.net/sites/default/files/2022-11/SPE-Perinatale%20gezondheid%20in%20Vlaanderen-2021-FINAL.pdf>.
16. Yamashita S, Ikegame S, Nakatomi K, Sakurai Y, Shuto H, Sato N, et al. Respiratory Virus Infections during the COVID-19 Pandemic Revealed by Multiplex PCR Testing in Japan. *Microbiol Spectr*. 2023:e0416222.
17. Abou El Fadl DK, Aly YAF, Darweesh EAG, Sabri NA, Ahmed MA. Assessment of neonatal intensive care unit nurses' compliance with standard precautions of infection control and identification of enabling factors. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;9(1).
18. Mosalli R, Alqarni SA, Khayyat WW, Alsaïdi ST, Almatrafi AS, Bawakid AS, Paes B. Respiratory syncytial virus nosocomial outbreak in neonatal intensive care: A review of the incidence, management, and outcomes. *Am J Infect Control*. 2022;50(7):801-8.
19. Mahmoud AM, Alpakistany TA, Ismail KA, Hawash YA, Jaafar N, Mohamed MM, et al. Effect of COVID-19 Pandemic on Neonatal Sepsis. *Clin Lab*. 2022;68(5).
20. Holgate SL, Dramowski A, van Niekerk M, Hassan H, Prinsloo Y, Bekker A. Healthcare-Associated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Transmission in a Neonatal Unit: The Importance of Universal Masking, Hand Hygiene, and Symptom Screening in Containment. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):665-8.
21. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol*. 2008;28(5):319-23.
22. Comas-García A, Aguilera-Martínez JI, Escalante-Padrón FJ, Lima-Rogel V, Gutierrez-Mendoza LM, Noyola DE. Clinical impact and direct costs of nosocomial respiratory syncytial virus infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2020;48(9):982-6.
23. Vakrilova L, Nikolova SH, Slavov S, Radulova P, Slancheva B. An outbreak of RSV infections in a neonatology clinic during the RSV-season. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1).

24. Vain NE. Nosocomial Respiratory Viral Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol.* 2020;37(S 02):S22-s25.
25. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(2):e13100.
26. Simon A, Müller A, Khurana K, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, et al. Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection--results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health.* 2008;211(3-4):241-50.
27. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-80.
28. Kieszun A, Hansmann A, Winter J, Gröndahl B, Knuf M, Weise K, Mildemberger E. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):102-4.
29. Sánchez García L, Calvo C, Casas I, Pozo F, Pellicer A. Viral respiratory infections in very low birthweight infants at neonatal intensive care unit: Prospective observational study. *BMJ Paediatrics Open.* 2020;4(1).
30. Kieszun A, Klein L, Winter J, Schmeihl I, Gröndahl B, Gehring S, et al. Viral Infections in Neonates with Suspected Late-Onset Bacterial Sepsis-A Prospective Cohort Study. *Am J Perinatol.* 2017;34(1):1-7.
31. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(5):269-73.
32. Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, Brusco C, Cerone G, Antilici L, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost. *Front Pediatr.* 2020;8:594898.
33. Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol.* 2020;37(S 02):S26-s30.
34. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):91-100.e3.
35. Backman K, Ollikainen H, Piippo-Savolainen E, Nuolivirta K, Korppi M. Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(2):138-46.
36. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-52.
37. Townsi N, Laing IA, Hall GL, Simpson SJ. The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth. *European Clinical Respiratory Journal.* 2018;5(1).
38. Cerar S, Kučan R, Paro-Panjan D, Nosan G. The burden of viral lower respiratory tract infections during the neonatal period: Six-year experience at a tertiary referral hospital. *Croatian Medical Journal.* 2022;63(4):343-51.
39. Ozkan H, Celebi S, Koksall N, Hacımustafaoğlu M, Koc E, Tezer H, et al. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Infections in Moderate/Late Premature Infants in Turkey: A Prospective Multicenter Epidemiological Study. *Am J Perinatol.* 2021;38(14):1540-6.
40. Resch B, Kurath-Koller S, Eibisberger M, Zenz W. Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. *World J Pediatr.* 2016;12(1):8-18.
41. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014;40:65.
42. Sánchez García L, Pellicer A, López-Martínez C, García-García ML, Casas I, Pozo F, Calvo C. Respiratory morbidity associated with viral respiratory infections during neonatal stage in premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):967-73.
43. Moreno Parejo C, Morillo García A, Lozano Domínguez C, Carreño Ochoa C, Aznar Martín J, Conde Herrera M. [Respiratory syncytial virus outbreak in a tertiary hospital Neonatal Intensive Care Unit]. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(3):119-27.
44. Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, Kibirige N, Kipkoech J, Cane PA, et al. Influence of age, severity of infection, and co-infection on the duration of respiratory syncytial virus (RSV) shedding. *Epidemiol Infect.* 2015;143(4):804-12.
45. Polin RA, Denson S, Brady MT. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics.* 2012;129(4):e1104-9.

