



## ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9340

### Antwoorden op de vragen van de *Risk Management Group* i.v.m. de huidige zika-epidemie en aanbevelingen voor de verschillende reizigersgroepen die naar gebieden reizen waar een zika-epidemie woedt. Stand van zaken op 25 april 2016

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides the Belgian health authorities with specific recommendations on the prevention of Zika virus infections in individuals travelling to the epidemic areas and on the management of exposed travelers upon their return

Versie gevalideerd op het College van  
Mei 2016<sup>1</sup>

Update 14 Oktober 2016

## I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De Hoge gezondheidsraad (HGR) heeft een adviesaanvraag ontvangen van de heer Christiaan Decoster, voorzitter *a.i.* van de FOD VVVL (Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu) gesteund door minister Maggie De Block m.b.t het **zika-virus**.

Sinds mei 2015 teistert een zikavirusepidemie Brazilië met snelle uitbreiding naar Latijns-Amerika en het Caribisch gebied. Tot op heden hebben meer dan 20 landen of gebieden inheemse gevallen gemeld aan de *Pan American Health Organization* (PAHO).

De Braziliaanse gezondheidsautoriteiten stelden tijdens deze epidemie in oktober 2015 ook een toename vast van het aantal pasgeborenen met microcefalie. Ondanks meerdere bevindingen die wijzen op een link tussen een intra-uteriene zikavirusinfectie en foetale afwijkingen, is een causaal verband nog niet duidelijk aangetoond.

De huidige toestand is op zijn minst heel verontrustend en op voorstel van de *Risk Assessment Group* (RAG), heeft de *Risk Management Group* (RMG) van de FOD VVVL hier intussen over beraadslaagd. Naast de informatieve maatregelen die, gezien de snelle evolutie, voorlopig reeds werden genomen, wenst de RMG ook spoedig het advies in te winnen van de HGR over de volgende aspecten:

<sup>1</sup> De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

- Welk reisadvies dient de overheid te geven aan personen die naar de gebieden zouden willen vertrekken waar besmetting met het zikavirus mogelijk is?
- Welk advies dient de overheid te geven aan personen die verblijven in gebieden waar besmetting met het zikavirus mogelijk is? Kunnen die personen daar meer bepaald verder verblijven of dient de overheid hen aan te raden terug te keren?
- Welke aanbevelingen (bv. beschermende maatregelen, medisch onderzoek voor risicopersonen, e.a.) dient de overheid te geven aan personen die naar de gebieden vertrekken waar zikavirus besmetting mogelijk is, of er verblijven?
- Wat is, volgens de huidige wetenschappelijke kennis en beschikbare informatie, het mogelijk verband tussen een zikavirusinfectie en:
  - foetale microcefalie
  - het syndroom van Guillain-Barré (SGB)

Het advies van de HGR wordt verwacht eind april 2016.

De problematiek rond het Zikavirus is een onderwerp dat volop in ontwikkeling is. Naar aanleiding van recente publicaties heeft de HGR het advies van mei 2016 opnieuw bestudeerd en een nieuwe versie uitgebracht.

## II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

### Voorafgaande opmerking

Tussen de ontvangst van deze vraag op 29 januari 2016 en het volledig formuleren van een antwoord (25 april 2016) zijn de epidemiologische situatie in verband met besmetting met het zikavirus en de kennis hieromtrent zeer snel geëvolueerd. Met het oog op deze constante evolutie geven de aanbevelingen in dit document (en de samenvatting in de tabel hieronder) de stand van zaken op het precieze moment van publicatie van dit advies weer. Internationale instellingen of instellingen met internationale uitstraling zoals het Instituut voor Tropische Geneeskunde (IMT/ITG), de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), het *European Center for Disease Control (ECDC)*, de *Centers for Disease Control (CDC)* en de *Haute Autorité de Santé (HAS)* updaten regelmatig hun documenten die online beschikbaar zijn, vooral in verband met de evolutie van de epidemie in de getroffen landen. Wij raden dus aan deze voortdurend te raadplegen voor een actuele stand van zaken in verband met de epidemie.

### Update september 2016:

Gezien de epidemiologische gegevens snel evolueren sinds de publicatie van de aanbevelingen van de HGR in mei 2016, ziet de HGR zich genoodzaakt om zich aan te sluiten bij de aanbevelingen van de WGO van begin september 2016. Er moet dus rekening worden gehouden met deze recente gegevens omtrent het risico van seksuele overdracht. Het zikavirus-RNA werd immers tot 6 maanden na de infectie in sperma teruggevonden. Zelfs als er tot nu toe geen bewijs is voor een dergelijke laattijdige seksuele overdracht en men niet weet of het virus besmettelijk blijft, kan het risico van laattijdige seksuele overdracht niet worden uitgesloten.

Naar het voorbeeld van de WGO, adviseert de HGR dus ook om, als voorzorgsmaatregel, tot 6 maanden elk onbeschermd seksueel contact te vermijden (zowel mannen als vrouwen), nadat men is teruggekeerd uit een officieel getroffen zone of totdat het advies van een deskundige werd ingewonnen en de passende diagnostische testen werden uitgevoerd.

In het bijzondere geval van asymptomatische personen die uit de getroffen gebieden terugkeren en EEN DRINGENDE ZWANGERSCHAPSWENS HEBBEN DIE NIET ZO LANG KAN WORDEN UITGESTELD, is het immers mogelijk om ongeveer 3 weken na de terugkeer een serologische test uit te voeren. Als de test negatief is, kan een recente infectie met het zikavirus redelijkerwijze worden uitgesloten.

### Aanbevelingen

1. De HGR wil eerst en vooral benadrukken dat de beste preventie voor besmetting met het zikavirus erin bestaat om ofwel niet te reizen naar de endemische / epidemische gebieden (te overwegen in bepaalde gevallen) ofwel om zich rigoureuus te beschermen tegen muggen in geval van een verblijf in endemische / epidemische gebieden (de preventiemaatregelen tegen muggen zijn verder in dit document beschreven).
2. Op basis van de huidige kennis en van de nieuwe beschikbare inlichtingen (september 2016) doet de HGR bovendien afhankelijk van het reizigersprofiel de volgende aanbevelingen in verband met het reizen en verblijven in epidemische gebieden (zoals verder in dit document omschreven) en de follow-up bij terugkeer.

Populatie	Vóór de reis naar	Tijdens het verblijf in	Bij terugkeer uit
			epidemische gebieden
<b>Zwangere vrouwen</b>	<p>Reis afraden gedurende de hele zwangerschap</p> <p>NB: als het verblijf absoluut noodzakelijk is, zie volgende kolom</p>	<p>Het verblijf afbreken</p> <p>NB: in afwachting van de terugkeer of als het verblijf absoluut noodzakelijk is</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RIGOUREUZE bescherming tegen muggen tijdens het verblijf;</li> <li>• Onthouding of bescherming bij seksueel contact tijdens verblijf</li> </ul>	<p>Voortzetten onthouding of bescherming bij seksueel contact tot advies van een deskundige<sup>2</sup> bij terugkeer</p> <p><u>In geval van actieve/recente symptomen van infectie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR<sup>3</sup> serum en/of urine (ITG<sup>4</sup>), te combineren met serologische screening test ELISA zika IgM/IgG (ITG) op convalescent serum</li> <li>• Indien negatieve PCR en positieve serologische test, bevestiging met VNT<sup>5</sup> (ITG)</li> </ul> <p><u>In geval van verdwenen symptomen of indien asymptomatisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• serologische screening test ELISA zika IgM/IgG (ITG<sup>4</sup>) 3 weken na terugkeer (ITG)</li> <li>• Indien positieve serologische test, bevestiging met VNT<sup>5</sup> (ITG)</li> </ul> <p><b>Indien PCR of VNT<sup>5</sup> positief is, beoordeling/follow-up door een gynaecoloog / verloskundige verbonden aan een universitair- of een referentiecentrum voor prenatale diagnostiek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Foetale echografie elke 3-4 weken</li> <li>• PCR van het vruchtwater indien echografische afwijkingen die op een zika-infectie wijzen</li> </ul>
<b>Vrouwen met een actieve zwangerschapswens</b>	<p>Zwangerschap uitstellen of reis afraden</p> <p>NB: als het verblijf absoluut noodzakelijk is zie volgende kolom</p>	<p>Zwangerschap uitstellen of verblijf afbreken</p> <p>NB: als het verblijf absoluut noodzakelijk is</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RIGOUREUZE bescherming tegen muggen tijdens het verblijf;</li> <li>• Onthouding of bescherming bij</li> </ul>	<p><u>In geval van symptomen van infectie:</u></p> <p>Behandeling door een deskundige<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actieve symptomen: PCR serum en/of urine (ITG), te combineren, indien negatief, met een serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG) op convalescent serum</li> <li>- Verdwenen symptomen: serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG)</li> </ul> <p>Termijn van onthouding en bescherming bij seksueel contact volgens de aanbevelingen van de deskundige<sup>2</sup></p>

<sup>2</sup> Deskundige in infectieziekten van het ITG of van een universitair referentiecentrum

<sup>3</sup> PCR = *Polymerase chain reaction*

<sup>4</sup> ITG = Instituut voor Tropische Geneeskunde

<sup>5</sup> VNT : *virus neutralization test*

		<p>seksueel contact tijdens verblijf.</p>	<p><u>Indien asymptomatisch</u>  Ofwel onthouding of bescherming bij seksueel contact tot <b>6 maanden na terugkeer</b> (aanbevelingen CDC, 01-04-2016; <b>WHO van 06-09-2016</b>)</p> <p>Ofwel onthouding of bescherming bij seksueel contact tot advies van een deskundige<sup>2</sup> bij terugkeer, om de volgende optie te bespreken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG) vanaf 3 weken na terugkeer <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indien negatief, conceptie “toegelaten”</li> <li>• Indien positieve test, termijn van onthouding en bescherming bij seksueel contact volgens de aanbevelingen van de deskundige<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Mannen van wie de partner zwanger is of wil worden</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• RIGOUREUZE bescherming tegen muggen tijdens het verblijf;</li> <li>• Onthouding of bescherming bij seksueel contact tijdens verblijf</li> </ul>	<p><u>In geval van symptomen van infectie:</u></p> <p>Behandeling door een deskundige<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actieve symptomen : PCR serum en/of urine (ITG), te combineren, indien negatief, met een serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG) op convalescent serum</li> <li>- Verdwenen symptomen : serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG)</li> </ul> <p>Indien PCR of serologie positief,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ofwel onthouding of bescherming bij seksueel contact gedurende 6 maanden (aanbevelingen CDC, 01-04-2016)</li> <li>- ofwel PCR op sperma (ITG), te herhalen indien positief en <b>twee keren</b> totdat het resultaat negatief is (idealiter in het kader van een studie/onderzoek)</li> </ul> <p><u>Indien asymptomatisch</u>  Ofwel onthouding of bescherming bij seksueel contact tot <b>6 maanden na terugkeer</b> (aanbevelingen CDC, 01-04-2016; <b>WHO van 06-09-2016</b>)  Ofwel onthouding of bescherming bij seksueel contact tot advies van een deskundige<sup>2</sup> bij terugkeer, om de volgende optie te bespreken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG) 3 weken na terugkeer</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indien negatief, conceptie « toegelaten »</li> <li>• Indien positieve test, Ofwel onthouding of bescherming bij seksueel contact gedurende 6 maanden; ofwel PCR op sperma (ITG), te herhalen indien positief <b>en twee keren</b> totdat het resultaat negatief is (idealiter in het kader van een studie/onderzoek)</li> </ul>
<p><b>Andere groepen (met inbegrip van kinderen, ouderen, immuungedeprimeerde patiënten)</b> (*)</p>		<p>Bescherming tegen muggen tijdens het verblijf</p>	<p><u>In geval van symptomen van infectie:</u></p> <p>Behandeling door een deskundige<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actieve symptomen: PCR serum en/of urine (ITG), te combineren, indien negatief, met een serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG) op convalescent serum</li> <li>- Verdwenen symptomen: serologische test ELISA zika IgM/IgG (ITG)</li> </ul> <p><u>Indien asymptomatisch:</u> Analyse gewoonlijk niet aanbevolen</p>

(\*) Er wordt aanbevolen dat kleine kinderen, ouderen of immuungedeprimeerde patiënten een arts, pediater of behandelende specialist raadplegen alvorens te vertrekken naar een endemisch of epidemisch gebied.

3. Het mogelijke verband tussen een zikavirusinfectie en foetale microcefalie:

Er kan besloten worden, in navolging van de WGO (*situation report*, 31 maart 2016), dat er binnen de wetenschappelijke wereld een brede consensus bestaat over de aanvaarding van het causaal verband tussen zika en foetale afwijkingen, en zelfs dat van nu af aan de meeste experten dit verband als zijnde definitief aangetoond beschouwen.

4. Het mogelijke verband tussen een zikavirusinfectie en het syndroom van Guillain-Barré:

Wat SGB en andere neurologische syndromen betreft is er tot nu toe vooral een epidemiologische link tussen de zika-epidemie en een toenemend aantal gevallen van SGB in verschillende landen. De wetenschappelijke evidentie op dit moment is minder overtuigend dan voor de foetale afwijkingen (alleen retrospectieve gegevens), zelfs als de meerderheid van de experten erkent dat een causale link zeer waarschijnlijk is. We beschikken niet over enige nauwkeurige informatie over de reële proportie van SGB bij zikapatiënten en in welke mate het risico voor andere infectieziekten of voor andere circulerende arbovirussen (dengue, chikungunya, westnijlvirus, etc.) hoger is.

5. Gezien de vaak beperkte diagnostische middelen ter plaatse, wordt het ook aanbevolen om een bloedtransfusie en spermadonatie in de endemische/epidemische gebieden te vermijden.

6. Ten slotte raadt de HGR de gezondheidsautoriteiten ook aan om aandachtig de evolutie van de muggenpopulaties (cycli, overleving, vectoren) in België te volgen, vooral voor een van de twee vectoren, *Aedes albopictus*, die sporadisch voorkomt in België.

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms<sup>6</sup>

MeSH term*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Zika virus	Zika virus	Zikavirus	Virus Zika	Zika-Virus
	Trip/stay	Reis/verblijf	Voyage/séjour	Reise/Aufenthalt
Health policy	Health policy	Gezondheidsbeleid	Politique de santé	Gesundheitspolitik
	Diagnosis	Diagnose	Diagnostic	Diagnose
Microcephaly	Microcephaly	Microcefalie	Microcéphalie	Mikrozephalie
Guillain-Barre Syndrome	Guillain-Barre Syndrome	Syndroom van Guillain-Barré	Syndrome Guillain-Barré	Guillain-Barré-Syndrom

MeSH (*Medical Subject Headings*) is de thesaurus van de NLM (*National Library of Medicine*) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>6</sup> De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de aanvraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises geïdentificeerd. Op basis daarvan werd een ad-hocwerkgroep samengesteld die beschikte over expertise op het vlak van infectiologie, tropische geneeskunde, virologie, medische microbiologie, gynaecologie, pediatrie, transfusiegeneskunde en immunologie. De experts van deze groep hebben een algemene en ad-hoc belangenverklaring ingevuld en de Deontologische Commissie heeft het potentiële risico op belangenconflicten geëvalueerd.

