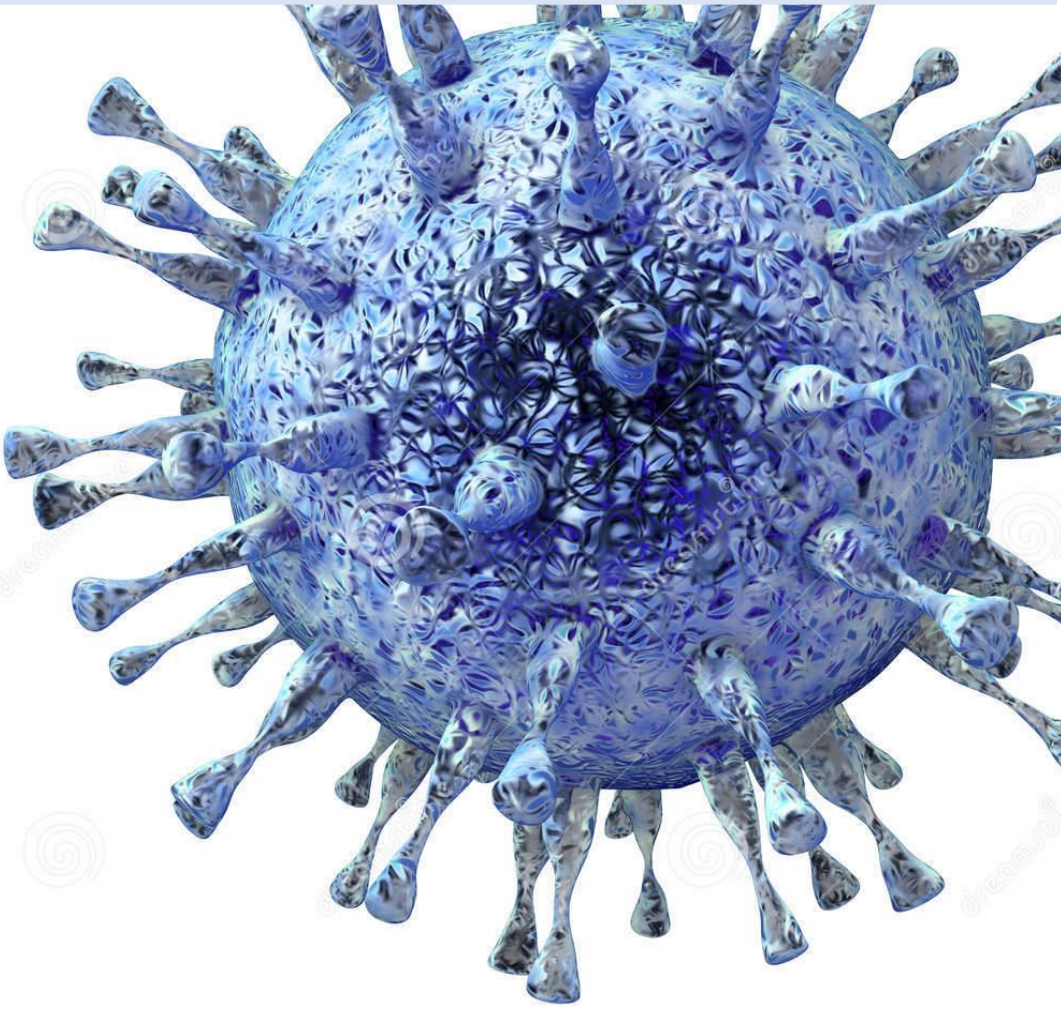
# Behandeling van congenitale cytomegalovirus infecties



Dianne Ramaker (s2968150)

Begeleider: dr. M. Knoester
Afdeling: Medische Microbiologie en Infectiepreventie
Universitair Medisch Centrum Groningen

Researchcursus: Immunologie en infectieziekten
Ingeleverd op: 6 juli 2018

umcg

rijksuniversiteit groningen

# Abstract

Primaire infectie met het cytomegalovirus (CMV) tijdens de zwangerschap kan leiden tot transmissie naar de foetus. Deze congenitale CMV-infecties kunnen leiden tot symptomen als petechiën, microcefalie, hepatosplenomegalie en geelzucht bij de geboorte. Daarnaast kunnen er ook lange-termijn effecten als mentale achterstand, leerachterstand, doofheid of gehoorverslechtering en blindheid optreden. Congenitale CMV-infecties kunnen zowel prenataal als postnataal worden aangetoond, met behulp van echografie, vruchtwaterpunctie met een CMV polymerase chain reaction (PCR) en CMV PCR op de urine in de eerste drie weken na de geboorte. Er worden nog geen routinematige screenings verricht. Er is een gebrek aan standaardtherapie om CMV te voorkomen of te behandelen. Deze scriptie licht daarom huidige therapieën en therapieën in ontwikkeling ter preventie en behandeling van CMV uit.

Eén behandelingsmogelijkheid is het toedienen van hyperimmuunglobulines (HIG) met als doel het voorkomen van placentale transmissie en placentaschade door CMV. Er zijn nog onduidelijkheden rondom deze therapie doordat verschillende studies elkaar tegenspreken over de werkzaamheid van HIG-behandelingen. Het antivirale middel valaciclovir wordt in de literatuur gebruikt voor zowel preventie als behandeling van foetale CMV-infecties. Veel studies trekken de werking van dit middel echter in twijfel. Een ander viraal middel, ganciclovir, met als doel het behandelen van CMV-geïnfecteerde neonaten, bleek volgens studies effectief voor het verbeteren van het gehoor.


*Bron afbeelding: it.dreamstime.com*

# Inhoudsopgave


Inleiding ..... 4
- Foeto-maternale transmissie ..... 4
- Symptomen ..... 4
- Pathogenese ..... 5
- Diagnostiek moeder ..... 5
- Diagnostiek kind ..... 5

Methode ..... 6

Resultaten ..... 6
- Hyperimmuunglobuline ..... 6
- Antivirale middelen ..... 8
  - Valaciclovir ..... 8
  - Ganciclovir ..... 9

Discussie ..... 11
- Hyperimmuunglobuline ..... 11
- Valaciclovir ..... 12
- Ganciclovir ..... 12
- Screening ..... 13
- Infectiepreventie ..... 13

Conclusie ..... 14

Literatuur ..... 15

# Inleiding

Het cytomegalovirus (CMV) is wereldwijd een veelvoorkomende oorzaak van congenitale infecties. CMV behoort tot de familie *Herpesviridae* en heeft een DNA-genoom. In de literatuur komt het virus ook voor als Humaan-CMV (HCMV), of human herpesvirus -5 (HHV-5). Een kenmerk van de herpesvirussen is dat ze na infectie latent aanwezig blijven in het lichaam. Dit leidt niet tot symptomen, maar tijdens een periode van verminderde weerstand of zwangerschap kan het virus reactiveren (1,2). Transmissie kan plaatsvinden via speeksel, urine, bloed, seksueel contact, borstvoeding en een orgaantransplantatie.
In Nederland en andere westerse landen is de CMV-seroprevalentie relatief laag (42%) vergeleken met niet-westerse landen (77%) (3,4). Risicofactoren voor het oplopen van een CMV-infectie zijn een hogere leeftijd, een lager opleidingsniveau, vrouwelijk geslacht en het contact met kinderen (2,4).