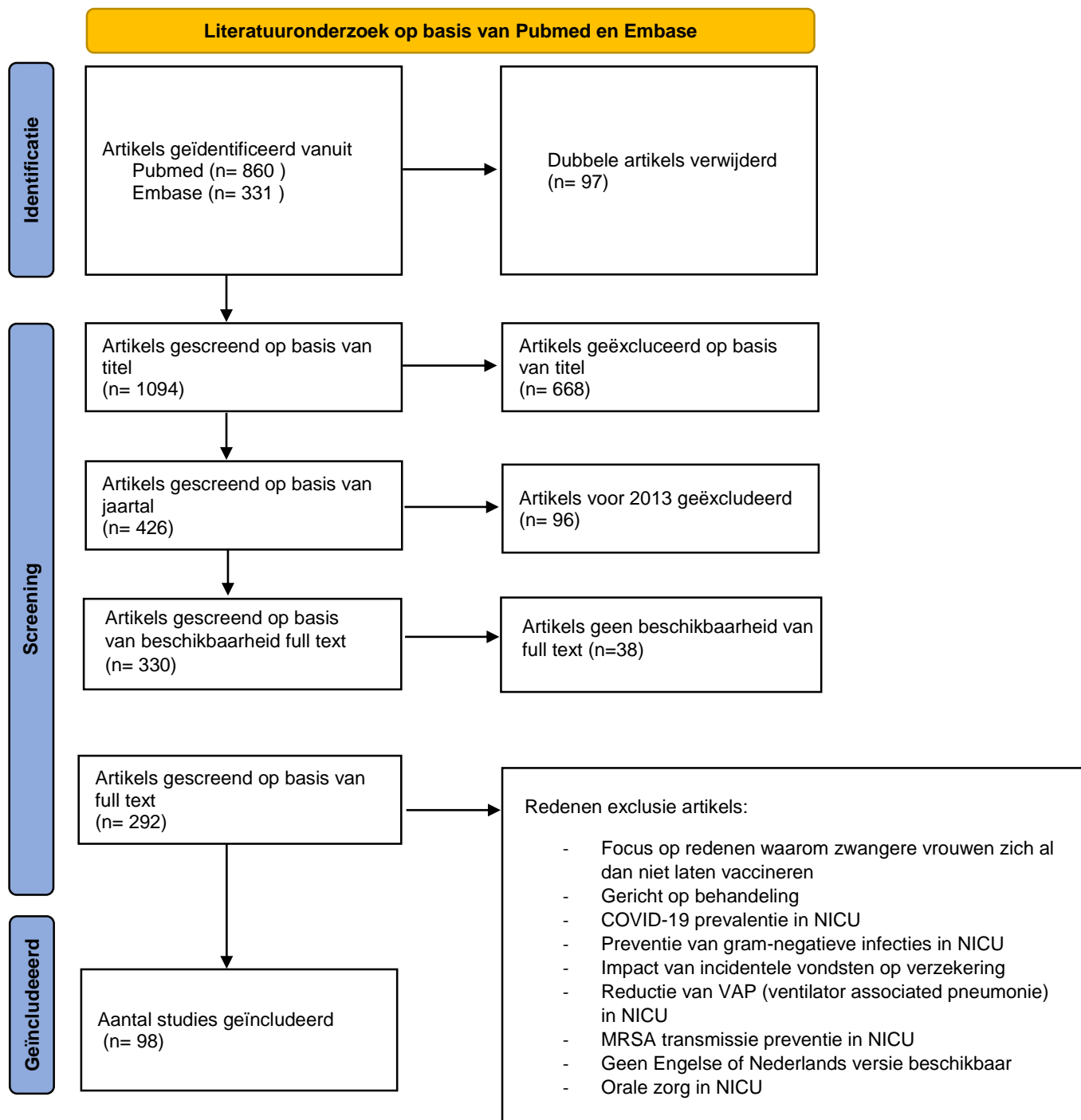
46. Prasad N, Trenholme AA, Huang QS, Thompson MG, Pierse N, Widdowson MA, et al. Interactive effects of age and respiratory virus on severe lower respiratory infection. *Epidemiol Infect.* 2018;146(14):1861-9.
47. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth.* 2022;32(2):174-80.
48. Utokaparch S, Marchant D, Gosselink JV, McDonough JE, Thomas EE, Hogg JC, Hegele RG. The relationship between respiratory viral loads and diagnosis in children presenting to a pediatric hospital emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):e18-23.
49. Gralton J, Tovey ER, McLaws ML, Rawlinson WD. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol.* 2013;85(12):2151-9.
50. Homaira N, Sheils J, Stelzer-Braid S, Lui K, Oie JL, Snelling T, et al. Respiratory syncytial virus is present in the neonatal intensive care unit. *J Med Virol.* 2016;88(2):196-201.
51. Kulkarni H, Smith CM, Lee Ddo H, Hirst RA, Easton AJ, O'Callaghan C. Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):308-16.
52. Cohen C, Kleynhans J, Moyes J, McMorrough ML, Treurnicht FK, Hellferscee O, et al. Asymptomatic transmission and high community burden of seasonal influenza in an urban and a rural community in South Africa, 2017–18 (PHIRST): a population cohort study. *The Lancet Global Health.* 2021;9(6):e863-e74.
53. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008;167(7):775-85.
54. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(SUPPL.2):42-51.
55. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Thewlis RE, Martin SB, Othumpangat S, et al. Viable influenza A virus in airborne particles from human coughs. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(2):107-13.
56. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog.* 2013;9(3):e1003205.
57. D'Amore K, Schulte A, Kashani J. The transmission of the influenza virus from patient to emergency physician: No flu for you. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):562-5.
58. Wardell R, Prem K, Cowling BJ, Cook AR. The role of symptomatic presentation in influenza A transmission risk. *Epidemiol Infect.* 2017;145(4):723-7.
59. Patrozou E, Mermel LA. Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset? *Public Health Rep.* 2009;124(2):193-6.
60. Ip DKM, Lau LLH, Chan KH, Fang VJ, Leung GM, Peiris MJS, Cowling BJ. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):431-7.
61. Johnson J, Akinboyo IC, Schaffzin JK. Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2021;48(2):413-29.
62. Risso FM, Minghetti D, Mariani M, Serveli S, Parodi A, D LAM, et al. Behaviours monitoring and infection control in neonatal intensive care unit: how to improve ourselves? *J Prev Med Hyg.* 2019;60(3):E226-e8.
63. Chhapola V, Brar R. Impact of an educational intervention on hand hygiene compliance and infection rate in a developing country neonatal intensive care unit. *Int J Nurs Pract.* 2015;21(5):486-92.
64. Thomas AM, Kaur S, Biswal M, KL NR, Vig S. Effectiveness of hand hygiene promotional program based on the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy, in terms of compliance and decontamination efficacy in an Indian tertiary level neonatal surgical intensive care unit. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(4):496-501.
65. Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med.* 1987;317(6):329-34.
66. Langlely JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics.* 1997;100(6):943-6.
67. Barrett RE, Fleiss N, Hansen C, Campbell MM, Rychalsky M, Murdzek C, et al. Reducing MRSA Infection in a New NICU During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 2023;151(2).
68. Tong WY, Yung CF, Chiew LC, Chew SB, Ang LD, Thoon KC, et al. Universal face masking reduces respiratory viral infections among inpatient very-low-birthweight neonatal infants. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(11):2958-61.