Het advies is gebaseerd op een studie van de wetenschappelijke literatuur, die zowel in wetenschappelijke tijdschriften als in rapporten van ter zake bevoegde nationale en internationale organisaties (*peer-reviewed*) werd gepubliceerd, evenals op de mening van de experts.

Voor de literatuurreview werd het sleutelwoord 'zika' gebruikt. Een voorbeeld: de zoekopdracht in PubMed op 19/04/2016 leverde 619 'hits' op, waarvan 409 alleen al voor 2016. Daaruit blijkt duidelijk dat de wetenschappelijke belangstelling voor deze infectie bijzonder recent is en dat er zowat elke dag nieuwe gegevens worden gepubliceerd. Het wetenschappelijke bewijs blijft echter algemeen gesproken zeer beperkt. Als gevolg daarvan zijn de aanbevelingen op dit moment voornamelijk gebaseerd op de opinie van de geraadpleegde experts (lage bewijskracht, bij gebrek aan grootschalige gerandomiseerde/observationale studies).

Om het advies te vervolledigen, heeft de groep van experts eveneens beroep gedaan op de vele uitgebrachte aanbevelingen van internationale gezondheidsorganisaties (CDC, ECDC, WGO, PAHO) en groepen van nationale experts adviezen geformuleerd die regelmatig worden geüpdatet en waarover meestal consensus bestaat. Het huidige advies van de HGR sluit in grote lijnen aan bij de meeste van deze internationale aanbevelingen en vermeldt de eventuele verschillen aangezien bepaalde raadgevingen aangepast werden aan de specifieke Belgische situatie. Na de goedkeuring van het advies door de werkgroep heeft het College het advies in laatste instantie bekrachtigd.

In het licht van recente gegevens (september 2016) werd er besloten - op initiatief van een van de experts uit de groep en met het akkoord van het College - om de versie van mei 2016 daar waar nodig aan te passen. De aanpassingen werden door de leden goedgekeurd (zie het punt "Samenstelling").



## IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen

CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CNPGO	<i>Conseil National Professionnel des Gynécologues et Obstétriciens (France)</i>
DEET	<i>N,N-diethyl-3-methylbenzamide</i>
ECDC	<i>European Centers for Disease Control</i>
FOD VVVL	<i>Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HGR	<i>Hoge Gezondheidsraad</i>
Ig	<i>Immunoglobuline</i>
ITG	<i>Instituut voor Tropische Geneeskunde</i>
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PHEIC	<i>Public health emergency of international concern</i>
RAG	<i>Risk Assessment Group</i>
RMG	<i>Risk Management Group</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase-PCR</i>
SGB	<i>Syndroom van Guillain-Barré</i>
TORCH	<i>Toxoplasmosis, Other Agents, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes Simplex</i>
VNT	<i>Virus neutralization test</i>
WGO	<i>Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) World Health Organization</i>

## 1 Stand van zaken

### 1.1. Zikavirus en epidemiologie

Het zikavirus is een RNA-virus dat behoort tot het geslacht '*Flavivirus*' en de familie van de '*Flaviviridae*'. Momenteel zijn er twee fylogenetische lijnen: een 'Afrikaanse' en een 'Aziatische' (deze laatste heeft de huidige epidemie veroorzaakt).

Het virus werd voor het eerst geïsoleerd in Oeganda in 1947, in het Zikawoud (Dick et al., 1952). De eerste infectie bij de mens dateert van 1954. Nadien werd er sporadisch melding gemaakt van deze infectie (endo-zoönotische overdracht door diverse muggensoorten) in tropisch Afrika en vervolgens in Zuid-Azië. Een eerste epidemie werd in 2007 gemeld op het eiland Yap in Micronesië, met een *attack rate* van 70 % (Duffy et al., 2009). In 2013 volgde een zware epidemie in Frans-Polynesië, met naar schatting 32.000 gevallen en een *attack rate* van 66 % (Cao-Lormeau & Musso, 2014). Na in 2014 Paaseiland te hebben 'aangedaan', doken vanaf maart 2015 de eerste gevallen op in het noordoosten van Brazilië, waarna de ziekte zich uitbreidde naar de rest van het land en de Zuid-Amerikaanse buurlanden (Colombia, Venezuela enz.), Centraal-Amerika (El Salvador, enz.) en de Caraïbische eilanden (Petersen et al., 2016). In april 2016 vond er een lokale overdracht van het zikavirus plaats in meer dan vijftig landen en steeg het aantal gevallen in Brazilië alleen al tot naar schatting een miljoen. De WGO riep op 1 februari 2016 de zika-epidemie uit tot '*noodsituatie voor de volksgezondheid van internationaal belang*' (*Public Health Emergency of International Concern* - PHEIC) en voorspelde dat er in 2016 op het Amerikaanse continent waarschijnlijk vier miljoen besmettingen zullen zijn (de asymptomatische besmettingen inbegrepen).

De evolutie van de epidemie verloopt dermate snel en onvoorspelbaar dat het aangeraden is zeer regelmatig de website van het ITG ([www.itg.be](http://www.itg.be)) te raadplegen. De gegevens op die site worden voortdurend geüpdatet op basis van de rapporten van internationale controleagentschappen zoals de CDC, het ECDC, de WGO enz.

### 1.2. Vectoren en besmettingsroutes

Het zikavirus wordt overgebracht door een aantal vectormuggen. De belangrijkste daarvan zijn de *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*, die overdag actief zijn (vooral halverwege de voormiddag en laat in de namiddag). Occasioneel komt er een sylvatische cyclus voor, waarin primaten en gewervelde dieren als reservoir fungeren, en onlangs ontstond er ook een urbane/periurbane cyclus, die de huidige epidemieën heeft veroorzaakt en waarin de mens de rol van reservoir vervult.

De incubatietijd is kort (3 tot 12 dagen) tijdens de vectoriële overdracht en de symptomen verschijnen binnen een week na de besmettelijke muggensteek (zie punt 1.3.). Deze vectoriële overdracht is veruit de voornaamste epidemiologisch gezien. De overdracht kan ook nog op andere manieren gebeuren, en het belang daarvan dient nog te worden aangetoond.

- Verticale overdracht moeder-kind (intra-uterien en perinataal)  
Deze besmettingsroute is ondertussen bevestigd door het aantonen van het virus in de placenta en het vruchtwater van de moeder en het weefsel van de foetus die ofwel met microcefalie, ofwel dood werd geboren of die spontaan werd afgedreven

(Besnard et al., 2014; Mlakar et al., 2016; Petersen et al., 2016). Op dit punt wordt dieper ingegaan in het antwoord op vraag 4.

- Seksuele overdracht

Bij een patiënt met homospermie werd tot tien weken na besmetting met het zikavirus levensvatbaar virus geïsoleerd uit sperma (Musso et al., 2015). Na de publicatie van de eerste versie van deze aanbevelingen (in mei 2016) werd een persistentie van het Zikavirus RNA waargenomen die tot 6 maanden aanhield in het sperma van twee verschillende reizigers die in Haïti besmet waren geraakt (Eurosurveillance, augustus 2016). Naar aanleiding van deze vaststelling verlengde de WGO (in september 2016) de aanbevolen periode van seksuele onthouding tot 6 maanden voor elke blootgestelde persoon, zelfs indien deze asymptomatisch is. Het is evenwel belangrijk om op te merken dat het, in dit stadium, nog niet gaat om een bewijs van besmettelijkheid en overdrachtsrisico, maar voorzichtigheid is geboden. Gevallen van een seksuele overdracht (van man tot vrouw, van vrouw tot man en tussen mannen) werden meermalen gepubliceerd in *peer-reviewed* tijdschriften (Foy et al., 2011; Venturi et al., 2016) of op officiële websites in Frankrijk, Italië, Argentinië, de Verenigde Staten en Nieuw-Zeeland. In één geval vond de seksuele overdracht plaats voor er symptomen van besmetting met het zikavirus optraden en in de andere beschreven gevallen tijdens of vlak na het verschijnen van de symptomen (Petersen et al., 2016). In de beschreven gevallen varieert de tijd tussen het optreden van de symptomen bij de “*index case*” en deze bij zijn partner tussen vier en negentien dagen. Een hoogst waarschijnlijk geval van seksuele overdracht na een volledig symptoomloze infectie werd gerapporteerd (Fréour et al., 2016).

Voorts dient opgemerkt te worden dat levensvatbaar virus ook werd aangetroffen in vaginaal en cervicaal vocht tot 11 dagen na aanvang van de symptomen (Prisant N et al., 2016).

- Bloedtransfusie en orgaantransplantatie

Tot op vandaag zijn er in wetenschappelijke tijdschriften nog geen gevallen beschreven van overdracht via een bloedtransfusie of orgaantransplantatie beschreven, maar theoretisch bestaat het risico tijdens de viremische fase. Tijdens de epidemie in Frans-Polynesië werd het virus vastgesteld bij ongeveer 3 % van de asymptomatische bloeddonoren (Musso et al., 2014). In Brazilië werden onlangs gevallen van overdracht via een bloedtransfusie gemeld via het netwerk voor epidemiologische surveillance. Specieke voorzorgmaatregelen worden door de transfusiecentra en de banken voor menselijk lichaamsmateriaal genomen op basis van de aanbevelingen van het FAGG<sup>7</sup>.

- Spermadonatie

Tot dusver werden er geen gevallen van overdracht via spermadonatie gemeld, maar het staat vast dat het virus nog aanwezig kan zijn tot 6 maanden na de besmetting (zie hoger). Hoe lang bewaard sperma besmettelijk kan zijn, is niet bekend.

---

<sup>7</sup> FAGG: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Tot nu toe werden er geen gevallen van overdracht via speeksel gemeld, ondanks het feit dat levend virus werd gedetecteerd in het speeksel (Barzon et al., 2016). Hoewel de levensvatbaarheid van het virus (replicatief) in urine en moedermelk werd aangetoond, werden er geen gevallen van overdracht via deze wegen gemeld (ECDC, 9 maart 2016). Daarentegen was er onlangs een geval waarin sterk werd vermoed dat het virus werd overgedragen via de tranen van een patiënt met een zeer hoge viremie (Brent et al, 2016).

### 1.3. Klinische symptomen

Ongeveer 20 % van de besmette personen ontwikkelen symptomen. Indien er symptomen optreden, zijn ze matig en verdwijnen ze spontaan. In de meeste gevallen wordt de besmetting dus niet opgemerkt (Fauci & Morens, 2016).

De vaakst voorkomende symptomen (Petersen et al., 2016) zijn huiduitslag (90 %), koorts (65 %), niet-etterige conjunctivitis (55 %) en spier/gewrichtspijn (48 %). Ze duren maximaal een week en een ziekenhuisopname is zelden nodig. Mogelijke complicaties, onder andere SGB (zie antwoord op vraag 4), komen zelden voor. De frequentie is op dit moment echter niet duidelijk vastgesteld (Broutet et al., 2016). Hoewel het oorzakelijk verband nog niet formeel is aangetoond (zie antwoord op vraag 4), stelt de WGO in zijn stand van zaken van 31 maart 2016 dat er in de wetenschappelijke wereld een grote consensus over de hoge waarschijnlijkheid van dit verband bestaat (<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/in/>). In oktober 2016 werden in een Colombiaanse cohortstudie met 68 patiënten een duidelijk tijdsverband en een onbetwistbare epidemiologische link gelegd tussen een snel optredend syndroom van Guillain-Barré (in het gemiddelde na 1 week) en een recente infectie met het zikavirus (bewezen met PCR of IgM). Dit laat vermoeden dat het syndroom eerder toe te schrijven is aan rechtstreekse virale cytotoxiciteit dan aan een auto-immuun mechanisme (Frontera & da Silva, 2016; Parra et al, 2016).

Onlangs zijn er vijf gevallen van overlijdens in Colombia bekendgemaakt die worden toegeschreven aan het zikavirus, zonder dat de risicofactoren op een slechte prognose zoals een onderliggende ziekte of een immuniteitsverlagende behandeling duidelijk konden worden geïdentificeerd (Sarmiento-Ospina et al. 2016; Arzuza-Ortega et al. 2016).

Sinds het uitbreken van de epidemie in Brazilië wijzen tal van elementen in de richting van overdracht van het zikavirus van een zwangere vrouw op haar baby en vooral van rechtstreekse betrokkenheid bij ernstige foetale, neurologische of andere complicaties (Brasil et al., 2016; Broutet et al., 2016; Calvet et al., 2016). Tijdens de epidemie in Brazilië (en in retrospectief ook in Frans-Polynesië) werd een stijging in het aantal spontane abortussen en gevallen van microcefalie (schedelomtrek kleiner dan twee standaardafwijkingen van de normale omtrek of kleiner dan het 3<sup>de</sup> percentiel, CDC, CNPGO) bij pasgeborenen vastgesteld. Daarnaast werden er op echografieën ook diverse afwijkingen waargenomen: onder andere intracraniale periventriculaire, parenchymateuze calcificaties en calcificatie van de thalamus, migratiestoornissen (lissencefalie, pachygyrie), secundaire ventriculomegalie, agenesie van de hersenbalk, artrogrypose, navelbreuk enz. (Oliveira et al., 2016). Er werden ernstige complicaties (*mors in utero*) gemeld, ongeacht de zwangerschapsfase op het moment van besmetting. Ze komen echter vaker voor in het eerste trimester (groter risico op microcefalie). Ernstige oogafwijkingen worden ook vaak gemeld (Petersen et al., 2016).

De WGO stelt in zijn stand van zaken van 31 maart 2016 dat er in de wetenschappelijke wereld een grote consensus over een reëel oorzakelijk verband bestaat tussen het zikavirus en ernstige foetale afwijkingen. Deze causaliteit wordt op dit ogenblik als aangetoond beschouwd door de meerderheid van de experts (Broutet et al. 2016; Rasmussen et al., 2016, zie antwoord vraag 4). Niettemin is er nog geen uitsluitsel over de omvang van het risico op overdracht, de meest gevoelige momenten van de zwangerschap, de frequentie en het gehele spectrum van complicaties. Op de stand van zaken voor dit specifieke punt wordt dieper ingegaan in het antwoord op vraag 4.