## Foeto-maternale transmissie

Een CMV-infectie kan bij een zwangerschap tot problemen leiden door verticale transmissie van het virus van moeder naar kind. CMV is de meest voorkomende oorzaak van maternale-foetale infecties met een prevalentie van ongeveer 0,5% tot 1% onder levend geboren kinderen in de Verenigde Staten en Europa. (4-6). Deze congenitale infecties kunnen voortkomen uit een primaire infectie van de moeder of uit een secundaire infectie (re-infectie of re-activatie). Het oplopen van een primaire CMV-infectie tijdens de zwangerschap komt voor bij 0.15% tot 2% van de alle zwangerschappen (5). Bij een primaire CMV-infectie is de kans op placentale transmissie gedurende het eerste trimester rond 34%, terwijl deze kans in het derde trimester oploopt tot 73% (2,5,7-11).

In het geval van een secundaire infectie tijdens de zwangerschap kan er sprake zijn van re-activatie van latent virus, of een re-infectie (2,5). Vergeleken met primaire infecties, is de kans op placentale transmissie bij secundaire infecties veel kleiner, namelijk ongeveer 1,4% (2,9). Dit komt doordat er al maternale immuniteit tegen CMV-infecties is bij secundaire infecties (12).

## Symptomen

Zwangere vrouwen met een primaire CMV-infectie kunnen grieperige symptomen hebben. In 40% van de zwangere vrouwen met een primaire infectie is er sprake van lymfocytose en licht toegenomen aminotransferase levels (13).

Bij 10 tot 15% van de congenitaal CMV-geïnfecteerde neonaten resulteert de infectie in symptomatologie bij de geboorte (9,14,15). Er kunnen symptomen zichtbaar zijn als petechiën (rode of paarse huidvlekken), microcefalie, hepatosplenomegalie (vergroting van de lever en milt) en geelzucht. Bij laboratoriumonderzoek kunnen afwijkingen gevonden worden zoals geconjugeerde hyperbilirubine, trombocytopenie en verhoogde levertransaminases (16). De ernst van een symptomatische congenitale CMV-infectie kan per kind enorm verschillen. Het risico op ernstige symptomen hangt samen met het moment van infectie in de zwangerschap: de gevolgen zijn groter als de CMV-infectie zich voordoet in het eerste trimester, vergeleken met het tweede en derde trimester.
Er zijn ook verschillende lange-termijn effecten beschreven, zoals mentale achterstand, leerachterstand, cerebrale verlamming, doofheid of gehoorverslechtering en minder visueel vermogen of blindheid. Van deze symptomen is sensorineuraal gehoorverlies de meest voorkomende (5,16,17).

Onder de congenitaal CMV-geïnfecteerde neonaten is 85 tot 90% asymptomatisch bij de geboorte. Overigens komt in deze groep op latere leeftijd sensorineuraal gehoorverlies veel voor. Ongeveer 15% van de asymptomatische neonaten ontwikkelt dit symptoom tussen drie- en vijfjarige leeftijd.

De mate van ernst van het gehoorverlies kan erg variëren (3,18). Gehoorverlies bij kinderen bleek in 10 tot 25% van de gevallen veroorzaakt door een congenitale CMV-infectie. CMV is dan ook de grootste niet-genetische oorzaak van sensorineuraal gehoorverlies (19).

## Pathogenese

De oorzaak van de symptomen is schade aan foetus door directe virale cytopathische schade of door een infectie van de placenta (9). Het virus repliceert in de cytotrofoblasten waar het zorgt voor afgifte van pathologische factoren en verandering van genexpressie. Infectie vermindert de expressie van integrine α1β1 en matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) via CMV interleukine 10. MMP-9 is essentieel voor cytotrofoblast invasie in het begin van de zwangerschap (20). Daarnaast is er verhoogde collageenafzetting in de geïnfecteerde endotheelcellen door TGF-β, wat mogelijk leidt tot verminderde bloedstroom in de placenta en daardoor verminderde aanvoer van zuurstof in de placenta (8,10).
Al deze veranderingen leiden tot hypoxische condities in de placenta waardoor er compensatie optreedt. De oppervlakte van de placenta wordt vergroot door upregulatie van VEGF-A wat leidt tot meer bloedvaten. Hierdoor zijn geïnfecteerde placenta's toegenomen in gewicht en dikte (8,21).

## Diagnostiek moeder

Een maternale primaire CMV-infectie kan worden aangetoond met CMV specifieke IgM en IgG antilichamen in het serum van de zwangere vrouw. De gevoeligheid bij het meten van IgM bij een primaire infectie is erg hoog aangezien primaire infecties matige tot hoge niveaus laten zien voor een aantal weken. Echter zijn hoge IgM niveaus niet altijd gerelateerd aan een primaire infectie. Verhoging van IgM kan ook veroorzaakt zijn door andere virale infecties door aspecifieke stimulatie van het immuunsysteem. De aanwezigheid van specifieke IgM en IgG antilichamen samen met maternale of foetale symptomen is een sterk bewijs voor een primaire maternale CMV-infectie. (5,22)
Als er verdenking is op een congenitale CMV-infectie door afwijkingen op de echo bij 20 weken zwangerschap, wordt het bloed van de moeder onderzocht op anti-CMV IgM en IgG. Wanneer er geen IgM kan worden aangetoond, maar wel IgG, kan alleen de conclusie worden getrokken dat er een CMV-infectie heeft plaatsgevonden in het verleden. Om nader te bepalen of de infectie tussen 12 en 20 weken is opgelopen kan het 12 weeks serum worden onderzocht. Bewijzend voor een infectie in de zwangerschap is aantoning van IgM (en lage waarde IgG) in het 12 weeks serum. Echter, als in het 12 weeks serum al IgG aantoonbaar was, kan de infectie óf in de eerste twaalf weken van de zwangerschap óf al voor de zwangerschap hebben plaatsgevonden. Een aviditeitstest kan hierbij nog behulpzaam zijn. Wanneer de IgG aviditeit hoog is, heeft de infectie vrijwel zeker voor de zwangerschap plaatsgevonden. Is de IgG aviditeit laag, dan kan de infectie hebben plaatsgevonden in de eerste 12 weken van de zwangerschap (23). Wanneer er bij 20 weken zwangerschap wel IgG, maar bij 12 weken geen IgG wordt aangetoond (IgG seroconversie tussen 12 en 20 weken), heeft er een primaire infectie plaatsgevonden tussen 12 en 20 weken zwangerschap. Met behulp van polymerase chain reaction (PCR) kan CMV-DNA worden aangetoond bij zowel een primaire infectie, een re-activatie als een re-infectie. Overigens is de sensitiviteit van deze methode laag aangezien het CMV-DNA maar kort aantoonbaar is, vooral bij een re-activatie of re-infectie (24).