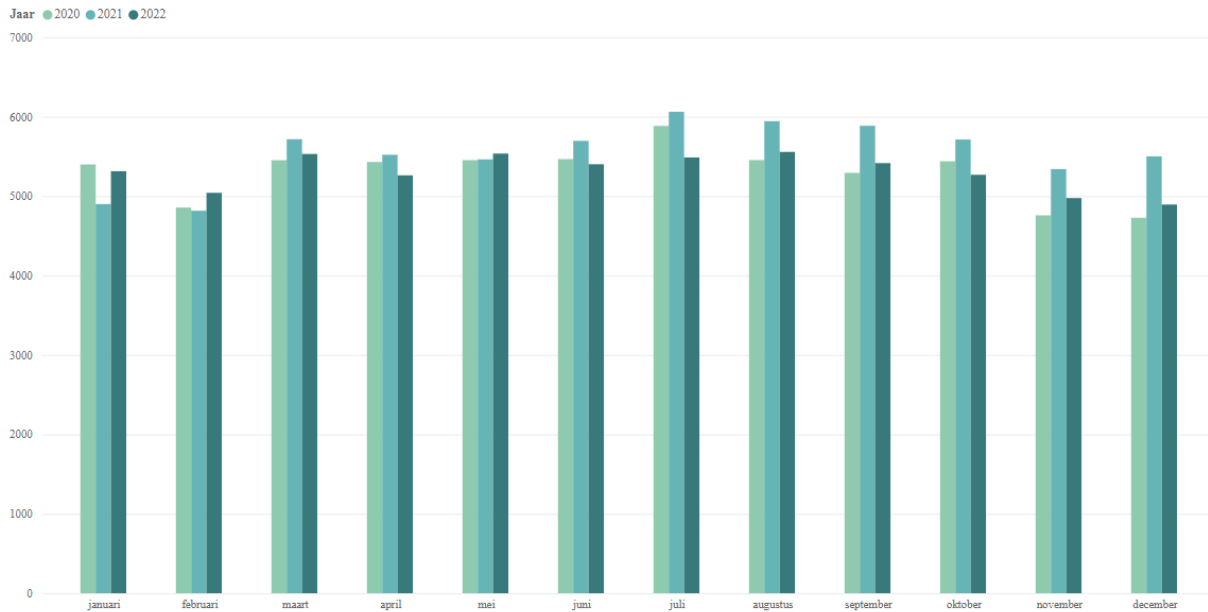
69. Sung AD, Sung JAM, Thomas S, Hyslop T, Gasparetto C, Long G, et al. Universal Mask Usage for Reduction of Respiratory Viral Infections After Stem Cell Transplant: A Prospective Trial. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):999-1006.
70. Milupi M, Madeo M, Brooke N, Ahmad SJ. Neonatal influenza A/H1N1/2009 outbreak in a UK district general hospital. *J Hosp Infect*. 2012;81(2):131-3.
71. Olsen M, Campos M, Lohning A, Jones P, Legget J, Bannach-Brown A, et al. Mobile phones represent a pathway for microbial transmission: A scoping review. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101704.
72. Olsen M, Lohning A, Campos M, Jones P, McKirdy S, Alghafri R, Tajouri L. Mobile phones of paediatric hospital staff are never cleaned and commonly used in toilets with implications for healthcare nosocomial diseases. *Sci Rep*. 2021;11(1):12999.
73. Szatkowski L, McClaghry R, Clarkson M, Sharkey D. Restricted visiting reduces nosocomial viral respiratory tract infections in high-risk neonates. *Eur Respir J*. 2019;53(3).
74. Horikoshi Y, Okazaki K, Miyokawa S, Kinoshita K, Higuchi H, Suwa J, et al. Sibling visits and viral infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Int*. 2018;60(2):153-6.
75. Peluso AM, Harnish BA, Miller NS, Cooper ER, Fujii AM. Effect of young sibling visitation on respiratory syncytial virus activity in a NICU. *J Perinatol*. 2015;35(8):627-30.
76. El-Kafrawy U, Taylor RJ, Francis N, Boussabaine E, Badrideen M. Effectiveness of a neonatal intensive care unit access intercom linked audiovisual display monitor highlighting infection control procedures. *Am J Infect Control*. 2013;41(8):749-50.
77. Karanfil LV, Conlon M, Lykens K, Masters CF, Forman M, Griffith ME, et al. Reducing the rate of nosocomially transmitted respiratory syncytial virus. *Am J Infect Control*. 1999;27(2):91-6.
78. Cavallin F, Lupi F, Bua B, Bellutti M, Staffler A, Trevisanuto D. Impact of personal protective equipment on neonatal resuscitation procedures: a randomised, cross-over, simulation study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(2):211-5.
79. Cavicchiolo ME, Lolli E, Trevisanuto D, Baraldi E. Managing a tertiary-level NICU in the time of COVID-19: Lessons learned from a high-risk zone. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(6):1308-10.