## 1.4. Diagnose

### **Moleculaire testen (RT-PCR)**

Het zikavirus blijft drie tot vijf dagen na aanvang van de symptomen (als die er zijn) aanwezig in het bloed. Het is mogelijk dat de viremie langer duurt bij zwangere vrouwen (Driggers et al. 2016). In dit stadium kan een diagnose van de infectie worden gesteld door viraal RNA aan te tonen (aan de hand van '*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*', RT-PCR) in het serum (of in andere lichaamsvochten zoals speeksel of urine). Momenteel zijn er verschillende PCR-tests beschikbaar die in referentielaboratoria ('*in house*') of in commerciële laboratoria worden geproduceerd. Het valt op te merken dat de viremie zeer laag is en van korte duur en dus niet altijd detecteerbaar is met standaard PCR-testen (mogelijkheid van vals negatieven).

Het virus kan langer aangetoond worden met RT-PCR in andere lichaamsvochten zoals urine (tot twee weken), **vaginale secreties (11 dagen)** en sperma (tot **6 maanden**). Een diagnose van een recente besmetting is dus ook nog mogelijk enkele dagen na afloop van de koortsfase (die overeenkomt met de viremie) door opsporing van viraal RNA.

### **Serologische testen (screening)**

Na genezing kan de diagnose van een recente besmetting met het zikavirus worden gesteld aan de hand van serologische tests om antilichamen die het organisme aanmaakt tegen het virus op te sporen. Meestal verschijnen IgM antilichamen aan het einde van de eerste week na besmetting en IgG antilichamen één-drie weken. IgG-antilichamen kunnen jaren aanwezig blijven. De meeste serologische testen die momenteel beschikbaar zijn vertonen de gebruikelijke nadelen: zoals (1) alleen retrospectieve diagnose, (2) kruisreacties met andere *flavivirussen* (denguevirus, westnijlvirus enz.) die circuleren in de zones waar het zikavirus endemisch is en (3) soms een lange aanwezigheid van de antilichamen, wat de interpretatie in latere koortsepisodes bemoeilijkt. Het ITG gebruikt op dit ogenblik een serologische test ELISA waarmee door middel van een recombinant antigeen de IgM en IgG worden opgespoord met een zeer goede gevoeligheid (> 95% in de lopende beoordelingen, persoonlijke communicatie) en een zeer goede specificiteit (Huzly et al. 2016). De test wordt in toenemende mate in de klinische praktijk als een screeningstest gebruikt (zie aanbevelingen voor het gebruik onder het antwoord op vraag 3).

### **Bevestigingstest**

Gezien de risico's op serologische gekruiste reacties, is een bevestigingstest aangewezen, de *virus neutralization test*, om met zekerheid een retrospectieve diagnose te stellen. Deze test is sinds april 2016 beschikbaar in het ITG, maar hij is duur en arbeidsintensief en moet op dit ogenblik worden voorbehouden voor situaties waarbij een zekere diagnose vereist is

(vermoeden van een zika-infectie bij een zwangere vrouw), na overleg met het referentielaboratorium (ITG).

Er worden volop diagnostische tests voor het zikavirus ontwikkeld, in het bijzonder moleculaire testen. De informatie moet voortdurend worden geüpdatet. Voor deze problematiek is het ook aangeraden zeer regelmatig de website van het ITG en vooral de informatie in verband met laboratoriumdiagnostiek te raadplegen<sup>8</sup>

### **1.5. Behandeling en preventie**

De behandeling van besmetting met het zikavirus is symptomatisch. Momenteel bestaat er geen specifieke behandeling of vaccin.

Een patiënt is immuun na besmetting (maar hoelang de natuurlijke bescherming blijft bestaan, is nog niet bekend).

In geval van een aangetoonde besmetting met het zikavirus bij een zwangere vrouw wordt een gespecialiseerde gynaecologische follow-up met maandelijks een echografie van de foetus (Petersen et al., 2016) en bespreking van een eventuele vruchtwaterpunctie aangeraden. Een PCR op vruchtwater is zeker te overwegen, maar er moet op gewezen worden dat de gevoeligheid en de specificiteit nog onbekend zijn.

Bij foetale en neurologische complicaties is een gespecialiseerde behandeling door respectievelijk een gynaecoloog-verloskundige of een neuroloog vereist.

Preventie van besmetting bestaat hoofdzakelijk uit beschermende maatregelen tegen muggen in endemische/epidemische gebieden. Die worden besproken in de antwoorden op de vragen. Daarin wordt ook de preventie van andere besmettingsroutes aangekaart.

---

<sup>8</sup> <http://labo.itg.be/lgm/nl/analysen/microbiologie/virologie.aspx>

**De kennis over de besmetting met het zikavirus evolueert razendsnel. Op het ogenblik dat we deze aanbevelingen formuleren, blijven er echter nog bijzonder veel vraagtekens en valt er nog heel wat onderzoek uit te voeren. De lijst hieronder is niet-exhaustief. Uiteraard hebben deze grijze zones een impact op de aanbevelingen, waarvoor de HGR voornamelijk is uitgegaan van het voorzichtigheidsprincipe en in lijn is gebleven met de aanbevelingen die andere wetenschappelijke referentie-instellingen hebben geformuleerd.**

- Wat is de (uiterste) variabiliteit van de vermelde termijnen (incubatietijd en viremie)?
- Wat is de klinische sensibiliteit en specificiteit van de diagnostische tests die momenteel beschikbaar zijn?
- Hoe groot is het aandeel van de aanwezigheid van het virus in de urine, de genitale mucosa van de vrouw, het sperma enz. van besmette personen met en zonder symptomen?
- Hoelang blijft het virus aanwezig bij besmette personen met en zonder symptomen?
- Hoe groot is het (kwantitatieve) risico op seksuele overdracht door besmette personen met symptomen? Bestaat er een risico op seksuele overdracht door besmette personen zonder symptomen?

## 2 Antwoorden op de vragen

Voor de antwoorden op de verschillende vragen spelen twee elementen mee:

- de verschillende reizigersprofielen;
- het onderscheid tussen epidemische en endemische gebieden.

De aanbevelingen zijn verschillend voor de algemene bevolking en voor de drie **volgende populaties**:

1. zwangere vrouwen
2. vrouwen met een actieve zwangerschapswens;
3. mannen van wie de partner zwanger is of een actieve zwangerschapswens heeft.

De aanbevelingen verschillen volgens de **bezochte regio**:

- *epidemisch gebied*: het ECDC beschouwt een gebied als epidemisch (of met een wijdverspreide overdracht) zodra er sprake is van
  - meer dan tien gevallen per regio, of
  - verschillende afzonderlijke getroffen zones, of
  - een actieve overdracht gedurende meer dan twee maanden.

De overdracht (mens-mug-mens) wordt er als groot beschouwd en het risico op besmetting is er bijgevolg hoog, ook voor reizigers;

- *endemisch gebied* (mogelijke overdracht en < 10 autochtone gevallen gerapporteerd): dit geldt voor zowat het hele tropische/subtropische gebied waar de mogelijke vectoren (muggengeslacht *Aedes*) aanwezig zijn en waar er sporadische gevallen zijn gemeld. Deze epidemiologische toestand valt ook te verwachten in de postepidemische fase, als het virus duurzaam gevestigd is in een bepaald gebied.

We herinneren er nogmaals aan dat de epidemiologische toestand razendsnel evolueert. De lijst met landen en epidemische gebieden wijzigt voortdurend en de HGR verwijst in dit document regelmatig naar het ITG en de verschillende instellingen die voortdurend geüpdatete informatie over de epidemie verschaffen (CDC, ECDC, WGO enz.).

### 2.1 Welk reisadvies dient de overheid te geven aan personen die naar de gebieden zouden willen vertrekken waar besmetting met het zikavirus mogelijk is?

#### 2.1.1 Algemene bevolking

Voor de algemene bevolking is de morbiditeit als gevolg van besmetting met het zikavirus zeer laag (en is waarschijnlijk lager dan de morbiditeit als gevolg van andere virussen die in de endemische gebieden circuleren, zoals het denguevirus en het chikungunyavirus).

De HGR beveelt geen specifieke reisbeperking aan, ook niet voor de epidemische gebieden. Met het oog op de volksgezondheid kan een deelname aan massa-evenementen in epidemische gebieden (Olympische Spelen in Brazilië) aanleiding geven tot een terechte bezorgdheid voor een brede secundaire verspreiding (Bogoch et al., 2016). Dit onderwerp valt echter buiten het kader van het advies dat door de bevoegde overheden werd gevraagd en de HGR doet hierover geen uitspraak in dit document.



De HGR raadt in elk geval aan om de preventiemaatregelen tegen muggen (die niet alleen beschermen tegen besmetting met het zikavirus, maar ook tegen infecties zoals dengue of chikungunya) toe te passen. Deze zijn hieronder samengevat en uitgebreid beschreven in bijlage 1 (vanaf zonsopgang tot kort na zonsondergang):

- lange en bedekkende kleding dragen (tijdens de perioden wanneer de muggen het actiefst zijn);
- antimuggenmiddel aanbrengen op kleding (permethrine/deltamethrine);
- onbedekte delen van de huid beschermen met antimuggenmiddel (diethylmetatoluamide, DEET<sup>9</sup> of picaridin of IR3535 of p-menthaan 3,8 diol);
- airconditioning gebruiken of (als er geen airconditioning is) een muskietennet dat bij voorkeur geïmpregneerd is.

In dit stadium zijn er geen formele argumenten die een verhoogd morbiditeitsrisico bij kleine kinderen, ouderen of immuungedeprimeerde patiënten staven. De recent gemelde overlijdens van personen met onderliggende morbiditeit en het feit dat andere arbovirussen ernstigere gevolgen hebben bij “kwetsbare” personen, moeten echter aanleiding geven tot voorzichtigheid. Aangezien er op dit moment geen specifieke aanbevelingen zijn voor deze verschillende groepen die mogelijk een risico lopen en omdat de wetenschappelijke gegevens snel evolueren, raadt de HGR aan om alvorens te vertrekken naar een endemisch of epidemisch gebied systematisch een arts, pediater of behandelende specialist te raadplegen.

**Met het oog op de recente bevestiging van mogelijke ernstige complicaties bij de foetus als gevolg van het zikavirus, en de vele vraagtekens over de omvang en de duur van het risico op seksuele overdracht, formuleert de HGR de volgende aanbevelingen (die aansluiten bij de internationale aanbevelingen) voor de volgende drie specifieke groepen:**

#### 2.1.2 Zwangere vrouwen

Het verband tussen ernstige complicaties bij de foetus en besmetting met het zikavirus wordt momenteel als matig beschouwd (Rasmussen et al, 2016) en als dusdanig aanvaard door de volledige wetenschappelijke gemeenschap (WGO, 31 maart 2016). Bovendien wijzen recente waarnemingen erop dat ernstige complicaties bij de foetus in elk zwangerschapsstadium kunnen optreden. Daarnaast zijn de frequentie en de tijd dat het zikavirus levensvatbaar blijft in biologische lichaamsvochten van de moeder en in de foetale weefsels nog volledig onbekend.

Daarom raadt de HGR zwangere vrouwen aan:

- tijdens de volledige zwangerschapsduur elke niet-noodzakelijke reis naar regio's die de internationale gezondheidsautoriteiten definiëren als epidemisch (zie de voortdurend geüpdatete lijst van ITG, CDC, ECDC) te annuleren of uit te stellen;
- de rigoureuze preventiemaatregelen tegen muggen overdag toe te passen indien de reis absoluut noodzakelijk is en onbeschermd seksueel contact tijdens het verblijf en na terugkeer te vermijden tot het advies van een deskundige in infectieziekten;

<sup>9</sup> N,N-diethyl-3-methylbenzamide

- indien een verblijf in epidemisch gebied toch plaatsvindt, (1) een deskundige in infectieziekten te raadplegen om de manier te bespreken waarop een infectie (asymptotisch) door het zikavirus uitgesloten of bevestigd kan worden en (2) de behandelende gynaecoloog te raadplegen om een specifieke follow-up van de zwangerschap te waarborgen, verbonden aan een universitair- of een referentiecentrum voor prenatale diagnostiek;
- onmiddellijk contact op te nemen met een deskundige in infectieziekten als er signalen van een infectie optreden in de weken die volgen op een verblijf in een epidemische/endemische zone.

### 2.1.3 Vrouwen met een actieve zwangerschapswens

Het causaal verband tussen het zikavirus en ernstige foetale misvormingen is intussen vastgesteld, maar hoelang het zikavirus levensvatbaar kan blijven in biologische lichaamsvochten (en dus overdraagbaar is op de foetus) is nog onbekend. Of het mogelijk is dat een asymptomatische infectie ook foetale complicaties kan veroorzaken is nog niet geweten, maar dit lijkt zeer waarschijnlijk.

Daarom raadt de HGR vrouwen met een actieve zwangerschapswens aan om:

- elke niet-noodzakelijke reis naar regio's met epidemische overdracht te annuleren of uit te stellen;
- de rigoureuze preventiemaatregelen tegen muggen toe te passen indien de reis absoluut noodzakelijk is;
- indien de reis noodzakelijk is, vermijden zwanger te worden (onthouding, beschermd seksueel contact) tijdens het verblijf en bij terugkeer<sup>(\*cf. verder)</sup>:
  - OFWEL gedurende 6 maanden (WGO 06-09-2016) althans als de partner ook gereisd heeft naar de getroffen zones
  - OFWEL tot er gespecialiseerd advies wordt ingewonnen bij een deskundige in infectieziekten (om de testen te bespreken die een zika-infectie kunnen uitsluiten, zie antwoord op vraag 3);
- onmiddellijk contact op te nemen met een deskundige in infectieziekten als er infectiesymptomen zijn opgetreden tijdens of binnen 2 weken na een verblijf in een epidemisch gebied.
- Indien de vrouw zwanger geworden is gedurende of na een verblijf in epidemisch gebied, (1) een deskundige in infectieziekten te raadplegen om de manier te bespreken waarop een infectie door het zikavirus uitgesloten kan worden en (2) de behandelende gynaecoloog te raadplegen om een specifieke follow-up van de zwangerschap te waarborgen, verbonden aan een universitair- of een referentiecentrum voor prenatale diagnostiek.

NB: als de mannelijke partner zich ook in een epidemisch gebied heeft begeven, zie punt 2.1.4.

(<sup>c</sup>) *Bespreking van deze aanbeveling (aanpassing van september 2016) :*

*De aanbevelingen van de WGO van 6 september 2016 raden vanaf nu elk onbeschermd seksueel contact af gedurende 6 maanden na een reis. Voor koppels met een dringende zwangerschapswens (of die onbeschermd contacten wensen) blijft de mogelijkheid open om met een deskundige in infectieziekten de eventuele diagnostische onderzoeken te bespreken. Dankzij de toenemende expertise in de referentiecentra kan men met passende testen bijna met zekerheid een infectie uitsluiten rond ongeveer 3 weken na de terugkeer. Publicaties hieromtrent worden binnenkort verwacht.*

#### 2.1.4 Mannen van wie de partner zwanger is of wil worden

We beschikken nog niet over betrouwbare informatie over het aantal besmette mannen (al dan niet met symptomen) die het virus uitscheiden in het sperma, de duur en levensvatbaarheid van het aanwezige virus, en dus over het reële risico op seksuele overdracht.