## Diagnostiek kind

Diagnostiek naar foetale CMV-infecties wordt verricht bij een bewezen CMV-infectie tijdens de zwangerschap of na het aantreffen van zichtbare foetale signalen die wijzen op CMV tijdens echografie (15,22). Oligohydramnoin (vruchtwatertekort) of polyhydramnion (vruchtwater overschot), intra-uteriene groeivertraging, echodensiteiten van de darm en lever, ventriculomegalie,

ventriculaire atrofie, microcefalie of calcificaties in het brein zijn voorbeelden van deze foetale signalen (5,15).
Detectie van viraal DNA door middel van PCR in het vruchtwater is een methode om een foetale CMV-infectie aan te tonen. Bij goede timing van de vruchtwaterpunctie is de CMV PCR erg nauwkeurig. Bij optimale condities kan de diagnose door middel van PCR in het vruchtwater een gevoeligheid van 90 tot 95% hebben. CMV-excretie in de foetale urine treedt gemiddeld 6 tot 8 weken na de infectie op. Daarnaast produceren de nieren van de foetus pas na 21 weken urine waardoor het van belang is de vruchtwaterpunctie pas na 21 weken zwangerschap uit te voeren. Met deze twee feiten moet rekening worden gehouden om een vals negatieve uitslag te vermijden (5,16,22).

In de eerste drie weken na de geboorte kan CMV worden aangetoond met een CMV PCR op de urine. Als CMV wordt gevonden na drie weken kan er ook sprake zijn van een postnatale CMV-infectie (15). Zoals gezegd kunnen asymptomatische neonaten op latere leeftijd alsnog symptomen ontwikkelen, zoals gehoorverlies. Om te achterhalen of een CMV-infectie de oorzaak van de symptomen is, kan er een CMV PCR worden uitgevoerd op de hielprikkaart (25). De gevoeligheid van deze methode heeft veel variatie (25-100%) doordat laboratoria verschillen in mogelijkheden om lage CMV-concentraties aan te tonen op de hielprikkaart (26).

Congenitale CMV-infecties zijn een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Het is de meest voorkomende infectieuze en niet-genetische oorzaak van sensorineuraal gehoorverlies (19). Ondanks dit probleem worden er geen maternale en neonatale routinematige screenings verricht. Een reden hiervoor is het gebrek van een preventieve of therapeutische standaardtherapie voor CMV (13). Het doel van deze studie is daarom om meer overzicht te creëren in de huidige therapieën om congenitale CMV-infecties te voorkomen en de bijhorende symptomen te bestrijden.

# Methode

Voor dit literatuuronderzoek is gebruikt gemaakt de databases Pubmed en Google-Scholar. Gebruikte zoektermen zijn “cytomegalovirus AND hyperimmune globulin”, “cytomegalovirus AND pathogenesis”, "cytomegalovirus Infections/epidemiology"[Mesh], “congenital cytomegalovirus AND symptoms”, "cytomegalovirus Infections/therapy"[Mesh], “valacyclovir AND congenital cytomegalovirus”, “valacyclovir AND fetal cytomegalovirus”, “gancyclovir AND congenital cytomegalovirus”, “gancyclovir AND fetal cytomegalovirus”. Daarnaast is er veel doorgezocht in referenties van reeds gevonden artikelen.

# Resultaten

## Hyperimmuunglobuline

Het doel van passieve immunisatie met hyperimmuunglobuline (HIG) is het voorkomen van placentale transmissie en placentaschade door CMV.

In een studie uit 2005 van Nigro *et al*. (27) is onderzoek verricht onder 157 zwangere vrouwen met een primaire CMV-infectie. In een prospectieve niet-gerandomiseerde klinische studie is er naar de preventieve en therapeutische werking van hyperimmuunglobulines gekeken.
Voor het onderzoeken van de therapeutische werking hebben 31 zwangere vrouwen intraveneus HIG toegediend gekregen met een dosis van 200 U/kg maternaal gewicht. Bij deze vrouwen is doormiddel van vruchtwaterpunctie een foetale CMV-infectie aangetroffen. In deze groep werd één kind geboren met een symptomatische CMV-infectie (3%). Onder de 14 vrouwen zonder HIG-therapie, werden zeven kinderen geboren met een symptomatische CMV-infectie (50%).

Voor het onderzoeken van de preventieve werking van HIG werden 37 vrouwen met een primaire infectie, die minder dan 21 weken zwanger waren, behandeld met maandelijks 100 U/kg intraveneus toegediend HIG. In deze behandelde groep werden zes kinderen geboren met een congenitale CMV-infectie (16%). Bij de vrouwen zonder HIG werden er 19 van de 47 kinderen (40%) geboren met een congenitale CMV-infectie. Hieruit bleek dat HIG-therapie is geassocieerd met significant lager risico op symptomatische gevolgen en een significant lager risico op een congenitale CMV-infectie ($P$ = 0.02). Daarnaast bleek uit dit onderzoek dat een HIG-therapie zorgt voor toename van CMV-specifieke IgG concentraties en IgG aviditeit. De therapie was niet geassocieerd met bijwerkingen. Een beperking van deze studie is dat het geen gerandomiseerde studie is waarbij geen placebo is gebruikt.

Deze resultaten werden echter niet bevestigd door een dubbelblind, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in 2014 van Revello *et al.* (28). Deze studie vergeleek HIG in vrouwen met een primaire CMV-infectie tijdens de zwangerschap met een 0,9% zoutoplossing placebo. Deze vrouwen waren 5 tot 26 weken zwanger en liepen de CMV-infectie op in de eerste zes weken van de zwangerschap. De vrouwen werden maandelijks behandeld met HIG of met de placebo. In de HIG-behandelde groep van 61 vrouwen traden 18 (30%) congenitale CMV-infecties op. In de placebogroep van 62 vrouwen waren dit er 27 (44%), waarbij geen sprake was van een statistisch significant verschil ($P$ = 0.13). Dit is tegenstrijdig met de hiervoor besproken studie van Nigro *et al.* waarin een HIG-therapie juist het risico op placentale transmissie en dus de kans op congenitale CMV-infecties verkleint.