80. Carvalho WB, Gibelli M, Krebs VLJ, Tragante CR, Perondi MBM. Role of a Neonatal Intensive Care Unit during the COVID-19 Pandemia: recommendations from the neonatology discipline. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(7):894-7.
81. Taşgıt A, Dil S. Psychosocial Difficulties Experienced By Parents Of Babies Treated In A Neonatal Intensive Care Unit During The Coronavirus Pandemic. *Arch Psychiatr Nurs*. 2022;41:295-9.
82. Saiman L, Acker KP, Dumitru D, Messina M, Johnson C, Zachariah P, et al. Infection prevention and control for labor and delivery, well baby nurseries, and neonatal intensive care units. *Semin Perinatol*. 2020;44(7):151320.
83. Geert Lingier DG, RN, BHSc, MN, Raylene Phillips, MD,, MA F, FABM, IBCLC, Joy V. Browne, Ph.D., PCNS, IMH-E. Fragile Infant Forums for Implementation of IFCDC Standards: Reflections from Gravens 2023. *Neonatology today*. 2023;18:74-5.
84. Galderisi A, Lolli E, Cavicchiolo ME, Bonadies L, Trevisanuto D, Baraldi E. The aftermath of SARS-CoV-2 in NICU: saving or checking accounts? Projected cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1631-5.
85. Bembich S, Tripani A, Mastromarino S, Di Risio G, Castelpietra E, Rizzo FM. Parents experiencing NICU visit restrictions due to COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):940-1.
86. Barfield WD, Krug SE. Disaster preparedness in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2017;139(5).
87. Karale RB, Shinde M, Mohite V, Kamble D. Determine The Level Of Stress Experienced By The Mothers Of Babies Who Were Admitted To The NICU During The Covid-19 Pandemic. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13:4359-65.
88. Meesters N, van Dijk M, Sampaio de Carvalho F, Haverman L, Reiss IKM, Simons SHP, van den Bosch GE. COVID-19 lockdown impacts the wellbeing of parents with infants on a Dutch neonatal intensive care unit. *J Pediatr Nurs*. 2022;62:106-12.
89. Erdei C, Liu CH. The downstream effects of COVID-19: a call for supporting family wellbeing in the NICU. *J Perinatol*. 2020;40(9):1283-5.
90. Gutmann A. Ethics. The bioethics commission on incidental findings. *Science*. 2013;342(6164):1321-3.
91. PCftSoBi. Anticipate and communicate: ethical management of incidental and secondary findings in the clinical research and direct-to-consumer contexts. December 2013. Available from: [https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate\\_PCSBI\\_0.pdf](https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf).