Daarom raadt de HGR mannen van wie de partner zwanger is of wil worden, aan om:

- Rigoureuze preventiemaatregelen tegen muggen te nemen bij een verblijf in een epidemisch gebied;
- onbeschermd seksueel contact tijdens het verblijf en bij terugkeer (<sup>c</sup>cf. verder) te vermijden:
  - OFWEL gedurende 6 maanden (aanbevelingen **WGO 6-09-2016**)
  - OFWEL tot er gespecialiseerd advies werd ingewonnen bij een deskundige in infectieziekten (om de testen die een zika-infectie kunnen uitsluiten te bespreken, zie antwoord op vraag nr. 3)
- onmiddellijk contact op te nemen met een deskundige in infectieziekten als er infectiesymptomen zijn opgetreden binnen 2 weken tijdens of na een verblijf in een epidemisch gebied.

**\*Opmerking :** sinds de publicatie van de vorige aanbevelingen (in mei 2016) zijn gevallen aangetoond van overdracht door een asymptomatische reiziger.

#### **2.2 Welk advies dient de overheid te geven aan personen die verblijven in gebieden waar besmetting met het zikavirus mogelijk is? Kunnen die personen daar meer bepaald verder verblijven of dient de overheid hen aan te raden terug te keren?**

Voor personen die verblijven in landen waar besmetting met het zikavirus mogelijk is, ligt in de aanbevelingen ook de nadruk op het infectierisico in een epidemische context en bij risicogroepen zoals hoger beschreven.

- **Aan de algemene bevolking** (met inbegrip van kinderen, ouderen en immuungedepriëerde patiënten) raadt de HGR niet aan de regio te verlaten, zelfs als er een epidemie woedt, maar benadrukt ze nogmaals het algemene nut van

aangepaste bescherming tegen muggen (zie de gedetailleerde maatregelen in bijlage 1).

- **Aan zwangere vrouwen** raadt de HGR aan hun verblijf in epidemisch gebied af te breken indien het verblijf niet noodzakelijk is. In afwachting van de terugkeer, of als het verblijf noodzakelijk wordt geacht, moeten de preventiemaatregelen tegen muggen rigoureuze worden toegepast. Seksueel contact dient vermeden te worden of er moet bescherming worden gebruikt tot er bij terugkeer advies van een deskundige in infectieziektes werd ingewonnen.
- **Aan vrouwen met een actieve zwangerschapswens** raadt de HGR aan te vermijden zwanger te worden (onthouding of beschermd seksueel contact) tijdens het verblijf in epidemisch gebied en ofwel tot **6 maanden (aanbevelingen van de WGO 06-09-2016)** na terugkeer ofwel tot na terugkeer advies van een deskundige in infectieziektes werd ingewonnen. Als de zwangerschapswens voorrang krijgt, is het beter het epidemische gebied te verlaten.
- **Aan mannen van wie de partner zwanger is of wil worden**, raadt de HGR onthouding of beschermd seksueel contact aan tijdens het verblijf en ofwel tot 6 maanden na terugkeer, **ongeacht of er al dan niet symptomen van een Zika-infectie zijn opgetreden**, ofwel tot na terugkeer advies van een deskundige in infectieziektes werd ingewonnen. Als de zwangerschapswens van de partner voorrang krijgt, is het beter het epidemische gebied te verlaten.

### 2.3 Welke aanbevelingen (bv. beschermende maatregelen, medisch onderzoek voor risicopersonen, e.a.) dient de overheid te geven aan personen die naar de gebieden vertrekken waar besmetting met het zikavirus mogelijk is, of er verblijven?

De aanbevelingen in verband met reizen naar en verblijven in epidemische gebieden en de algemene of specifieke voorzorgsmaatregelen die afhankelijk van het reizigersprofiel nodig zijn, werden al gedetailleerd besproken in de antwoorden op vraag 1 en 2.

Ter herinnering

Er geldt **geen beperking voor reizen/verblijven in epidemische gebieden voor de algemene bevolking**, maar we herinneren aan het algemene nut van een adequate bescherming tegen muggen. Voor drie specifieke groepen reizigers gelden er andere aanbevelingen:

- zwangere vrouwen wordt nadrukkelijk aangeraden **niet naar epidemische gebieden te reizen of er te verblijven**. Indien dit onvermijdelijk is, is een rigoureuze preventie tegen muggen onontbeerlijk en moet er bescherming worden gebruikt bij eventueel seksueel contact tijdens het verblijf en tot na terugkeer tot er advies van een deskundige in infectieziektes werd ingewonnen;
- vrouwen met een actieve zwangerschapswens wordt nadrukkelijk aangeraden **niet zwanger te worden tijdens een verblijf in epidemische gebieden** (onthouding/beschermd seksueel contact) en ofwel tot **6 maanden (aanbevelingen van**

de WGO 06-09-2016) na terugkeer ofwel tot na terugkeer advies van een deskundige in infectieziektes werd ingewonnen;

- mannen van wie de partner zwanger is of wil worden en die genoodzaakt zijn te verblijven in epidemische gebieden wordt nadrukkelijk aangeraden **seksueel contact te vermijden tijdens het verblijf en na de terugkeer: ofwel gedurende 6 maanden**, zowel voor asymptomatische personen als voor personen met **een aangetoonde infectie**, ofwel tot advies van een deskundige in infectieziektes werd ingewonnen.

In verband met de behandeling en een eventueel medisch onderzoek na een verblijf in een regio waar besmetting met het zikavirus mogelijk is, halen we in dit antwoord verschillende mogelijke situaties aan. Omdat deze problematiek razendsnel evolueert, is het hier niet de bedoeling om nauwkeurige beslissingsbomen op te stellen die later toch aangepast moeten worden, maar de grote gedragslijnen aan te geven. Daarbij wordt steeds gekeken naar experts op het vlak van referentiediagnostiek.

Na een verblijf in epidemisch (/endemisch) gebied, kunnen er zich verschillende situaties voordoen:

- symptomatische reiziger: acute koortssymptomen (actief of verdwenen);
- afwijkingen bij de foetus vastgesteld bij een zwangere vrouw die werd blootgesteld;
- reiziger bij wie SGB werd vastgesteld;
- asymptomatische reiziger.

### 2.3.1 Reiziger met symptomen die kunnen wijzen op besmetting met het zikavirus

Symptomen die kunnen wijzen op een besmetting met het zikavirus worden in de “stand van zaken” van de WGO beschreven. De WGO heeft op 12 februari 2016 voor de epidemiologische surveillance een 'voorlopige' definitie van verdachte, waarschijnlijke en bevestigde gevallen opgesteld<sup>10</sup>. ECDC heeft ook een definitie van gevallen opgesteld<sup>11</sup>.

Twee klinische situaties kunnen voorkomen: ofwel zijn de symptomen actief/recent ofwel zijn ze al meer dan een week verdwenen.

- **Koortsfase/ actief symptomatische fase/ recente fase**

De volgende RT-PCR-tests kunnen worden uitgevoerd:

- PCR in het serum en/of in het speeksel indien  $\leq 3$  à 5 dagen na aanvang van de symptomen; combinatie van de twee afnames kan de gevoeligheid verhogen;
- PCR in de urine indien  $\leq 10-14$  dagen na aanvang van de symptomen.

We wijzen erop dat infecties, zelfs symptomatische, gepaard kunnen gaan met een zwakke viremie/virurie. Een negatief testresultaat sluit besmetting dus niet uit.

<sup>10</sup> [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204381/1/WHO\\_ZIKV\\_SUR\\_16.1\\_eng.pdf?ua=1e](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204381/1/WHO_ZIKV_SUR_16.1_eng.pdf?ua=1e)

<sup>11</sup> [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/patient-case-management/Pages/case-definition.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/patient-case-management/Pages/case-definition.aspx)

Als die periode verstreken is, hebben moleculaire tests geen nut meer, bovendien MOET er voor een correcte interpretatie de startdatum van de koorts op het aanvraagformulier voor het ITG vermeld worden.

#### Specifieke gevallen

Voor een zwangere vrouw is het mogelijk een PCR-test uit te voeren op het vruchtwater, als de infectie bevestigd is door een PCR op andere vochten of na een positieve bevestigingstest (VNT, zie verder) en op voorwaarde dat men op de echografie vermoedelijke foetale afwijkingen waarneemt. In dit geval wordt er een vruchtwaterpunctie aanbevolen 3 tot 4 weken na de acute fase en vanaf de 22<sup>ste</sup> zwangerschapsweek (*Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique*, cnpgo.org, voorlopig advies van 15 april 2016). De sensitiviteit, de specificiteit en de duur van de positiviteit van PCR op vruchtwater zijn nog niet gekend. Een negatief testresultaat sluit een besmetting via de placenta waarschijnlijk niet uit; een positief testresultaat betekent niet noodzakelijk dat er schadelijke gevolgen zijn voor de foetus (en zegt ook niets over de aard/ernst ervan).

Bij de bevalling, in het geval van een geïnfecteerde moeder, is het ook mogelijk een PCR uit te voeren op navelstrengbloed alsook op de placenta. Een serologische screeningstest, indien positief, gevolgd door een VNT bevestigingstest zijn ook aangewezen (zie verder), net zoals een opvolging door een pediater (cnpgo.org).

Bij een man met een bewezen of bevestigde infectie (PCR/serologie, zie beneden) en van wie de partner zwanger is of wil worden, is een gespecialiseerde follow-up - idealiter in het kader van een onderzoek en na contact met het referentielabo van het ITG - mogelijk om PCR op het sperma uit te voeren en deze te herhalen indien ze positief is totdat het resultaat negatief is.

Uit ervaring blijkt dat de virale lading in sperma hoger ligt dan in andere lichaamsvochten. Omdat de virale lading in het sperma soms op een ongelijke manier evolueert, verdient het toch wel de voorkeur om twee negatieve testen op twee verschillende tijdstippen te krijgen, alvorens de patiënt als niet-besmettend te beschouwen.

- **Na afloop van koortsfase (meer dan een week)**

Een serologische test is vooral verantwoord als hij gevolgen heeft voor het klinische beleid, hetgeen voor de grote meerderheid van de reizigers niet het geval zal zijn. De serologische evaluatie is noodzakelijk of te overwegen in de volgende situaties :

#### Zwangere vrouwen

Dit is een situatie waarbij een medische beoordeling onontbeerlijk is. Ongeveer vijf tot zeven dagen na aanvang van de symptomen kunnen IgM-antilichamen aangetoond worden. IgG-antilichamen verschijnen na 1 tot 3 weken. De sensitiviteit van de momenteel in het ITG gebruikte test is hoog (op voorwaarde dat zowel de IgG en IgM antilichamen opgespoord worden). Aangezien er een risico blijft bestaan op vals positieven (kruisreactie met andere *flavivirussen*) moet er een bevestigingstest (VNT) worden uitgevoerd, die in het ITG beschikbaar is, om met zekerheid een diagnose te kunnen stellen. Bijgevolg,

- als IgM en/of IgG-antilichamen gedetecteerd worden: een recente besmetting is waarschijnlijk/mogelijk; indien ook de VNT bevestigingstest positief is: verwijzing naar de behandelende gynaecoloog voor evaluatie, follow-up en eventuele door verwijzing naar een gynaecoloog, werkzaam in een universitair- of een referentiecentrum voor prenatale diagnostiek.
- als de IgM- en IgG-testen drie weken na terugkeer negatief zijn: besmetting met het zikavirus is hoogstwaarschijnlijk uitgesloten (zeker als de waarschijnlijkheid bij aanvang laag is).

#### Vrouwen met een actieve zwangerschapswens

Als men beslist om de patiënte te evalueren is het belangrijk te wachten tot drie weken na de terugkeer alvorens serologische testen (IgM en IgG) uit te voeren.

- Als één van deze testen positief is: een recente besmetting is waarschijnlijk of mogelijk; het is aangewezen om 2 tot 4 weken te wachten om zwanger te worden.
- Als beide testen op dit moment negatief zijn, kan een besmetting met het zikavirus redelijkerwijs worden uitgesloten.

#### Mannen van wie de partner zwanger is of wil worden

Als men beslist om de patiënt te evalueren, is het belangrijk te wachten tot drie weken na de terugkeer alvorens serologische testen (IgM en IgG) uit te voeren.

- Als één van deze testen positief is: een recente besmetting is waarschijnlijk/mogelijk;  
Het is daarna mogelijk - idealiter in het kader van een studie en na contact met de klinici/labo van het ITG – om een PCR op het sperma uit te voeren en deze te herhalen indien ze positief is totdat resultaat negatief is.
- Als beide testen op dit moment negatief zijn, kan een besmetting met het zikavirus redelijkerwijs worden uitgesloten.

### 2.3.2 *Vaststellen van afwijkingen bij de foetus of pasgeborene na een mogelijke blootstelling aan het zikavirus*

Een combinatie van PCR's en serologische tests is geïndiceerd als er bij een zwangere vrouw die waarschijnlijk werd blootgesteld in een epidemisch gebied (of via seksueel contact) suggestieve afwijkingen bij de foetus (microcefalie, intracraniale calcificaties) of andere complicaties bij de foetus of de pasgeborene (*mors in utero*, foetale groeivertraging, microftalmie, oogafwijkingen enz.) worden vastgesteld. De aanpak beschreven onder punt 2.3.1 (specifieke gevallen) moet weliswaar geval per geval aangepast worden door een gespecialiseerd multidisciplinair team (gynaecoloog/infectioloog/neonatoloog), dat ook zorgvuldig naar alternatieve diagnoses op zoek zal gaan.

### 2.3.3 *Reizigers met het syndroom van Guillain-Barré (SGB)*

Indien SGB optreedt tijdens een verblijf in de tropen, is een volledig serologisch onderzoek eveneens geïndiceerd, voornamelijk om epidemiologische redenen. Het opsporen van een recente besmetting met het zikavirus is zeker gerechtvaardigd, net als het opsporen van andere uitlokkende ziekteverwekkers (denguevirus, chikungunyavirus, westnijlvirus enz.), na overleg met een infectioloog en/of een deskundige van het ITG.

### 2.3.4 *Asymptomatische reiziger*

In het algemeen is er geen specifieke aanbeveling voor de overgrote meerderheid van asymptomatische reizigers die terugkeren uit endemische/epidemische gebieden en is het van geen enkel klinisch belang om diagnostische testen uit te voeren naar het zikavirus bij personen die geen symptomen vertoonden tijdens of na hun verblijf.

Zoals hierboven al meerdere malen is aangehaald, bestaat er hierop een grote uitzondering voor blootgestelde zwangere vrouwen, wegens de onzekerheden over het foetaal overdrachtsrisico bij een asymptomatische viremie (dat echter heel waarschijnlijk lijkt). In dit geval wordt er een diagnostische aanpak zoals beschreven onder punt 2.3.1 (*na afloop koortsfase*) aanbevolen. Een negatieve IgM/IgG serologische test na meer dan 3 weken na de terugkeer laat toe om een bron van grote stress weg te nemen bij de meerderheid van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld.