In een andere studie van Nigro *et al.* (29), gepubliceerd in 2012, is ook onderzoek verricht naar de werkzaamheid van HIG. Deze case-control studie bevatte 64 kinderen waarvan 32 congenitaal CMV-geïnfecteerde met een leeftijd van één tot vijf jaar met gehoorstoornis en/of psychomotorische achterstand. De moeders van deze kinderen hadden een primaire CMV-infectie opgelopen in de eerste 20 weken van de zwangerschap. De controlegroep bevatte 32 congenitaal CMV-geïnfecteerde kinderen zonder symptomen waarvan de moeders ook een primaire CMV-infectie hadden opgelopen in de eerste 20 weken van de zwangerschap. Onder de 32 symptomatische kinderen waren vier kinderen (12%) waarvan de moeder behandeld was met HIG met een dosis van 200 U/kg maternaal gewicht. In de controlegroep, met 32 asymptomatische kinderen, waren 27 kinderen (84%) waarvan de moeder behandeld was met HIG met een dosis van 200 U/kg maternaal gewicht. Hieruit wordt geconcludeerd dat de geboorte van een symptomatisch kind waarschijnlijker is bij een moeder die niet behandeld is met HIG ($P$ = 0.0001).
Van 31 geïnfecteerde kinderen waarvan de moeder HIG ontvangen heeft, hadden er 30 (97%) een vruchtwaterpunctie met vruchtwater positief voor CMV. Onder de 33 geïnfecteerde kinderen waarvan de moeder geen HIG heeft ontvangen, hadden er maar twee (0,6%) een vruchtwaterpunctie ondergaan en beiden waren CMV-positief. De enige risicofactor op een geïnfecteerd kind was een moeder die niet behandeld was met HIG. Volgens deze studie is zijn maternale HIG-behandelingen aan te raden.

Daaropvolgend is in 2015 een retrospectieve observatiestudie naar de effecten van HIG-toediening op geboortegewicht en zwangerschapsduur verricht door Nigro *et al*. (30). Deze studie bevatte 358 vrouwen met een primaire CMV-infectie tijdens de zwangerschap. 162 vrouwen ontvingen tenminste één dosis HIG (100-200 U/kg of 150-200 U/kg maternaal gewicht). Onder deze behandelde vrouwen baarden 103 (64%) een congenitaal CMV-geïnfecteerd kind. Onder de 194 niet-behandelde vrouwen baarden 164 (85%) een kind met een congenitale CMV-infectie. Het aantal congenitaal CMV-geïnfecteerde kinderen geboren bij HIG-behandelde en onbehandelde vrouwen verschilde significant van elkaar ($P$ = 0.0029). Daarnaast was bij alle vrouwen de toegediende maternale HIG-dosis

gecorreleerd met toename van zwangerschapsduur ($P = 0.014$) en toename van geboortegewicht ($P = 0.006$). HIG-therapie bleek dus niet gepaard te gaan met een verlaagd geboortegewicht of een verkorte zwangerschapsduur. Volgens deze studie is HIG-therapie daarom veilig tijdens de zwangerschap.

Er zijn ook onderzoeken verricht op pathofysiologisch niveau. Uit een semi-kwantitatieve immunohistologische analyse verricht door Maidji *et al*. (21) is gebleken dat er verschillen zijn tussen placenta's na een onbehandelde maternale CMV-infectie en placenta's na een maternale HIG-behandeling. Placenta's zonder HIG-behandeling in het eerste en tweede trimester liepen aanzienlijke schade op door een combinatie van virale replicatie en hypoxie. Daarnaast toonde deze studie aan dat er bij een HIG-behandeling sprake is van minder compensatie voor de hypoxische conditie veroorzaakt door de congenitale CMV-infectie. Dit impliceert dat een behandeling met HIG kan leiden tot beter functioneren van de placenta, wat resulteert in een foetus met minder beperkingen en symptomen.
Een studie van La Torre *et al.* (31) toont ook aan dat een HIG-behandeling positieve effecten heeft op pathofysiologisch niveau. Deze studie bevatte 91 vrouwen waarvan 32 met een primaire CMV-infectie tijdens de zwangerschap HIG ontvingen en een controlegroep met 73 CMV-seropositieve vrouwen die geen HIG ontvingen. De infecties van de behandelde zwangere vrouwen vonden gemiddeld plaats rond 14 weken zwangerschap. De momenten waarop de infecties van de vrouwen in de controlegroep plaatsvonden waren onbekend. De HIG-behandelde vrouwen waren geïnfecteerd in gemiddeld week 14 van de zwangerschap. De momenten waarop de infecties in de controlegroep plaatsvinden waren onbekend. De dikte van de placenta werd elke vier weken gemeten bij alle 91 vrouwen tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Er werd geen necrose aangetoond in de placenta's van de vrouwen die behandeld werden met HIG. Dit duidt aan dat vergroting van de placenta een gevolg is van fibrose en de kleine vasculaire villi die zijn gevormd ter compensatie van de hypoxische conditie. Er werd gesuggereerd dat de HIG-behandeling een suppressieve werking heeft en zorgt door middel van het neutraliseren van het virus voor reductie van de ontsteking. Dit leidt tot reductie van de placentagrootte waardoor de placenta beter functioneert.

## Antivirale middelen

### *Valaciclovir*

Het antivirale middel valaciclovir wordt in de literatuur zowel gebruikt voor preventie als behandeling van foetale CMV-infecties tijdens de zwangerschap (9). Valaciclovir is de pro-drug van aciclovir, een herpes simplex virus specifiek geneesmiddel (32,33). Er zijn drie redenen waarom valaciclovir wordt gebruikt. Ten eerste omdat is aangetoond dat valaciclovir effectief is tegen CMV in klinische situaties. Hoge dosis valaciclovir voorkomt CMV-gerelateerde symptomen en het onderdrukt CMV-viremie (22). Ten tweede is valaciclovir de veiligste van de anti-CMV-geneesmiddelen. In proefdierstudies en in vitro studies is geen genotoxiciteit aangetoond (34). Deze veiligheid wordt ook bewezen bij het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap. In de studie van Stone *et al.* (35) is aangetoond dat de hoeveelheid en typen geboortedefecten bij zwangerschappen waarbij valaciclovir is gebruikt niet significant verschillen ten aanzien van de algemene populatie. Pasternak *et al.* (36) heeft aangetoond dat er geen associatie is tussen toediening van valaciclovir in het eerste trimester van de zwangerschap en een toegenomen kans op geboortedefecten.

In een observationele studie verricht door Jacquemard *et al.* (37) in 2007 is aangetoond dat behandeling met valaciclovir tijdens de zwangerschap van CMV-geïnfecteerde moeders wel significant leidt tot afname van de hoeveelheid virus in het foetale bloed, maar niet leidt tot positieve effecten op de foetus. Deze studie bevatte 21 symptomatische foetussen van 20 zwangere vrouwen.

Deze vrouwen werden op gemiddeld 27,4 weken zwangerschap behandeld met een dosis van 8 gram valaciclovir per dag. Deze behandeling duurde gemiddeld 6,3 weken. In de met valaciclovir behandelde groep met 21 foetussen waren er tien (52%) met ongunstige gevolgen. Dit verschilde niet significant ($P$ = 0.42) van de onbehandelde groep met 24 foetussen waarbij er 14 (58%) waren met ongunstige gevolgen.