92. Viberg J, Segerdahl P, Langenskiöld S, Hansson MG. Freedom of Choice About Incidental Findings Can Frustrate Participants' True Preferences. *Bioethics*. 2016;30(3):203-9.
93. Cole C, Petree LE, Phillips JP, Shoemaker JM, Holdsworth M, Helitzer DL. 'Ethical responsibility' or 'a whole can of worms': differences in opinion on incidental finding review and disclosure in neuroimaging research from focus group discussions with participants, parents, IRB members, investigators, physicians and community members. *J Med Ethics*. 2015;41(10):841-7.
94. Saelaert M, Mertes H, Moerenhout T, De Baere E, Devisch I. Ethical values supporting the disclosure of incidental and secondary findings in clinical genomic testing: a qualitative study. *BMC Med Ethics*. 2020;21(1):9.
95. Garrett JR. Reframing the ethical debate regarding incidental findings in genetic research. *Am J Bioeth*. 2013;13(2):44-6.
96. Burke K, Clarke A. The challenge of consent in clinical genome-wide testing. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(11):1048-52.
97. Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA, Kahn JP, Cho MK, Clayton EW, et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics*. 2008;36(2):219-48, 211.
98. Wouters RHP, Cornelis C, Newson AJ, Bunnik EM, Bredenoord AL. Scanning the body, sequencing the genome: Dealing with unsolicited findings. *Bioethics*. 2017;31(9):648-56.
99. Anastasova V, Blasimme A, Julia S, Cambon-Thomsen A. Genomic incidental findings: reducing the burden to be fair. *Am J Bioeth*. 2013;13(2):52-4.