Tot slot kan er ook voor asymptomatische reizigers, vrouwen of mannen met een (dringende) actieve kinderwens een serologische beoordeling overwogen worden, zoals beschreven onder punt 2.3.1 (*na afloop koortsfase*), nadat dit met een deskundige in infectieziekten besproken werd. De (lange) periode van onthouding/beschermde contacten die op dit ogenblik wordt aanbevolen **door de WGO**, kan namelijk ingekort worden, als 3 weken na de terugkeer de IgM/IgG testen negatief zijn. Het is aangewezen om dit **vooraf met een deskundige te bespreken**.

### 2.4 **Wat is, volgens de huidige wetenschappelijke kennis en beschikbare informatie, het mogelijk verband tussen een zikavirusinfectie en foetale microcefalie en/of het syndroom van Guillain-Barré?**

Het is hier belangrijk te herinneren dat de causaliteit tussen een (vermoedelijke) pathogeen en een ziekte niet kan bewezen worden alleen met epidemiologische studies. Andere wetenschappelijke argumenten zijn noodzakelijk en worden in de volgende criteria van Bradford Hill samengevat :

1. temporaliteit (oorzaak gaat vooraf aan effect-**necessary condition**);
2. biologische plausibiliteit;
3. consistentie (zelfde associatie in verschillende studies en populaties);
4. kracht van associatie (*risk ratio, rate ratio of odds ratio in cohort/ case-control studies*);
5. exclusie van alternatieve verklaringen;
6. blootstelling-responsrelatie;
7. cessatie (wegnemen van de veronderstelde oorzaak maakt het effect ongedaan);
8. analogie met oorzaak-gevolgrelatie in andere ziekten.

Experten hebben onlangs in detail deze causale verbanden opnieuw bekeken voor de volgende twee mogelijke complicaties:

- **Foetale microcefalie**

Op dit moment leveren ecologische studies, *case reports*, *case-control* en *cohort* studies aanwijzingen voor associatie tussen zika en **microcefalie**:



1. temporaliteit: ecologische studies te Brazilië en in Frans-Polynesië (Soares de Araújo et al., 2015 en Reefhuis et al., 2016); gemelde gevallen waarbij de zika-infectie telkens de kenmerkende foetale afwijking voorafgaat.
2. biologische plausibiliteit
  - a. neurotropisme van zikavirus is lang bekend uit dierproeven (muizen, Rhesus apen) (Dick, 1952; Dick et al., 1952).
  - b. zikavirus aangetoond in foetale weefsels (maar klinische of onrechtstreekse diagnose bij moeders): ECDC, 2016; Schuler-Faccini et al., 2016; Oliveira Melo et al., 2016; Mlakar et al., 2016; Calvet et al., 2016; Martines et al., 2016; Sarno et al., 2016; Meaney-Delman et al., 2016.
3. consistentie: *case series* in Brazilië en Frans-Polynesië en *case reports* gaan in andere landen en bij reizigers in dezelfde richting.
4. kracht van associatie
  - a. Prospectieve cohortstudies bij Braziliaanse zwangere vrouwen, met een afwijkende foetale echografie in 12/ 42 PCR zika seropositieve zwangere vrouwen (29 %) tegen 0/16 in zika seronegatieve vrouwen (0%) (Brasil et al., 2016);
  - b. *Minder krachtig*: retrospectieve cohortstudie in Frans-Polynesië: inschatting (door modellering) van 95 gevallen van microcefalie per 10.000 geïnfecteerde zwangere vrouwen tijdens de epidemie, te vergelijken met baseline prevalentie van 2 gevallen per 10.000 pasgeboren (Cauchemez et al., 2016).
5. exclusie van alternatieve verklaringen- nog onvoldoende- zijn er cofactoren, eventueel eerder doorgemaakte infectie? Serostatus?
6. blootstelling- responsrelatie; waarschijnlijk niet relevant hier;
7. cessatie; voor individu niet relevant;
8. analogie met oorzaak-gevolgrelatie in andere ziekten- relatie neurologische schade en calcificaties bij overige infecties (TORCH<sup>12</sup>).

Een eerste overzicht van de associatie zika-microcefalie verscheen in het tijdschrift *New Engl J Med* van 28 maart 2016 (Broutet et al., 2016) en is beschikbaar in Bijlage 2. In een recente uitgebreidere review (15 april 2016), eveneens gepubliceerd in het tijdschrift *New Engl J Med*, besluiten de auteurs dat van nu af aan de eerste vier hoofdcriteria van Bradford vervuld zijn met de huidige evidentie en dat dus het causaal verband tussen het zikavirus en micorcefalie/hersenmisvorming formeel is vastgesteld.

In dezelfde review wordt er ook een andere set van 7 criteria, die als een wetenschappelijk referentiekader gebruikt worden om de teratogene werking van een agens aan te tonen, in detail beoordeeld. De auteurs tonen aan dat criteria 1, 3 en 4 vervuld worden, waardoor er ook kan besloten worden dat er een causaal verband is tussen een prenatale zika-infectie en microcefalie/hersenmisvorming. Volgens hen wordt het gebrek aan een formeel experimenteel bewijs in een diermodel (criteria 5) "gecompenseerd" door het ontbreken van een alternatieve verklaring. De twee overzichtstabellen (Bradford Hill en Shepard) zijn beschikbaar in Bijlage 3.

<sup>12</sup> *Toxoplasmosis, Other agents, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes Simplex*

NB: Aanvullende informatie van het epidemiologisch toezicht op **microcefalie/cerebrale afwijkingen**, gemeld aan de WGO (<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/>):

- 6.000 gevallen van microcefalie/cerebrale afwijkingen gerapporteerd uit Brazilië in de laatste 6 maanden (incidentie van 2,8 per 10.000 levende geboorten in zika endemische provincies, te vergelijken met 0,6 gevallen/10.000 in Braziliaanse provincies zonder zikatransmissie; ongeveer 950 gevallen ervan bewezen met congenitale infectie of/of recente zika-infectie).
- Verhoogde incidentie van microcefalie/cerebrale afwijkingen in Frans-Polynesië tijdens de zika-epidemie (Cao-Lormeau et al., 2016).
- 50 gevallen van microcefalie in Colombia sinds januari 2016, inclusief 8 gevallen met bewezen zika-infectie.
- 2 gevallen bij reizigers, één in Verenigde Staten en één in Slovenia (beide besmet in Brazilië).

**Er kan dus besloten worden, in navolging van de WGO (*situation report*, 31 maart 2016), dat er binnen de wetenschappelijke wereld een brede consensus bestaat over de aanvaarding van het causaal verband tussen zika en foetale afwijkingen, en zelfs dat van nu af aan de meeste experts dit verband als zijnde definitief aangetoond beschouwen.**

- **Syndroom van Guillain-Barré (SGB)**

Op dit moment geven ecologische studies, *case reports*, *case-control* en retrospectieve *cohort* studies volgende aanwijzingen voor associatie tussen zika en **SGB**:

1. temporaliteit

- a. bewaking van ecologische associatie/ aggregaat surveillance in Frans-Polynesië en andere eilanden in de Pacific (Mallet et al., 2016; Craig et al., 2016; WHO, 2016) na een epidemie van zikavirus;
- b. retrospectieve case-control studie in Frans-Polynesië (Cao-Lormeau et al. 2016): op 42 gevallen van SGB, vertoonden 41 (98%) neutraliserende antistoffen tegen het zikavirus, tegenover 56 % in de controlegroep. Er was daarentegen geen verschil in de frequentie van antidengue antistoffen tussen de gevallen (SGB) en de controlegroep. Bovendien was de aandoening polyneuropathie vrij bijzonder/ongewoon. Zwakke punten van de studie: mogelijkheid van kruisreactie dengue-zika met de gebruikte serologische testen; andere oorzaken van SGB werden niet onderzocht.
- c. prospectieve studie in Colombia met een cohort van 68 SGB-patiënten: er is een duidelijk bewezen toename van het aantal SGB-gevallen tijdens de zika-epidemie. Nog belangrijker is dat bij de meeste van deze SGB-patiënten een recente infectie met het zikavirus (PCR, IgM) is aangetoond (Frontera & da silva, 2016; Parra et al, 2016)

2. biologische plausibiliteit

- a. *case reports*: Frans-Polynesië (Oehler et al., 2014; Cao-Lormeau et al., 2014; Thomas et al., 2016).
- b. *case reports* gecompileerd (Broutet et al., 2016).
- c. prospectieve studie in Colombia (zie punt 1.c), waar de symptomen van een zika-infectie na gemiddeld een week werden gevolgd door het SGB.

3. consistentie – onduidelijkheid maar gelijkaardige gegevens duiken op in Zuid-Amerika (bijkomende bijdrage door de studie in Colombia, die is gepubliceerd in oktober 2016).
4. kracht van associatie – nog geen prospectieve cohorten;
5. exclusie van alternatieve verklaringen- vaak onvoldoende geadresseerd in de casus beschrijvingen; ook in de Colombiaanse studie die in oktober 2016 gepubliceerd werd (waarin echter tamelijk systematisch onderzoek naar andere arbovirosen werd uitgevoerd).
6. blootstelling–responsrelatie: (niet relevant);
7. cessatie: niet relevant voor individu;
8. analogie met oorzaak-gevolgrelatie in andere ziekten- associatie SGB met infecties algemeen is sterk; ook vaker beschreven bij *flavivirus* infecties.

Een gedetailleerde beschrijving door Broutet et al. (2016) van alle gerapporteerde individu en populatie-gebaseerde gevallen van SGB en microcefalie gelinkt met zika is beschikbaar in bijlage 2.

In vergelijking met de gegevens van mei 2016, levert de Colombiaanse cohortstudie (gevallen van het SGB), die in oktober 2016 gepubliceerd werd, bijkomende argumenten voor het verband tussen het zikavirus en het SGB, zelfs als er nog geen formele causale link kon worden bewezen (alle criteria van Bradford Hill zijn nog niet aanwezig).

NB: Aanvullende informatie van het epidemiologisch toezicht aan de WGO gerapporteerd (<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/>) over **SGB**:

- verhoogde incidentie van SGB sinds het begin van de epidemie in vergelijking met vroegere jaren in Frans-Polynesië (n = 42, 20 maal toename; 0,24 per 1.000 zika-infecties), Brazilië (n = 1439, 19 % toename), Colombia (n = 258), San Salvador (n = 110), Venezuela (n = 578), Suriname (n = 10).
- Een grote proportie hebben een zika-achtige ziekte gehad en bij sommige gevallen werd een recente zika-infectie bewezen.
- 2 gevallen van andere neurologische complicaties gelinkt met bewezen zika-infectie werden gerapporteerd: 1 geval van acute myelitis in Guadeloupe (Mécharles et al., 2016) en 1 geval van meningo-encefalitis in Frankrijk (Carteaux et al., 2016).

## Samengevat

Wat SGB en andere neurologische syndromen betreft is er tot nu toe vooral een epidemiologische link tussen de zika-epidemie en een toenemend aantal gevallen van SGB in verschillende landen. De wetenschappelijke evidentie op dit moment is minder overtuigend dan voor de foetale afwijkingen (alleen retrospectieve gegevens), ook al erkent de meerderheid van de experts dat een causale link zeer waarschijnlijk is (deze waarschijnlijkheid is nog groter na de publicatie van de cohortstudie in oktober 2016). We beschikken niet over enige nauwkeurige informatie over de reële proportie van SGB bij zikapatiënten en in welke mate het risico voor andere infectieziekten of voor andere circulerende arbovirussen (dengue, chikungunya, westnijlvirus, etc.) hoger is.

De HGR beschouwt dat de huidige kennis van zaken ruim voldoende is om voor zwangere vrouwen en vrouwen met een actieve kinderwens specifieke aanbevelingen te formuleren en een reis of verblijf in landen waar een zika-epidemie gaande is, af te raden (zie aanbevelingen).

Daartegenover lijkt het risico van een zikagerelateerd SGB nog vrij beperkt; deze causale link is nog niet formeel bewezen, waardoor het weinig zin heeft om aan de algemene bevolking af te raden om naar epidemische gebieden te reizen.

## V REFERENTIES

Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC, et al. Fatal zika virus infection in girl with sickle cell disease, Colombia [letter]. *Emerg Infect Dis*. 2016 May

Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, Brugnaro P, Palù G. Isolation of infectious zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(10)

Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13):20751.

Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, German M, Creatore MI, Kulkarni MA et al. Anticipating the international spread of zika virus from Brazil. *Lancet*. 2016;387(10016):335-6.

Brasil P, Pereira JP, Gabaglia CR, Damasceno L, Wakimoto M, Nogueira RMR, et al. Zika virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016.

Brent C.; Dunn A., Savage H. Faraji A., Rubin M., Risk I. et al. Preliminary Findings from an Investigation of Zika Virus Infection in a Patient with No Known Risk Factors — Utah, 2016. *MMWR*- September 16, 2016 / 65(36);981-982

Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S et al. Zika virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med*. 2016

Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A et al. Detection and sequencing of zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. Published Online February 17.

Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet*. 2014;384(9954):1571-2.

Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J et al. Articles Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;6736(16).

Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S et al. zikavirus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 9.

Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013;12(9):906-19

Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D et al. Association between zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet*. 2016;S0140.

CDC – Center for Disease Control and Prevention. *MMWR – Morbidity and mortality Report*. Notes from the Field: Evidence of zika virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. Internet: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm>

CDC - Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Internet:

<http://www.cdc.gov/zika/ga/gbs-ga.html>  
<http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/question-answers.html>  
[http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1er.htm?s\\_cid=mm6506e1er\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1er.htm?s_cid=mm6506e1er_w)  
<http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0325-zika-virus-recommendations.html>

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms, diagnosis and treatment; 2016. Internet: <http://www.cdc.gov/zika/symptoms/>

Craig AT, Butler MT, Pastmore R, Beverley J. Update on zika virus transmission in the Pacific islands , 2007 to February 2016 and failure of acute flaccid paralysis surveillance to signal zika emergence in this setting. 2016, Feb 19.

Dick GWA. zikavirus (II). Pathogenicity and physical properties. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46(5):521-534.

Dick, G.W.A.; Kitchen, S.F.; Haddow AJ. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46(5):509-520.

Driggers R, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T et al. zika virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. NEJM. 30 March 2016

Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS et al.. zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009;360(24):2536-43..

ECDC. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. First update - 21 January 2016. 2016;(January):1-2016.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Rapid risk assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update) *4th Rapid Risk Assessment, 9 March 2016* 2016. Internet: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Factsheet for health professionals; 2016. Internet: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet\\_health\\_professionals.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx)

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC zika virus outbreak - web site last update 21 March 2016.