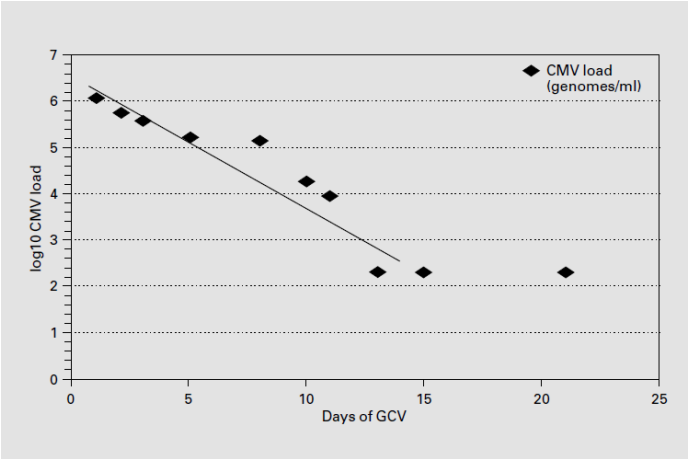
In 2016 is voor het eerst de effectiviteit van valaciclovir om CMV-geïnfecteerde foetussen te behandelen gerapporteerd door Leruez-Ville *et al.* (38). Deze fase II open label studie bevatte 43 zwangere vrouwen die een CMV-geïnfecteerde foetus droegen. De vrouwen werden behandeld met 8 g/dag valaciclovir vanaf de prenatale diagnose tot aan het eind van de zwangerschap of gedurende 24 weken. Valaciclovir zou een positief effect hebben als ten minste 31 van de 43 foetussen asymptomatisch waren bij de geboorte, dit is berekend aan de hand van historische controles. Uiteindelijk werden 34 foetussen (83%) asymptomatisch geboren, waarbij ze ook asymptomatisch bleven in de eerste twaalf maanden van hun leven. Hieruit werd geconcludeerd dat een maternale behandeling met valaciclovir tijdens de zwangerschap voordelige effecten zou hebben op de uitkomst van de foetale CMV-infectie. Overigens is een grote beperking van deze studie dat het geen gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studie is. De auteurs van deze studie raden daarom aan een gerandomiseerd onderzoek uit te voeren waarbij de behandeling met valaciclovir wordt vergeleken met de huidige zorg. Dit zou een manier zijn om de effectiviteit van valaciclovir te kunnen bevestigen.

### *Ganciclovir*

Ganciclovir wordt in de literatuur beschreven voor de behandeling van neonaten met een symptomatische congenitale CMV-infectie (9). Valganciclovir, de pro-drug van ganciclovir, kan oraal worden toegediend, terwijl ganciclovir intraveneus wordt toegediend (14). Het is momenteel de meest gebruikte antivirale CMV-therapie, waar veel informatie over bekend is (32).

De meest voorkomende bijwerking van ganciclovir is neutropenie, een tekort aan neutrofiele granulocyten. Door de dosis te verlagen of te stoppen met de ganciclovir-therapie kan de neutropenie verdwijnen. Daarnaast kan behandeling met ganciclovir ook leiden tot anemie en trombocytopenie (11,32,39).

In studie van Emery *et al*. (40), gepubliceerd in 1999, werd aangetoond dat de CMV-concentratie in het bloed afneemt bij behandeling met ganciclovir. Dit onderzoek is uitgevoerd met 5 CMV-geïnfecteerde AIDS-patiënten die leden aan retinitis. Ganciclovir-behandeling leidt tot inhibitie van CMV-replicatie. In figuur 1 is een representatief patroon van afname van CMV-concentratie bij behandeling met ganciclovir weergegeven.




*Figuur 1. Afname CMV-concentratie in een AIDS retinitis patiënt bij ganciclovir-behandeling*

Er zijn enkele casestudies verricht, sommige met controles, die in verschillende situaties hebben gekeken naar mogelijk effect van ganciclovir. Volgens studie van Lackner *et al*. (41) kan behandeling met 10 mg/kg ganciclovir bij asymptomatische neonaten bijdragen aan het voorkomen van gehoorverlies in de eerste tien levensjaren. De studie van

Lombardi *et al*. (42) toonde aan dat valganciclovir leidt tot gehoorverbetering bij CMV-geïnfecteerde neonaten. Daarentegen is in een casestudie door Tanaka-Kitajima *et al*. (43) aangetoond dat ganciclovir-behandeling bij neonaten heeft geleid tot neurologische beperkingen inclusief gehoorverlies. De casestudie van Tanaka-Kitajima *et al*. bevatte zes neonaten, terwijl de andere twee casestudies 12 neonaten had betrokken. Daarnaast is er bij Tanaka-Kitajima *et al*. geen controlegroep betrokken, terwijl er wel een controle is meegenomen bij de casestudie van Lackner *et al*. Overigens zijn al deze casestudies kleine studies wat leidt tot weinig bewijs voor de werkzaamheid van ganciclovir.

Nigro *et al*. (44) verrichtte al in 1994 een pilot observationele studie waarin de werkzaamheid van ganciclovir in twee behandelpatronen werd onderzocht. Deze studie bevatte 12 kinderen met een symptomatische CMV-infectie. Groep 1 bestond uit zes kinderen die twee keer per dag werden behandeld met 5 mg/kg ganciclovir gedurende twee weken. Groep 2 bestond uit zes kinderen die twee behandelingen ontvingen. Er werd twee keer per dag behandeld met 7,5 mg/kg ganciclovir gedurende 2 weken en drie keer per week met 10 mg/kg ganciclovir gedurende drie maanden. In groep 1 waren twee kinderen (33%) waarbij geen tekenen van CMV meer werden aangetroffen. Overigens waren er in deze groep ook twee kinderen die wel ernstige psychomotorische achterstand en gehoorverlies ontwikkelden. In groep 2 vertoonden vijf kinderen (83%) klinische verbetering, waarvan later één kind een milde psychomotorische achterstand ontwikkelde. Na het beëindigen van de therapie ontwikkelde één kind ernstige psychomotorische achterstand. Hieruit bleek dat ganciclovir werkzamer is bij een hogere dosis en een langere behandelingsduur. Echter bevatte deze studie maar zes kinderen per groep wat resulteert in een lage evidentie.