## 8 Bijlagen



Figuur 1: Prisma Flowchart



Figuur 3: Evolutie van het aantal geboortes per maand op basis van cijfers van Kind en Gezin gedurende 2020-2022 (14)

Tabel 1: Symptomen en manieren van transmissie bij RSV en influenza

Symptomen	RSV	Influenza
Apneu	+	-
Bradycardie	+	-
Voedingsproblemen	+	+
Verandering in gedrag/kleur	+	+
Hoge koorts	-	+
Hoesten	+	+
Loopneus	+	+
Verstopte neus	+	+
Acute otitis media	+	+
Wheezing	+	-
Niezen	+	+
Transmissie		
Via druppels	+	+
Via aerosol	+	+
Via contact	+	+

Tabel 2: Interventies genomen op de NICU met het effect op de target die onderzocht is

Interventie	Bron	Onderzoek	Voor interventie	Na interventie
Aanleren goede handhygiëne	<i>Chhapola et al. (63)</i>	Aantal nosocomiale infecties	46 per 100 neonatale opnames	21 per 100 neonatale opnames
Vertaling WHO-regels rond handhygiëne	<i>Thomas et al. (64)</i>	Compliantie van de maatregelen rond handhygiëne	26,6%	65,3%
Excessieve monitoring naleving dragen van wegwerpschorten en handschoenen	<i>Leclair et al. (65)</i>	Compliantie maatregelen	38,5%	81%
Gebruik medische mondmaskers	<i>Tong et al. (68)</i>	Aantal virale respiratoire infecties	N*-functie: 38 NICU: 3	N*-functie: 7 NICU: 2
Gebruik medische mondmaskers	<i>Milton et al. (56)</i>	Detectie grote en kleine partikels	Grote partikels: 43% Kleine partikels: 92%	Grote partikels: 11% Kleine partikels: 78%
Gebruik medische mondmaskers bij hematopoietische stamceltransplantatie patiënten	<i>Sung et al. (69)</i>	Effect op respiratoire virussen	10,3%	4,4%
Bezoek beperken tot ouders tijdens wintermaanden	<i>Szatkowski et al. (73)</i>	Aantal nosocomiale virale luchtweginfecties		Daling van 39%
Bezoek broers en zussen in NICU toelaten	<i>Horikoshi et al. (74)</i>	Incidentie RSV-infecties		Geen significant verschil
Limitatie op bezoek broers en zussen	<i>Peluso et al. (75)</i>	Aantal RSV-infecties tijdens RSV-seizoen	6,98%	1,74%
Monitor met 5 belangrijke regels rond infectiepreventie voor bezoekers	<i>El-Kafrawy et al. (76)</i>	Kennis rond de regels		Stijging van 61%
Maatregel van vroege detectie en screening van RSV-besmette neonaten	<i>Karanfil et al. (77)</i>	Aantal RSV-infecties	16,5%	7,2%