Eurosurveillance, Volume 21, Issue 32, 11 August 2016. Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016

Eurosurveillance. Persistent detection of zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveler returning from Haiti to Italy, February 2016. Eurosurveillance, Volume 21, Issue 32, 11 August 2016.  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22554>

Fauci AS, Morens DM. zika virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat. N Engl J Med. 2016;374(7):601-4.

FDA – Food and Drug Administration. Recommendations for Donor Screening, Deferral, and Product Management to Reduce the Risk of Transfusion-Transmission of zika virus Guidance for Industry; 2016. Internet: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm486360.pdf>

Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014;137(Pt 1):33-43.

Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD et al. Probable non-vector-borne transmission of zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880-2.

Fréour T, Mirallié S, Hubert B, Splingart C, Barrière P, Maquart M et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jun 9;21(23). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30254.

Frontera J.E, da Silva I.V.F, Zika Getting on Your Nerves? The Association with the Guillain–Barré Syndrome. *NEJM* 2016 - October 5- DOI: 10.1056/NEJMe1611840

Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus zika; 2016. Internet: [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20160105\\_zikaactualisationmodpec.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20160105_zikaactualisationmodpec.pdf)

Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M. High specificity of a novel zika virus elisa in european patients after exposure to different flaviviruses. *Eurosurveillance*, Volume 21, Issue 16, 21 April 2016.

ITG - Waarschuwing in verband met zika virus; 2016. Internet : <http://www.itg.be/itg/generalsite/Default.aspx?WPID=691&MIID=637&IID=467&L=F>

ITG – Instituut voor Tropische Geneeskunde; 2016. <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Fzika.pdf>

Mallet HP, Vial AL, Musso D. Bilan de l'épidémie à virus zika en Polynésie française, 2013-2014. French Polynesia outbreak of zika in French Polynesia, 2013-2014. *Bull d'Information Sanit Epidémiologique Stat.* 2015;13:1-5. (In French.).

Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G et al. Acute myelitis due to zika virus infection. *Lancet* 2016;387: 1481.

Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J et al. Notes from the Field: Evidence of zika virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(06):159-160.

Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. zika virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers — August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(08):211-214.

Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mrazet J et al. zika virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016: 374:951-958.

Monaghan AJ, Morin CW, Steinhoff DF, Wilhelmi O, Hayden M, Quattrochi DA, et al. On the Seasonal Occurrence and Abundance of the zika virus Vector Mosquito Aedes Aegypti in the Contiguous United States. PLoS Curr 2016;8.

Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K et al. Potential for zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. Euro Surveill. 2014;19(14): 20761. Erratum in: Euro Surveill. 2014;19(15): 20771.

Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of zika virus. Emerg Infect Dis. 2015;21(2):359-61. Erratum in: Emerg Infect Dis. 2015;21(3):552.

Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lastère S, Valour F et al. zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014;19(9):7-9. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720.

Oliveira Melo AS, Malinge G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47(1):6-7.

PAHO – Pan American Health organization; 2016. Internet:  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11585&Itemid=41688&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11585&Itemid=41688&lang=en)

Parra B, Lizarazo J., Jiménez-Arango J.A., Zea-Vera A.F., González-Manrique G., Vargas J., Angarita J.A. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia NEJM 2016 - October 5.

Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible zika virus Exposure - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(12):315-22.

Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. N Engl J Med. 2016 (march 30) 10.1056/NEJMra1602113

Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot PH, Pavili L, Lurel S et al. Zika virus in the female genital tract. Lancet Infect Dis. 2016 (Jul 11).

RAG – Risk Assessment Group. Infection à virus zika (ZIKV) ; 2016. internet :  
[https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/201601\\_infofiche%20ZIKA.pdf](https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/201601_infofiche%20ZIKA.pdf)

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen L. zikavirus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. Special Report. N Engl J Med. April 24, 2016.

Reefhuis J, Gilboa SM, Johansson MA, Valencia D, Simeone RM, Hills SL et al. Projecting Month of Birth for At-Risk Infants after zika virus Disease Outbreaks. Emerg Infect Dis. 2016;22(5).

Roze B, Najioullah F, Ferge JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barre syndrome on Martinique, January 2016. Euro Surveill 2016;21(9).



Sankar Swaminathan *et al.* Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission. *New England Journal of Medicine*. 28 september 2016

Sarmiento-Ospina A, Vásquez-Serna H., Jimenez-Canizales C., Villamil-Gómez W, Rodríguez-Morales A. zika virus associated deaths in Colombia. *Lancet Infect Dis.*, 2016 Volume 16 , Issue 5 , 523 – 524

Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G *et al.* zika virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2).

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A *et al.* Possible Association Between zika virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):59-62.

Smith DW, Mackenzie J. zika virus and Guillain-Barré syndrome: Another viral cause to add to the list. *Lancet* 2016: Epub 2016 Feb. 29

Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RGS, Tavares TR, dos Santos CR, Assunção PM *et al.* Microcephaly in northeastern Brazil: a review of 16.208 births between 2012 and 2015. *Bull World Health Organ*. 2016;(February).

Thomas DL, Sharp TM, Torres J, Armstrong PA, Munoz-Jordan J, Ryff KR *et al.* Local Transmission of zika virus — Puerto Rico, November 23, 2015–January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):154-158.

Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C *et al.* An autochthonous case of zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill*. 2016;21(8).

WHO – World Health Organization. WHO zika situation report Neurological syndrome and congenital anomalies 2016. Internet:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1)

WHO – World Health Organization . WHO zika situation report 31 mars 2016. (<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/>).

WHO - World Health Organization. WHO zika virus microcephaly and guillain-barré syndrome. 2016;2016(February 20, 2016). <http://who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf?ua=1>.

WHO - World Health Organization:

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/>

- Emergencies preparedness, response. Guillaume-Barré syndrome – Colombia and Venezuela; 2016.

- Prevention of sexual transmission of Zika virus. Interim guidance (06-09-2016) <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/sexual-transmission-prevention/en/>

WIV – Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. zikavirusinfectie; 2016. <https://epidemiologie.wiv-isp.be/ID/Pages/zika.aspx>

## VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Emmanuel BOTTIEAU** en het wetenschappelijk secretariaat door Jean-Jacques DUBOIS et Muriel BALTES.

<b>BOTTIEAU Emmanuel</b>	Infectiologie, tropische ziekten, reisgeneeskunde	ITG
<b>CALLENS Steven</b>	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
<b>DE MOL Patrick</b>	Medische microbiologie - Ziekenhuishygiëne, kindergeneeskunde	CHU-ULg
<b>DEHAENE ISABELLE</b>	Gynaecologie - Verloskunde	UZGent.
<b>LEONARD Philippe</b>	Infectiologie, tropische ziekten, reisgeneeskunde	CHU Liège
<b>MANIEWSKI Ula</b>	Tropische ziekten, reisgeneeskunde	ITG
<b>MERCKX Mireille</b>	Vrouwenkliniek, gynaecologie	UZ Gent, AZ Portaels
<b>MUYLLE Ludo</b>	Bloed, weefsels en cellen, biovigilantie	FAGG; UA; UZA
<b>TOURNAYE Herman</b>	Gynaecology, Voortplantingsgeneeskunde	UZ Brussel
<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie, volksgezondheid, vaccinologie	UA
<b>VANDENBERGHE Griet</b>	Gynaecologie -verloskunde	UZGent
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Kindergeneeskundige infectiologie	UCL
<b>VAN ESBROECK Marjan</b>	Tropische ziekten, medische microbiologie	ITG
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Reisgeneeskunde	CHU Saint-Pierre

De volgende experts hebben een *peer review* van het advies uitgevoerd, maar waren niet betrokken bij de goedkeuring ervan.

GLUPCZYNSKI Gérald	Medisch microbiologie; Preventie van de zorg-gerelateerde infecties.	UCL – Godinne	CHU Mont-
--------------------	--	---------------	-----------

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

REYNDERS Daniel	<i>General Services International</i>	FOD volksgezondheid
DE GROOF Dirk	<i>Relations and Public Health Emergencies</i>	

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald.

## VII BIJLAGEN

### Bijlage 1: Muggenwerende maatregelen om overdag toe te passen – [www.itg.be](http://www.itg.be)

#### I. MUGGENWERENDE MAATREGELEN

De malariamug steekt uitsluitend tussen valavond en dageraad. Het is niet omdat men geen muggen waarneemt, dat er geen muggen aanwezig kunnen zijn (anophelesmuggen zoemen nauwelijks).

Het verhinderen van contact met de malariamug is op zich al een zeer doeltreffende maatregel in de preventie van malaria en is bijzonder nuttig bij jonge kinderen.

#### A. Algemene maatregelen

Men dient 's avonds en 's nachts te verblijven in een kamer waarvan de vensters en verluchtingsgaten afgedekt zijn met **gaas** dat geen muggen doorlaat. Ook de openingen voor airconditioning dienen afgeschermd te worden met **gaas**.

N.B. Airconditioning vermindert het agressief gedrag van de muggen maar weerhoudt ze niet altijd om te steken. Verblijf in kamers met airconditioning neemt dus niet weg dat de overige maatregelen tegen muggenbeten ook nog in acht genomen moeten worden.

- Men kan een insecticide op basis van pyretrum verspreiden door **verstuiving** (spuitbus), **verdamping** (door elektrisch verwarmde plaatjes: ofwel tijdens de dag in een goed afgesloten kamer (terwijl men er niet in verblijft) ofwel 's nachts tijdens het slapen mits er een goede ventilatie is).
- 's Avonds buiten de woning dient men kleren te dragen die **zoveel mogelijk de armen en benen bedekken**. Lichtgekleurde kledij doet de muggen makkelijker opmerken.

#### B. Insektenrepellents

Insektenrepellents bevatten een product dat insecten afstoot, zonder ze te doden. Deze producten worden op de niet bedekte delen van de huid aangebracht. Indien ook zonnecrème wordt gebruikt dient men eerst de zonnecrème aan te brengen (aan een hogere factor) en daarna de muggenrepellent. Vergeet de enkels en de voeten niet! Algemeen worden volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen en in het bijzonder bij kinderen en zwangeren:

- Vermijd overdadig insmeren en voorkom contact met de lippen, de mond, de slijmvliezen en de ogen, en ook met beschadigde of geïrriteerde huid (wondjes, eczeemvlekken, ernstige zonnebrand). Indien er toch product op deze plaatsen werd aangebracht, spoel het dan onmiddellijk af met water.
- Smeer het hele blootgestelde oppervlakte in, maar gebruik net genoeg product
- Niet aanbrengen op de kinderhanden om te verhinderen dat het product zo in contact zou komen met de mond of de ogen en
- Was het product af wanneer het niet meer nodig is.

- Bewaar deze producten ver buiten bereik van kinderhandjes.

### Welke producten worden aanbevolen ?

**Deet** (diethyl-m-toluamide – nu N,N-diethyl-3-methylbenzamide genoemd) zoals MoustiMug<sup>®</sup>, Z-stop<sup>®</sup>, Anti-M<sup>®</sup>, OTC-repellent<sup>®</sup>, Mouskito<sup>®</sup>, Care Plus<sup>®</sup> Deet en andere producten. Dit product is best gekend, maar tast kunststoffen aan. De optimale concentratie voor Deet ligt tussen 20 en 50% in de tropen; hoe hoger de concentratie, hoe langer de werkingsduur, wat handig in het gebruik is. Concentraties lager dan 20% hebben een te korte werkingsduur. Bepaalde preparaten bevatten 50% - 100% Deet, maar vanaf 50% neemt de werkingsduur niet beduidend meer toe en hogere concentraties hebben dus geen bijkomend klinisch voordeel.

De werkingsduur van Deet-producten is doorgaans korter dan aangegeven op de verpakking, en ze dienen zo nodig herhaaldelijk aangebracht te worden, gemiddeld om de 4-6 uur (DEET 20-30% geeft maar 4 à 6 uur bescherming; een hoger percentage DEET 40-50% geeft tot ongeveer 8 uur bescherming, men komt de nacht of zelfs een lange avond niet door met één applicatie!). In de toekomst zullen er wellicht nieuwe preparaten met vertraagde Deet-afgifte geïntroduceerd worden, met een veel langere werkingsduur (op dit ogenblik kan bijv. Ultrathon<sup>®</sup> crème met een doeltreffendheid van 12 uur op sommige plaatsen verkregen worden) en met veel minder kans op cutane resorptie.

De meeste internationale richtlijnen over reizigersgeneeskunde (CDC, UK, BEH) laten het gebruik toe bij **kinderen** vanaf de leeftijd van 2 maanden, hoewel de WHO het gebruik van DEET afraadt onder de leeftijd van 2 jaar. Voor kinderen en **zwangere vrouwen** worden concentraties tussen 20 en 30% aanbevolen. Bij jonge kinderen onder 2 jaar wordt aanbevolen het product slechts 1x per dag aan te brengen.

Niet-Deet-bevattende insectenrepellents zijn minder onderzocht.

- Producten op basis van **(p)icaridine** (Care-Plus<sup>®</sup> Repel-it; Parazeet<sup>®</sup>) zijn goede en veilige producten en tasten kunststoffen niet aan. (P)icaridine mag worden gebruikt vanaf de leeftijd van 2 jaar. Het gebruik bij zwangeren is toegestaan maar weinig gedocumenteerd.
- Producten op basis van **IR3535** ( o.a. Cinq sur Cinq<sup>®</sup>, Moustidose<sup>®</sup> ) zijn goed en veilig. Sinds kort bestaat een formule met 30% en 35% op de markt waardoor de werkingsduur de werkingsduur van DEET 30-50% benadert (volgens de verpakking tot maximaal 8 uur). Voor kinderen jonger dan 2 jaar mag de formule tot 25% worden gebruikt. Het gebruik bij zwangeren is toegestaan maar weinig gedocumenteerd.

- Producten op basis van het citrodiol-extract van eucalyptusolie (ook genoemd p-menthane 3,8 diol of PMD) (Care Plus<sup>®</sup> Natural, Mosegor<sup>®</sup>/Mosiguard<sup>®</sup>) werken in feite maar kort, en moeten dus veel frequenter worden aangebracht. Het gebruik bij jonge kinderen vanaf 6 maanden is toegestaan volgens de Franse guidelines (volgens CDC vanaf 3 jaar). Bij zwangeren mag dit product niet worden gebruikt.

Al deze producten zijn eveneens matig actief tegen vlooien en teken.

Andere alternatieven zijn momenteel niet aan te bevelen. Producten op basis van plantaardige stoffen zijn immers maar zeer kortdurend werkzaam (bijvoorbeeld citronella is maar enkele minuten werkzaam). Ook armbandjes met daarop een insectenrepellent zijn niet voldoende werkzaam.

Apparaatjes die door (ultra)geluid de muggen op afstand (zouden) houden, zijn waardeloos! Van de inname van vitamine B1 heeft men nooit de doeltreffendheid kunnen bewijzen.