Door Kimberlin *et al.* (11) is in 2003 een gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3 studie uitgevoerd. Het doel van deze studie was het beoordelen van de werkzaamheid van een intraveneuze ganciclovir-behandeling in symptomatische CMV-geïnfecteerde neonaten waarbij het centraal zenuwstelsel aangedaan is. In de behandelde groep is onderzocht of een ganciclovir-behandeling de responsen in de hersenstam verbeterde. Verbetering van de responsen in de hersenstam is een indicatie voor een sensorineurale verbetering van het gehoor. De neonaten werden twee keer per dag behandeld met 6 mg/kg ganciclovir gedurende zes weken. In de controlegroep is onderzocht of de responsen op beide tijdstippen gelijk waren. Gelijke responsen op beide tijdstippen is een indicatie voor geen verandering van het gehoor in de tussenliggende periode. Vervolgens is er gekeken na zes maanden en één jaar follow-up.
De behandelde groep bevatte 25 kinderen waarin 21 (85%) een verbeterd gehoor of een voortgezet normaal gehoor hadden na de follow-up van zes maanden. In de controlegroep met 17 kinderen, waar geen behandeling plaatsvond, waren tien kinderen (59%) met een verbeterd gehoor of voortgezet normaal gehoor *(P* = 0.06).
Na zes maanden was er onder de behandelde kinderen geen (0%) met verslechtering van het gehoor ten opzichte van voor de behandeling. Bij de 17 onbehandelde kinderen waren zeven kinderen (41%) waarbij gehoorverslechtering werd aangetoond ($P < 0.01$).
Na 1 jaar follow-up waren 24 van de 25 ganciclovir behandelde kinderen getest op het gehoor. Bij deze 24 behandelde kinderen waren vijf kinderen (21%) waarbij gehoorverslechtering was opgetreden en bij de onbehandelde kinderen waren er 13 kinderen (68%) met gehoorverslechtering ($P < 0.01$).
Deze studie toonde dus aan dat gehoorvlies bij symptomatische CMV-geïnfecteerde neonaten na zes maanden en na één jaar deels voorkomen kan worden door zes weken intraveneuze behandeling met ganciclovir.
Dezelfde onderzoeksgroep van Kimberlin *et al*. (45) heeft in 2015 een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie verricht waarin de werkzaamheid van een orale ganciclovir-

behandeling (valganciclovir) van zes maanden in symptomatisch CMV-geïnfecteerde neonaten werd onderzocht. De neonaten werden twee keer per dag behandeld met 16 mg/kg valganciclovir. Dit onderzoek had als primaire uitkomstmaat het functioneren van het gehoor. Het bleek dat een valganciclovir-behandeling van zes maanden effectief is op een termijn van zowel 12 als 24 maanden. Daarnaast toonde deze studie aan dat behandeling met valganciclovir mogelijk neutropenie induceert.

In studie van Oliver *et al.* (46), gepubliceerd in 2009, is onderzoek verricht naar de neurologische ontwikkeling bij behandeling met ganciclovir. Deze studie bevatte dezelfde groep kinderen, behandeld met ganciclovir gedurende zes weken, die zijn geïncludeerd in de hierboven genoemde studie uit 2003 van Kimberlin *et al*. (11). De neurologische ontwikkeling is beoordeeld aan de hand van Denver-ontwikkelingstesten uitgevoerd op de neonaten op de leeftijd van zes weken, zes maanden en 12 maanden. Hierbij is er sprake van neurologische ontwikkelingsachterstand als de neonaat een element mist dat bij ≥90% van de neonaten op die leeftijd al wel aanwezig is. Bij zes maanden was het gemiddelde aantal neurologische ontwikkelingsachterstanden 4.46 bij de ganciclovir-behandelde neonaten en 7.51 bij de onbehandelde neonaten ($P = 0.02$). Na 12 maanden waren er gemiddeld 10.06 neurologische ontwikkelingsachterstanden bij de behandelde, en 17.14 bij de onbehandelde neonaten. Het effect van ganciclovir bij 12 maanden was statistisch significant ($P = 0.007$). Uit dit onderzoek bleek dus dat 6 mg/kg ganciclovir-behandeling gedurende zes weken bij symptomatische neonaten de neurologische ontwikkeling kan verbeteren in de eerste 12 maanden van hun leven vergeleken met onbehandelde neonaten.

# Discussie

Congenitale CMV-infecties zijn een belangrijk volksgezondheidsprobleem, desondanks is er nog veel onduidelijkheid en discussie over HIG-behandeling en de antivirale middelen om congenitale CMV-infecties te voorkomen of te bestrijden. Hierdoor wordt er nog veel onderzoek verricht naar deze behandelmethodes en de waarde van screening (2,14,19,22).

## Hyperimmuunglobuline

Uit verschillende onderzoeken naar HIG-behandeling tegen congenitale CMV-infecties blijkt dat HIG zowel therapeutisch als preventief effectief is. Het voorkomt placentale transmissie en verkleint daarmee de kans op congenitale CMV-infecties volgens Nigro *et al.* (27). Overigens wordt er betwist door Pass *et al.* (2) of de studie wel volkomen betrouwbaar is. De maternale infecties van de vrouwen in de therapeutische groep vinden namelijk allemaal vroeg plaats tijdens de zwangerschap (mediaan: 12 weken, interkwartiel 8-15 weken). Dit kan een vertekend beeld opleveren aangezien de kans op placentale transmissie van CMV in het eerste trimester kleiner is dan later in de zwangerschap (8,10). Daarnaast wordt deze studie ook tegengesproken door een studie van Revello *et al*. (28) waarin werd aangetoond dat er geen significant verschil was tussen het aantal opgelopen congenitale CMV-infecties tussen de HIG-behandelde groep en de controlegroep. Een beperking van de studie van Nigro *et al*. is het feit dat het geen gerandomiseerde studie is waarbij ook geen placebo is gebruikt.

Daaropvolgend zijn er nog twee studies uitgevoerd door Nigro *et al*. waarin HIG-behandeling wordt aangeraden. Volgens de studie gepubliceerd in 2012, is geboorte van een symptomatisch kind waarschijnlijker bij een moeder met een primaire CMV-infectie die niet behandeld is met HIG vergeleken met een HIG-behandelde moeder met een primaire CMV-infectie (29). De studie van Nigro *et al*. (30) verricht in 2015 bevatte, met 358 zwangere vrouwen, veel vrouwen vergeleken met de twee hierboven genoemde studies. Deze recentere studie toonde aan dat er significant minder congenitaal CMV-geïnfecteerde neonaten werden geboren bij HIG-behandelde vrouwen. In deze

zelfde studie werd ook aangetoond dat een HIG-behandeling veilig is tijdens de zwangerschap, aangezien het niet gepaard gaat met een verlaagd geboortegewicht of een verkorte zwangerschapsduur.
Op pathofysiologisch niveau werd door twee studies aangetoond dat een HIG-behandeling positieve effecten heeft op de placenta (21,31). Hierdoor is er geen vermindert transport van zuurstof en voedingsstoffen wat leidt tot minder foetale schade.

Ondanks dat vele studies een potentieel klinische relevantie niet uitsluiten worden HIG-behandelingen niet standaard gebruikt in Nederland (47). Naast het aantonen van klinische relevantie, zijn er ook studies die de werkzaamheid van HIG niet bevestigen. De meeste studies vermelden overigens wel het moment van de primaire infectie tijdens de zwangerschap, maar vermelden niet het moment waarop de HIG-behandeling gestart is. Hierdoor kan het zijn dat het moment van infectie en de start van de behandeling erg kan verschillen tussen de studies. Dit kan een verklaring zijn waardoor de studies elkaar tegenspreken. Mogelijk zit er een verschil in de werkzaamheid van HIG als het direct of een langere tijd na infectie wordt toegediend. Om meer duidelijkheid over de werkzaamheid van HIG-behandelingen te krijgen is het daarom essentieel om de start van de behandeling ten opzichte van het moment van infectie te achterhalen.