### C. Geïmpregneerd muggennet

Een vooraf door de fabrikant geïmpregneerd muskietennet geniet de voorkeur en is doeltreffender dan een niet geïmpregneerd muskietennet of een zelf geïmpregneerd muskietennet. Hierdoor worden de muggen die op het net neerstrijken gedood vooraleer ze kunnen steken. Bovendien worden ook de in de kamer aanwezige muggen weggejaagd of gedood. Indien een geïmpregneerd muggennet over een wiegje gebruikt wordt, moet men er voor zorgen dat de baby het net niet kan vastgrijpen en erop kan zuigen.

Bij het zelf impregneren is de kwaliteit meestal ondermaats en vormt de behandeling een onnodig risico voor persoonlijke veiligheid en milieu. De werkzaamheid van een zelf geïmpregneerd muggennet is veel korter (maximaal 6 maanden voor permethrine, 500 mg/m<sup>2</sup> tot 12 maanden voor deltamethrine, 25 mg/m<sup>2</sup> actief product) en er zijn voor deze toepassing geen geregistreerde producten meer verkrijgbaar op de Belgische markt. Hopelijk zullen in de nabije toekomst verbeterde geïmpregneerde muggennetten beschikbaar zijn in België, waarbij het insecticide in de vezels verwerkt zit en daardoor de werkingsduur nog verlengt (Long Lasting Impregnated Nets (LLIN), o.a. PermaNet<sup>®</sup>).

#### Deltamethrine

Deltamethrine is niet officieel beschikbaar in België. In vele Afrikaanse landen is het wel gecommercialiseerd onder de naam K-O TAB<sup>®</sup> Aventis (insecticidetabletten), dat specifiek bedoeld is voor de impregnatie van muggennetten, maar niet voor katoenen netten.

### Permethrine

Permethrine was tot voor kort te verkrijgen in een aantal gespecialiseerde handelszaken o.a. onder de naam Care Plus<sup>®</sup> Klamboe Impregneerset van de firma Tropenzorg. Permethrine is nog verkrijgbaar in sommige grote drogisterijen, maar die producten zijn niet geregistreerd voor het impregneren van muggennetten. Sommige professionele outdoorwinkels importeren permethrine vanuit het buitenland (bv No Bite<sup>®</sup>).

**Deze producten zijn zeer toxisch voor vissen, dus moeten naar het containerpark gebracht worden en zeker niet bij het rioolwater of in een rivier worden gegoten!**

## C. Kleding behandeld met repellent of insecticide

### Repellent op de kleding

Er bestaan verschillende repellents om op kleding aan te brengen, maar repellents werken zeer weinig op afstand en zijn minder doeltreffend wanneer ze enkel op de kleding zijn aangebracht. Deet doet synthetische stoffen (o.a. brillen) bovendien oplossen. (P)icaridine tast kunststoffen niet aan.

### Met insecticiden behandelde kleding

Er bestaan vooraf geïmpregneerde kledingstukken en kledingstukken waarvan permethrine in het fabricageproces van de stof verwerkt is en daardoor volgens de fabrikant tientallen wasbeurten werkzaam zou blijven zoals Nosi Life<sup>®</sup>, Colombia Bug Shield<sup>®</sup>. Tot voor kort kon men permethrine sprays en impregneersets voor kleding kopen in de meeste outdoorwinkels, maar deze producten zijn in België uit de handel gehaald wegens te belastend voor het milieu en vooral voor vissen (in sommige professionele outdoorwinkels worden ze geïmporteerd). Hier gelden dezelfde opmerkingen als voor het impregneren van muggennetten.

**Bijlage 2:** Individu en populatie-gebaseerde gevallen van het syndroom van Guillain-Barré en microcefalie gelinkt aan zika (Broutet et al., 2016)

Studies of Guillain-Barré Syndrome or Microcephaly in Association with Zika Virus Infection, According to Study Design and Date of Publication.*					
Study Type	Countries (Yr of Publication)	No. of Studies	Main Findings	Strengths	Weaknesses
<b>Guillain-Barré syndrome</b>					
Ecologic	French Polynesia (2015), Pacific Islands (2016)	2	French Polynesia: 8750 suspected Zika cases; 52% of 885 tested Zika-positive in saliva or blood; 73 with neurologic or autoimmune complications, including GBS; Pacific islands: AFP surveillance in children not associated with Zika emergence	French Polynesia: temporal ecologic association; studies cover several Pacific island countries	Mostly clinical diagnoses; AFP surveillance in children only and aggregated to yearly level
Surveillance	Brazil, Colombia, El Salvador, Venezuela (2016)	1	GBS cases in countries with reported Zika virus circulation: Brazil, 1708; Colombia, 201; El Salvador, 118 in 6 wk (vs. monthly average of 15); Venezuela, 252 in 1 mo	Covers multiple countries in the Americas	Ecologic association; no report of numbers of Zika cases; inconsistent or no GBS comparison data
Case reports	French Polynesia (2014), Puerto Rico (2016)	2	Patients with rash followed by GBS diagnosis; serum positive for ZIKV IgM; some other infections excluded in one case	Laboratory-confirmed ZIKV infections	Other infections not completely excluded
Case-control	French Polynesia (2016)	1	Cases: 42 people hospitalized with GBS during Zika outbreak; control group 1: 98 hospital inpatients with nonfebrile illness in same period; control group 2: 70 patients with RT-PCR-confirmed ZIKV infection; comparison of ZIKV antibodies, GBS vs. control group 1: OR, 59.7 (95% CI, 10.4-∞).	Two control groups; strong association	Cross-reactivity between DENV and ZIKV; few other infections investigated
<b>Microcephaly</b>					
Ecologic	Brazil: Paraiba, Bahia (2016)	2	Paraiba: retrospective review 2012-2015: 16,208 births; higher-than-expected (2-8%) incidence of microcephaly; Bahia: ecologic association between reports of acute rash, March-June 2015 and microcephaly cases October 2015-January 2016	Temporal associations; large number of births; Bahia data suggest association with late first and early second trimester	Ecologic associations only; no confirmed Zika cases; alternative explanations not excluded
Case reports or case series	French Polynesia (2015)	1	Retrospective review of 2013-2014 Zika outbreak period: 17 cases of congenital brain malformations, including microcephaly	Temporal association with Zika outbreak; other congenital brain abnormalities observed	No documented maternal infection; retrospective; most not tested for ZIKV; no control group
Case reports or case series	Brazil: several states (2015-2016)	11	93 Cases of microcephaly, 70 with history of maternal symptoms (laboratory-confirmed in 1 of 3 tested); 9 with ZIKV in amniotic fluid, fetal or neonatal brain; 4 with ZIKV in brain but not other organs	Biologic evidence of ZIKV in fetal or neonatal brain tissues and neurotropism	Most maternal ZIKV exposures were self-reported; other congenital infections not always excluded; no control group
Case reports or case series	Various countries (2016)	1	9 Women returning to United States from Zika-affected countries, August 2015-February 2016; all reported symptoms, all laboratory-confirmed recent ZIKV infection; 2 early pregnancy losses, 2 terminations, 1 microcephaly, 2 healthy newborns, 2 still pregnant	Temporal association; biologic evidence of maternal ZIKV infections	Alternative explanations not excluded; no control group
Cohort study	Brazil: Rio de Janeiro (2016)	1	88 Women with rash during pregnancy, 72 ZIKV-positive on RT-PCR; ultrasound normal in all 16 ZIKV-negative women; ultrasound abnormal in 12 of 42 ZIKV-positive women at all stages of pregnancy (29%); microcephaly mostly in association with intrauterine growth restriction	Temporal association; biologic evidence; strong association with abnormal ultrasound or neonatal outcome	Small study; control group presumed to have other causes for rash; some congenital infections not excluded

\* References and a more detailed version of this table are provided in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org. AFP denotes acute flaccid paralysis, CI confidence interval, DENV dengue virus, GBS Guillain-Barré syndrome, OR odds ratio, RT-PCR reverse transcription-polymerase chain reaction, and ZIKV Zika virus.

Table S1. Studies of Guillain-Barré syndrome or microcephaly in association with Zika virus infection in population and individual-level studies, by date of publication.\*

Outcome	Study type*	Country (year of publication)	Sample size	Main findings	Weaknesses	Strengths
<b>Population-level studies</b>						
GBS	Ecol <sup>5</sup>	French Polynesia (2014)	8750	Summary of surveillance from Zika outbreak Oct 2013 – Apr 2014. Total of 8750 suspected Zika cases. Sentinel surveillance with PCR; 52% of 885 Zika positive in saliva or blood. Total of 73 patients with neurological or autoimmune complications, including 42 GBS cases vs. 5 expected (end of Oct 2013 – Feb 2014). Viral syndrome reported in 88% of GBS cases. Concurrent dengue since early 2013, 2 serotypes. Same GBS cases reported below. <sup>6</sup>	Ecological association, mostly clinical diagnoses	Syndromic surveillance established
GBS	Ecol <sup>7</sup>	Pacific Islands	NR	Retrospective review, surveillance of acute flaccid paralysis (AFP) in children <15 years. No spatial-temporal correlation with ZIKV emergence in previously unaffected Pacific Islands	Yearly data aggregated; AFP surveillance only children, small numbers	Covers multiple countries
GBS	Surv <sup>8</sup>	Brazil, Colombia, El Salvador, Venezuela	NR	Summary of GBS cases in countries with reported Zika virus circulation: Brazil, 1708 GBS cases; Colombia, 201 GBS cases from 20 December 2015 to 13 February 2016; El Salvador, 118 cases of GBS in 6 weeks compared with monthly average of 15 cases; Venezuela, 252 GBS cases reported from 1 January to 31 January 2016.	Reported ecological association; no report of numbers of Zika cases; inconsistent or no GBS comparison data	Covers multiple countries
MC	Ecol <sup>9</sup>	Brazil, Paraíba	16208	Retrospective review of microcephaly cases, 2012 – 2015, during period that Zika virus circulation presumed to have started in northeastern Brazil. Total 16208 births; higher than expected incidence of microcephaly, 2% to 8% according to different diagnostic criteria based on head circumference measurements. Incidence of extreme cases within expected range for microcephaly worldwide.	Reported ecological association; no report of numbers of Zika cases	Large number of births; different diagnostic criteria for microcephaly assessed
MC	Ecol <sup>10</sup>	Brazil, Bahia	NR	Notifications of acute rash in Salvador March-June 2015 and reported microcephaly cases Bahia state in Oct 2015-Feb 2016. Assuming rash was caused by Zika and pregnancy duration 40 weeks, data consistent with increased exposure to ZIKV in 1 <sup>st</sup> and early 2 <sup>nd</sup> trimesters. Data used to build spreadsheet model to predict rise in microcephaly cases in countries experiencing start of local Zika transmission.	No individual information on pregnancy dates; no confirmed Zika cases; numbers of microcephaly cases not reported	Spreadsheet for public use
<b>Individual-level studies</b>						
GBS	Case report <sup>11</sup>	French Polynesia (2014)	1	Woman with myalgia, rash and conjunctivitis. Hospitalized 7 days later with GBS-like symptoms. Day 8, serum negative for dengue NS1 antigen by ELISA and DENV by RT-PCR; day 8 and 28, serum positive for ZIKV IgM and ZIKV/DENV IgG. Day 28, serum positive for neutralising antibodies against DENV1-4 and ZIKV. Serum negative for acute HIV, hepatitis B and C, <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Leptospira</i> , CMV, EBV, and HSV1/2.	Presumed date of infection based on clinical symptoms	Laboratory confirmed ZIKV infection Partial exclusion of other infections
GBS	Case-control <sup>6</sup>	French Polynesia (2016)	42 with GBS	Case-control study of associations between GBS, Zika and dengue infections. Cases: 42 people hospitalized with GBS during Zika outbreak period, tested for ZIKV, DENV. Control group 1: 98 hospital in-patients with non-febrile illness in same period, matched for age, sex and island of residence, tested for ZIKV, DENV. Control group 2: 70 patients with RT-PCR confirmed uncomplicated ZIKV infection, matched for age, retrospectively identified. Presumed to include case in ref. <sup>11</sup> ZIKV IgM and/or IgG, GBS vs. control 1: OR 59.7 (95% CI 10.4-infinity) DENV IgG, GBS vs. control 1: OR 2.0 (95% CI 0.4-19.9); GBS vs. control 2: crude OR 6.0 (0.8-269.5), adjusted for ZIKV IgG: OR 4.0 (0.5-184.7).	Cross-reactivity in humoral response between DENV and ZIKV. Few other infections investigated. Limited control for confounders	Two control groups. Strong association
GBS	Surv <sup>12</sup>	USA, Puerto Rico (2016)	1	Man with rash, hospitalized for ascending paralysis, diagnosed with demyelinating polyneuropathy. Day 15, serum positive for Zika IgM, negative for dengue IgM, RT-PCR ZIKV, DENV and CHIKV. Day 19, urine negative for ZIKV by RT-PCR. Reported in a surveillance summary of 155 cases of suspected Zika virus infection.	Few other infections investigated	Laboratory confirmed ZIKV infection