### Valaciclovir

De werking van valaciclovir wordt door een aantal studies in twijfel getrokken. Volgens twee studies worden de hoeveelheid door CMV veroorzaakte geboortedefecten niet verminderd door maternale behandeling met valaciclovir (35,36). Dit wordt bevestigd door studie van Jacquemard *et al*. (37) waarin werd aangetoond dat valaciclovir-behandeling wel leidt tot significante afname van de CMV-concentratie in het foetale bloed, maar niet tot reductie van het aantal geboortes van asymptomatische kinderen.
Daarentegen toont studie van Leruez-Ville *et al*. (38) aan dat valaciclovir effectief is en wel bijdraagt aan de vermindering van het aantal geboortes van symptomatische kinderen. Overigens is een grote beperking van deze studie dat het geen gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie is.
In richtlijnen wordt valaciclovir niet aanbevolen om congenitale CMV-infecties prenataal of postnataal te behandelen (15,47).

### Ganciclovir

Naar de werkzaamheid van ganciclovir zijn relatief veel studies verricht. Twee casestudies tonen een effectieve werking van ganciclovir aan (41,42). Nigro *et al*. (44) toonde in 1994 al aan dat ganciclovir mogelijk werkzaam is in de behandeling van een congenitale CMV-infectie, waarbij een hogere dosis en een langere behandelingsduur mogelijk effectiever was dan een lage dosis en kortere behandelingsduur. Deze studie bevatte een kleine onderzoeksgroep van twaalf kinderen waardoor het bewijs van de werkzaamheid van ganciclovir zwak is.
Studies die vervolgens zijn verricht met grotere onderzoeksgroepen leverden meer bewijs voor de effectiviteit van ganciclovir. Het onderzoek van Kimberlin *et al*. (11) in 2003 bevatte 25 behandelde kinderen en een controlegroep van 17 onbehandelde kinderen. Uit dit onderzoek is gebleken dat gehoorverlies bij symptomatische CMV-geïnfecteerde neonaten na zes maanden, en na één jaar, voorkomen kan worden door een intraveneuze behandeling van twee keer per dag 6 mg/kg ganciclovir gedurende zes weken. Volgens Oliver *et al*. (46) leidde deze behandeling bij deze kinderen ook tot verbetering van de neurologische ontwikkeling in de eerste twaalf maanden van hun leven. Dezelfde onderzoeksgroep van Kimberlin *et al*. (45) heeft daarnaast in 2015 aangetoond dat de orale behandeling met twee keer per dag 16 mg/kg valganciclovir gedurende zes maanden gehoorschade voorkomt op een termijn van zowel 12 als 24 maanden. Echter bleek in dit onderzoek ook dat de behandeling met valganciclovir mogelijk neutropenie induceert.

Gezien de hierboven genoemde studies is ganciclovir effectief voor het postnataal behandelen van symptomatische congenitale CMV in neonaten. In Nederland wordt ganciclovir, zowel als oraal als intraveneus geneesmiddel, gebruikt. De CBO-richtlijnen, opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), noemen ganciclovir en valganciclovir als huidige postnatale behandelingsmogelijkheden (15).

## Screening

In de literatuur wordt veel gesproken over de mogelijkheden om te screenen op congenitale CMV-infecties (14,19,22,48). Sensorineuraal gehoorverlies bij CMV-geïnfecteerde neonaten treedt vaak na enkele jaren op waardoor bij de geboorte het gehoor vaak nog normaal is (16). Hierdoor wordt verwacht dat slechts 50% van de gevallen van sensorineuraal gehoorverlies veroorzaakt door CMV wordt gedetecteerd bij de neonatale gehoorscreeningsprogramma's (49). In de meeste landen worden routinematig al serologische testen uitgevoerd tijdens de zwangerschap voor rubella, syfilis, hepatitis en HIV (5). Daarentegen is in geen enkel land een systematische screening voor congenitale CMV-infecties ingevoerd. De reden hiervoor is het gebrek aan kennis over deze infectie. Er zijn onzekere epidemiologische gegevens, maternale infecties zijn moeilijk te diagnosticeren, er zijn geen evidente prenatale prognostische markers en er zijn te weinig beschikbare gegevens over behandelingen (13,22).

Neonatale screening op congenitale CMV-infecties zou mogelijk kunnen bijdragen aan het voorkómen van sensorineuraal gehoorverlies bij kinderen op latere leeftijd (14). Een mogelijke manier van neonatale screening zou het testen op CMV DNA in hielprikbloed kunnen zijn, ook wel Guthrie-test genoemd, waar ook 31 andere aandoeningen mee worden onderzocht (50). Mocht er CMV worden aangetroffen in het hielprikbloed van een neonaat, dan is er sprake van een hogere risico op ontwikkeling van sensorineuraal gehoorverlies op latere leeftijd. In dit geval kunnen er maatregelen worden genomen om het gehoorverlies te kunnen voorkomen doormiddel van bijvoorbeeld antivirale therapieën. Daarnaast is het bij het identificeren van een congenitale CMV-infectie belangrijk dat het gehoor en de neurologische ontwikkeling goed worden gevolgd door artsen. Hierdoor kan bij symptoomontwikkeling vroegtijdig worden ingegrepen wat kan leiden tot vermindering van de ernst van de symptomen (14).

Een andere mogelijkheid is prenataal screenen op CMV. In dit geval is het wellicht mogelijk de screening naar CMV toe te voegen aan de reeds bestaande routinematige serologische testen tijdens de zwangerschap (5). Echter worden deze testen uitgevoerd tijdens 12 weken zwangerschap waardoor primaire infecties die later dan 12 weken plaatsvinden niet kunnen worden geïdentificeerd. Doordat de gevolgen ernstiger zijn als de infectie plaatsvindt in het eerste trimester van de zwangerschap, zou een groot deel van de infecties met grotere gevolgen wel geïdentificeerd worden bij screening bij 12 weken zwangerschap (16).

In de Verenigde Staten is inmiddels ook studie verricht om na te gaan of routinematige screening financiële voordelen kan opleveren (51). Deze studie schat de kosten op $3.916 per ik in geval van detectie van congenitale CMV. De kosten zonder screening worden geschat op 271.947 per kind met gehoorverlies veroorzaakt door congenitale CMV. Echter adviseert deze studie dat er nog meer onderzoek moet worden verricht naar de financiële voordelen. Daarnaast zullen de voordelen per land verschillen doordat landen verschillen in zorgsystemen.

Al met al zal er dus meer onderzoek moeten worden gedaan om duidelijkheid te krijgen over de behandelingsmogelijkheden en de financiële voordelen voordat er een routinematige screening kan worden ingevoerd.