MC	Case series <sup>13</sup>	French Polynesia (2015)	NR	Retrospective review of 2013-2014 Zika outbreak period found 17 cases of fetal or neonatal brain malformations. Twelve had cerebral malformation and 5 had signs of brainstem dysfunction. No maternal illness. Four women tested for flaviviruses were IgG positive. Other investigations ongoing. No other information.	No documented maternal ZIKV infection; IgG for flaviviruses not specific for ZIKV. Retrospective.	
MC	Case series <sup>14</sup>	Brazil, Recife (2016)	10	Infants with clinical microcephaly, CT confirmed cerebral calcifications and ophthalmological findings (macular changes and optic nerve abnormalities). Seven mothers reported rash, malaise, and arthralgia during pregnancy (6 in first trimester). Serum negative in all infants for toxoplasmosis, rubella, CMV and HIV.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms	Infant TORCH screen negative; imaging of congenital brain abnormalities
MC	Case series <sup>15</sup>	Brazil, Recife (2016)	3	Infants with clinical microcephaly, CT confirmed cerebral calcifications and ophthalmological abnormalities. One mother reported rash and arthralgia in first trimester. Serum negative for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV, syphilis, and HIV in all mothers and infants. Different cases from ref <sup>14</sup> .	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms	Infant TORCH screen negative; imaging of congenital brain abnormalities
MC	News release <sup>16</sup>	Brazil/ USA, Hawaii (2016)	1	Baby born with microcephaly in Hawaii. Laboratory confirmation of past Zika infection. Mother lived in Brazil in first half of pregnancy in May 2015. No other information available.	No maternal history of ZIKV infection. Other infections not investigated	Laboratory confirmed ZIKV infection in newborn
MC	Surv <sup>16</sup>	Brazil, Ceara (2016)	1	Neonatal death five minutes after birth. Fetal ultrasound 5 days before birth showing microcephaly (190mm head circumference), fetal anasarca and polydramnios. Presence of Zika genome in blood and tissues samples of the newborn.	No maternal information. Other infections not investigated	Laboratory confirmed ZIKV infection in newborn
MC	Case series <sup>17</sup>	Brazil, 8 states (2016)	35	35 Infants with clinical microcephaly, 27 with CT or ultrasound showing brain abnormalities including calcification and 9 with lissencephaly, pachygyria or arthrogryposis. 26 mothers reported rash during pregnancy (21 in first, 5 in second trimester). Serum negative in all infants for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV and syphilis infections. Results of CSF testing for ZIKV pending.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms	TORCH excluded in infants and mothers; imaging of congenital brain abnormalities
MC	Case series <sup>18</sup>	Brazil, Paraiba (2016)	8	Two pregnant women, fetal microcephaly, brain calcifications, CNS and ophthalmological anomalies found at 29 and 30 weeks gestation. Mothers reported symptoms, serum negative for ZIKV, amniotic fluid positive by RT-PCR. Six infants with microcephaly diagnosed with Zika virus (test not reported), all mothers symptomatic during pregnancy. Fetal ultrasound showed brain calcifications in 3, 1 had arthrogryposis.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Other infections not investigated	Laboratory confirmed ZIKV in amniotic fluid; imaging of congenital brain abnormalities
MC	Case series <sup>19</sup>	Brazil, Bahia (2016)	29	Neonates with microcephaly, 10 with ophthalmological abnormalities. Twenty three mothers with rash, fever or arthralgia during pregnancy. Maternal serum negative for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV syphilis, and HIV.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Clinical diagnosis of microcephaly	Several congenital infections excluded in mother
MC	Case report <sup>20</sup>	Brazil, Rio Grande do Norte/ Slovenia (2016)	1	Woman with fever, myalgia and rash at 13 weeks gestation. Weeks 14 and 20, normal ultrasound. Returned to Slovenia week 28; weeks 29 and 32, growth retardation, microcephaly and calcifications on ultrasound. Pregnancy terminated at week 32. Maternal IgG for ZIKV, DENV, YFV, WNV, TBEV positive. Autopsy, small brain stem and cerebellum, and placental calcifications. ZIKV only in fetal brain tissue by RT-PCR, flavivirus particles on electron microscopy. Fetal brain tissue negative for DENV, yellow fever virus, West Nile virus, and tick-borne encephalitis, CHIKV, lymphocytic choriomeningitis, CMV, rubella, varicella zoster virus, HSV, parvovirus B19, enteroviruses, and toxoplasmosis. Genetic syndromes excluded on clinical history.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Other flavivirus infection not excluded.	Many congenital infections excluded; imaging of congenital brain abnormalities. Laboratory confirmed ZIKV in fetal brain, virus sequenced.
MC	Case series <sup>21</sup>	Brazil, Paraiba (2016)	2	Case 1, pregnant woman with itching, fever, myalgia 18 weeks gestation. Week 16, ultrasound normal; weeks 21 and 27 weeks, microcephaly and calcifications. Case 2, pregnant women with Zika-like symptoms week 10. Week 25, microcephaly on ultrasound. Week 28, all maternal serum and urine negative for ZIKV and Zika IgM, amniotic fluid positive for ZIKV by RT-PCR and Zika IgM by ELISA. All samples negative for DENV and CHIKV by RT-PCR, and IgM/IgG negative for dengue and chikungunya, negative for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV, HIV, syphilis, measles, and parvovirus B19.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms.	Many congenital infections excluded in infant; imaging of congenital brain abnormalities; laboratory confirmed ZIKV in amniotic fluid, virus sequenced.

MC	Case series <sup>22</sup>	Brazil, Rio Grande do Norte (2016)	2	Post-mortem samples of brain tissue and placenta from 2 neonates with microcephaly. Neonatal brain tissue positive for ZIKV by RT-PCR and immunohistochemistry. Histopathology of brain included calcifications, gliosis, cell degeneration and gliosis. Other autopsy tissue samples normal. Both mothers had fever and rash during first trimester. Additional report of 2 miscarriages (11 and 13 weeks); placental tissue from 1 miscarriage showed calcification of villi.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Other infections not investigated in mothers of neonates who died.	Histopathological diagnosis of congenital brain abnormalities
MC	Case report <sup>23</sup>	Brazil, Bahia (2016)	1	Pregnant woman with low fetal weight at 18 weeks gestation. Week 4, serum negative for HIV, HTLV and hepatitis C, IgM negative and IgG positive for toxoplasmosis, rubella and CMV; week 14, ultrasound normal. No symptoms of Zika-like illness or familial congenital disorders. Weeks 26 and 30, ultrasound microcephaly, hydranencephaly and calcifications. Week 32, fetal death. Cerebral cortex, medulla oblongata, CSF and amniotic fluid positive for ZIKV by RT-PCR. Heart, lung, liver, vitreous body of the eye and placenta tissue samples negative for ZIKV by RT-PCR.	No maternal history of ZIKV infection.	Several congenital infections excluded in mother; imaging of congenital brain abnormalities; laboratory confirmed ZIKV infection in fetal brain tissues
MC	Case series <sup>24</sup>	American Samoa, Brazil, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexico, Puerto Rico, Samoa/ USA (2016)	9	Nine women who had symptoms compatible with Zika virus disease and laboratory confirmed infection during pregnancy whilst living in countries with local transmission of Zika virus. All followed up in the U.S. Zika virus infection during pregnancy was associated with a range of outcomes, including early pregnancy loss, microcephaly and apparently healthy infants. Six pregnant women acquired the infection during the first trimester of pregnancy, two during the second and one during the third trimester.  Among the six women who reported symptoms during the first trimester there were two early pregnancy losses, two elective terminations, and delivery of a live born infant with microcephaly. Zika virus RNA was detected in both fetal remains from the women with early pregnancy loss. In one case of elective pregnancy termination, amniocentesis was performed and Zika virus RNA was detected by RT-PCR and a fetal ultrasound previous to the termination revealed absence of corpus callosum, ventriculomegaly, and brain atrophy. In the baby born with microcephaly, Zika virus RNA was detected in the placenta by RT-PCR and immunohistochemistry. Case from Brazil probably same as ref. <sup>16</sup>	Small case series. Only 4 cases reported in detail, links to travel history are not clear.	Some mothers acquired infection in places different from Brazil.
MC	Cohort <sup>25</sup>	Brazil, Rio de Janeiro (2016)	72 with Zika	Cohort of 88 pregnant women with rash, 72 (88%) tested positive for ZIKV by RT-PCR, 16 tested negative. 42 of ZIKV-positive women and all ZIKV-negative women had ultrasound scans. 12/42 (29%) ZIKV-positive women had abnormalities vs. 0/16 (0%) of ZIKV-negative women. Abnormalities included intrauterine growth restriction with or without microcephaly, cerebral calcifications and abnormal amniotic fluid volume or placental blood flow. Abnormalities occurred at all gestational stages. Pregnancy outcomes included 2 early pregnancy losses, 2 fetal deaths after 30 weeks, 6 live births and 2 stillbirths.	Prospective cohort study supports strong association between ZIKV and adverse pregnancy outcomes. Maternal ZIKV laboratory confirmed. Complete follow up so far.	Women without ZIKV had other rash-causing illness; other congenital infections not excluded; not all ZIKV-infected women had ultrasound. Pregnancy outcomes for most women not yet known.

\* AFP denotes acute flaccid paralysis; CHIKV, Chikungunya virus; CMV, cytomegalovirus; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computerized tomography; DENV, dengue virus; EBV, Epstein Bar virus; Ecol, ecological study; GBS, Guillain-Barré syndrome; HSV, herpes simplex virus; HTLV, human T-cell lymphotropic virus; MC, microcephaly; NR, not reported; RT-PCR, reverse transcription PCR; Surv, surveillance data study; TBEV, tick-borne encephalitis virus; TORCH, toxoplasmosis, rubella, CMV and HSV; WNV, West Nile virus; YFV, yellow fever virus; ZIKV, Zika virus.

**Bijlage 3 :**

<b>Table 1. Shepard's Criteria for Proof of Teratogenicity in Humans as Applied to the Relationship between Zika Virus Infection and Microcephaly and Other Brain Anomalies.*</b>			
<b>Criterion No.</b>	<b>Criterion</b>	<b>Evidence</b>	<b>Criterion Met?</b>
1	Proven exposure to the agent at one or more critical times during prenatal development	On the basis of case reports, case series, and epidemiologic studies of microcephaly that are associated with laboratory-confirmed or presumed Zika virus infection, the timing of Zika virus infection associated with severe microcephaly and intracranial calcifications appears to be in the late first or early second trimester. <sup>14-20</sup>	Yes
2	Consistent findings by $\geq 2$ high-quality epidemiologic studies, with control of confounding factors, sufficient numbers, exclusion of positive and negative bias factors, prospective studies if possible, and relative risk $\geq 6$	On the basis of data from Brazil, the temporal and geographic association between Zika virus illness and cases of microcephaly is strong. <sup>1</sup> Two epidemiologic studies have been published. In a study in Brazil <sup>14</sup> that used a prospective cohort design, 29% of women with Zika virus infection at any time during pregnancy had abnormalities on prenatal ultrasonography, some of which have not been confirmed postnatally. In a study in French Polynesia, <sup>2</sup> retrospective identification of eight cases of microcephaly and the use of serologic and statistical data and mathematical modeling suggested that 1% of fetuses and infants born to women with Zika virus infection during the first trimester had microcephaly; the risk ratio in this analysis was approximately 50, as compared with the baseline prevalence of microcephaly. No other epidemiologic studies have examined this association to date.	Partially
3	Careful delineation of clinical cases; a specific defect or syndrome, if present, is very helpful	The phenotype has been well characterized in fetuses and infants with presumed congenital Zika virus infection, including microcephaly and other serious brain anomalies, redundant scalp skin, eye findings, arthrogryposis, and clubfoot. <sup>15,20-23</sup> The phenotype in some infants appears to be consistent with the fetal brain disruption sequence, <sup>20,22</sup> which has been observed after infection with other viral teratogens. <sup>24</sup>	Yes
4	Rare environmental exposure that is associated with rare defect	Reports of fetuses and infants with microcephaly who are born to women with brief periods of travel to countries with active Zika virus transmission are consistent with Zika virus being a rare exposure. <sup>16,18,19</sup> The defect, congenital microcephaly, is rare, with a birth prevalence of approximately 6 cases per 10,000 liveborn infants, according to data from birth-defects surveillance systems in the United States. <sup>25</sup>	Yes
5	Teratogenicity in experimental animals important but not essential	No results of an animal model with Zika virus infection during pregnancy and fetal effects have yet been published.	No
6	Association should make biologic sense	Findings are similar to those seen after prenatal infection with some other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus, rubella virus). <sup>26</sup> Animal models have shown that Zika virus is neurotropic, <sup>27,28</sup> which supports biologic plausibility. Evidence that Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth, <sup>29</sup> along with evidence of Zika virus in brains of fetuses and infants with microcephaly, on the basis of immunohistochemical staining and identification of Zika virus RNA and live virus, <sup>16,17,19</sup> provides strong biologic plausibility.	Yes
7	Proof in an experimental system that the agent acts in an unaltered state	This criterion applies to a medication or chemical exposure, not to infectious agents.	NA

\* The criteria listed here were proposed by Shepard.<sup>9</sup> Criteria 1, 2, and 3 or criteria 1, 3, and 4 are considered to be essential, whereas criteria 5, 6, and 7 are helpful but not essential. Partial evidence is insufficient to meet a criterion. NA denotes not applicable.

**Table 2. Bradford Hill Criteria for Evidence of Causation as Applied to the Relationship between Zika Virus Infection and Microcephaly and Other Brain Anomalies\***

Criterion	Evidence	Criterion Met?
Strength of association	A recent epidemiologic study from French Polynesia suggests a strong association between prenatal Zika virus infection and microcephaly (estimated risk ratio, approximately 50). <sup>2</sup> The substantial increase in the number of cases of microcephaly and other brain anomalies that have been associated with the Zika virus outbreak in Brazil suggests a strong association. <sup>1,2</sup>	Yes
Consistency	Two epidemiologic studies, one from Brazil and one from French Polynesia, <sup>2,14</sup> support the association between prenatal Zika virus infection and microcephaly and other serious brain anomalies. The observed increase in the number of cases of microcephaly after outbreaks of Zika virus infection in Brazil and French Polynesia, as well as preliminary reports of cases in Colombia, support consistency. <sup>1,2,42</sup> Case reports of Zika virus infection in fetuses or infants with microcephaly or other brain anomalies who were born to mothers who traveled to areas of active Zika virus transmission support consistency. <sup>16,18,19</sup>	Yes
Specificity	Other causes of microcephaly exist; however, on the basis of clinical descriptions that are available for a small number of infants with presumed congenital Zika virus infection, <sup>20</sup> the clinical phenotype linked to the Zika virus appears to be an unusual form of microcephaly that is consistent with the fetal brain disruption sequence.	Yes
Temporality	Zika virus infection in mothers during pregnancy precedes the finding of microcephaly or other brain anomalies in fetuses or infants. <sup>14,20</sup> Zika virus outbreaks in Brazil and French Polynesia preceded the increase in the number of cases of microcephaly. <sup>1,2</sup>	Yes
Biologic gradient	Infection is a phenomenon that is either present or absent; there is no dose-response relationship. No data are available regarding whether women with an increased viral load have a higher risk of adverse pregnancy or birth outcomes.	NA
Plausibility	Findings are similar to those seen after prenatal infection with some other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus and rubella virus). <sup>26</sup> Evidence that Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth, <sup>29</sup> along with evidence of Zika virus in brains of fetuses and infants with microcephaly, on the basis of on immunohistochemical staining and identification of Zika virus RNA and live virus, <sup>16,17,19</sup> provides strong biologic plausibility.	Yes
Coherence	No results in an animal model of effects of Zika virus on pregnancy have yet been published, but animal models have shown that Zika virus is neurotropic, <sup>27,28</sup> a finding that is consistent with prenatal Zika virus infection causing microcephaly and other brain anomalies. Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth, <sup>29</sup> a finding that is consistent with a causal relationship between Zika virus infection and microcephaly.	Yes
Experiment	No experimental animal model of Zika virus teratogenicity is available.	No
Analogy	No other flavivirus has been shown to definitively cause birth defects in humans, <sup>4</sup> but flaviviruses, Wesselsbron and Japanese encephalitis viruses, have been shown to cause stillbirth and brain anomalies in animals. <sup>43</sup> Findings are similar to those seen after prenatal infection with other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus, rubella virus). <sup>26</sup>	Yes

\* The criteria listed here were proposed by Hill.<sup>40</sup> We have updated a recent analysis by Frank et al.<sup>41</sup>

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).