## Infectiepreventie

Bovendien is het belangrijk dat vrouwen worden geïnformeerd over risico's en gevolgen van een CMV-infectie en het oplopen van deze infectie. Het is belangrijk dat zwangere vrouwen op de

hygiëne letten (9). Vooral zwangere vrouwen met jonge kinderen lopen een hoger risico om CMV op te lopen aangezien vooral jonge kinderen CMV in hoge mate uitscheiden in urine en speeksel (2,4). Door zwangere vrouwen beter te informeren zal het aantal congenitale CMV-infecties reduceren. Reactivaties kunnen hiermee echter niet worden voorkomen.

## Conclusie

Hyperimmuunglobulines en valaciclovir worden in Nederland niet gebruikt als standaardtherapie om congenitale CMV-infecties te behandelen, alhoewel de werkzaamheid van hyperimmuunglobulines niet wordt uitgesloten. Daarentegen is de werkzaamheid van ganciclovir wel aangetoond en wordt deze behandelingsmethode in Nederland als standaardtherapie gebruikt om congenitale CMV-infecties te behandelen. Neonatale screening op congenitale CMV-infecties kan bijdragen aan het voorkomen en verminderen van de symptomen. Invoering van een routinematige screening vereist meer onderzoek naar behandelingsmogelijkheden en financiële voordelen van screening.

# Literatuur

(1) Henrich W, Meckies J, Dudenhausen JW, Vogel M, Enders G. Recurrent cytomegalovirus infection during pregnancy: ultrasonographic diagnosis and fetal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2002 June 01;19(6):608-611.

(2) Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. F1000Res 2018 March 01;7:255.

(3) Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007 October 01;17(5):355-363.

(4) Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, van der Klis F, Kroes AC, Oudesluys-Murphy AM, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. J Clin Virol 2015 February 01;63:53-58.

(5) Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2011 April 01;23(2):123-128.

(6) Nelson CS, Huffman T, Jenks JA, Cisneros de la Rosa, E, Xie G, Vandergrift N, et al. HCMV glycoprotein B subunit vaccine efficacy mediated by nonneutralizing antibody effector functions. Proc Natl Acad Sci U S A 2018 April 30.

(7) Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P. Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions. J Clin Virol 2010 February 01;47(2):201-202.

(8) Pereira L, Petitt M, Tabata T. Cytomegalovirus infection and antibody protection of the developing placenta. Clin Infect Dis 2013 December 01;57 Suppl 4:174.

(9) Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. Rev Med Virol 2014 November 01;24(6):420-433.

(10) Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. Reproduction 2013 October 01;146(5):151.

(11) Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003 July 01;143(1):16-25.

(12) Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2003 February 26;289(8):1008-1011.

(13) Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. BJOG 2003 June 01;110(6):572-577.

(14) de Vries JJ, Vossen AC, Kroes AC, van der Zeijst, B A. Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. Rev Med Virol 2011 January 01;21(1):54-61.

(15) CBO. Richtlijn congenitale cytomegalovirus infectie (postnataal beleid). 2015.

(16) Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011 November 01;87(11):723-728.

(17) Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J 1992 February 01;11(2):93-99.

(18) Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2011 July 01;21(4):240-255.

(19) Hilditch C, Liersch B, Spurrier N, Callander EJ, Cooper C, Keir AK. Does screening for congenital cytomegalovirus at birth improve longer term hearing outcomes? Arch Dis Child 2018 April 28.

(20) Yamamoto-Tabata T, McDonagh S, Chang HT, Fisher S, Pereira L. Human cytomegalovirus interleukin-10 downregulates metalloproteinase activity and impairs endothelial cell migration and placental cytotrophoblast invasiveness in vitro. J Virol 2004 March 01;78(6):2831-2840.

(21) Maidji E, Nigro G, Tabata T, McDonagh S, Nozawa N, Shiboski S, et al. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. Am J Pathol 2010 September 01;177(3):1298-1310.

(22) Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017 January 01;38:97-107.

(23) Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol 2014 October 01;21(10):1377-1384.

(24) Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinck K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. J Clin Microbiol 2009 March 01;47(3):660-665.

(25) Atkinson C, Emery VC, Griffiths PD. Development of a novel single tube nested PCR for enhanced detection of cytomegalovirus DNA from dried blood spots. J Virol Methods 2014 February 01;196:40-44.

(26) Barbi M, MacKay WG, Binda S, van Loon AM. External quality assessment of cytomegalovirus DNA detection on dried blood spots. BMC Microbiol 2008 January 08;8:2.

(27) Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2005 September 29;353(13):1350-1362.

(28) Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med 2014 April 03;370(14):1316-1326.

(29) Nigro G, Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, et al. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children. J Infect Dis 2012 January 15;205(2):215-227.

(30) Nigro G, Capretti I, Manganello AM, Best AM, Adler SP. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. J Matern Fetal Neonatal Med 2015 January 01;28(2):168-171.

(31) La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. Clin Infect Dis 2006 October 15;43(8):994-1000.

(32) Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2016;14(5):479-488.

(33) Wagner N, Kagan KO, Haen S, Schmidt S, Yerlikaya G, Maden Z, et al. Effective management and intrauterine treatment of congenital cytomegalovirus infection: review article and case series. J Matern Fetal Neonatal Med 2014 January 01;27(2):209-214.

(34) Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues--a survey. Antiviral Res 2001 February 01;49(2):55-74.

(35) Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004 April 01;70(4):201-207.

(36) Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010 August 25;304(8):859-866.

(37) Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG 2007 September 01;114(9):1113-1121.

(38) Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. Am J Obstet Gynecol 2016 October 01;215(4):462.e10.

(39) Yilmaz Ciftdogan D, Vardar F. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Trop Pediatr 2011 April 01;57(2):132-134.

(40) Emery VC. Viral dynamics during active cytomegalovirus infection and pathology. Intervirology 1999;42(5-6):405-411.

(41) Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. J Laryngol Otol 2009 April 01;123(4):391-396.

(42) Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Tizzoni M, Angelini M, Cusato M, et al. Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009 December 01;28(12):1465-1470.

(43) Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. Pediatr Infect Dis J 2005 September 01;24(9):782-785.

(44) Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. J Pediatr 1994 February 01;124(2):318-322.

(45) Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 2015 March 05;372(10):933-943.

(46) Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol 2009 December 01;46 Suppl 4:22.

(47) Vandenbussche, Pajkrt. NVOG-richtlijn Cytomegalievirus (CMV) en zwangerschap. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2017 June 1,:22-24.

(48) Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. Am J Obstet Gynecol 2009 November 01;201(5):466.e7.

(49) Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? J Pediatr 1999 July 01;135(1):60-64.

(50) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Hielprik. 2018; Available at: https://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik. Accessed 05-07-, 2018.

(51) Medical Services Advisory Committee, (MSAC). Technical Guidelines for preparing assessment reports for the Medical
Services Advisory Committee (Version 3.0). Autralian Government, Department of Health 2017.