

Richtlijn
congenitale cytomegalovirus infectie
(postnataal beleid)

november 2014

Addendum behandelduur

December 2015

Revisie

December 2019

Inhoudsopgave

Samenvatting

Doelstelling	4
Definities	4
Uitgangsvragen en aanbevelingen	5
Stroomdiagram	10

Algemene inleiding	11
--------------------	----

Resultaten

Achtergrondinformatie congenitale cytomegalovirusinfecties	19
Epidemiologie en pathogenese	19
Kenmerken van neonaten met congenitale CMV	20
Lange termijn gevolgen	21
Preventie en prenatale behandeling	22
Screening	23
Praktische richtlijn	25
Indicaties voor diagnostiek	25
Diagnostiek voor het aantonen van congenitale CMV	27
Aanvullend onderzoek bij vastgestelde congenitale CMV	28
Behandeling	30
Follow-up	34
Postnataal verworven neonatale CMV infecties	35
Verdenking congenitale CMV bij kinderen ouder dan 3 weken	37

Tabellen en Figuren

Tabel 1: Symptomen bij klinisch manifeste CMV infecties	39
Tabel 2: Overzicht prognostische factoren	40

Tabel 3: Aanvullend onderzoek na vaststelling CMV	41
Figuur 1: Lange termijn gevolgen	42
PICO's en Bijlagen	43
Referenties	79

Samenvatting

In deze samenvatting staan de belangrijkste aanbevelingen van de richtlijn congenitale cytomegalovirusinfectie. Voor de wetenschappelijke onderbouwing hiervan wordt u verwezen naar het betreffende deel van de richtlijn.

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is het geven van adviezen ten aanzien van de herkenning, diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met congenitale CMV infectie.

Definities

Congenitale cytomegalovirus (CMV) infectie is een infectie van een pasgeborene met cytomegalovirus ten gevolge van intra-uteriene transmissie.

Uitgangsvragen met aanbevelingen

1: bij welke kinderen moet diagnostiek gedaan worden naar congenitale cytomegalovirusinfectie?

Aanbeveling:

Verricht diagnostisch onderzoek naar congenitale CMV infectie:

- Maternale infectie met CMV gedurende de zwangerschap (primaire infectie, re-activatie of her-infectie)

Overweeg diagnostisch onderzoek naar congenitale CMV infectie (niveau 3/4):

- Maternale infectie met CMV gedurende de zwangerschap (primaire infectie, re-activatie of her-infectie) (absolute indicatie)
- Klinische symptomen bij de neonat zonder andere verklaring:
 - Geproportioneerde dysmaturiteit
 - Microcefalie
 - Petechiën of purpura
 - Trombopenie of anemie
 - Hepatosplenomegalie of transaminase stijging
 - Geconjugeerde hyperbilirubinaemie
 - Oogheelkundige afwijkingen: chorioretinitis, retinabloedingen
 - Sensorineuraal gehoorverlies uni-of bilateraal
 - Neurologische afwijkingen: lethargie, hypotonie, convulsies, eiwitverhoging in liquor
 - Afwijkingen op beeldvorming van het cerebrum passend bij congenitale CMV: Calcificaties (in het bijzonder lenticulostriatale vasculopathie)

periventriculaire cysten, ventrikeldilatatie, subependymale pseudocysten,
germinolytische cysten, witte stofafwijkingen, corticale atrofie,
migratiestoornissen, cerebellaire hypoplasie

2. Welk laboratorium onderzoek moet verricht worden om de diagnose congenitale cytomegalovirusinfectie te stellen?

Aanbeveling:

Laboratorium onderzoek bij de neonaat om de diagnose congenitale CMV te stellen

- CMV PCR of kweek op urine binnen 3 weken na geboorte is de gouden standaard.
(niveau 1)
- CMV PCR op speeksel (afgenomen voor inname van moedermelk) binnen 3 weken na geboorte is mogelijk een alternatief, maar confirmatie met urine onderzoek wordt door de werkgroep geadviseerd i.v.m. mogelijk fout positieve uitslagen bij borstvoeding.
(niveau 2)
- CMV PCR op bloed kort na geboorte afgenomen (hielprikkaart): de diagnose congenitale CMV kan gemist worden in verband met suboptimale sensitiviteit, alleen een alternatief om congenitale CMV na de 3^e levensweek alsnog te diagnosticeren.
(niveau 1)

3. Welk aanvullend onderzoek moet verricht worden bij een vastgestelde congenitale cytomegalovirusinfectie?

Aanbeveling

Aanvullend onderzoek bij een vastgestelde congenitale cytomegalovirusinfectie

- Volledig bloedbeeld, leverenzymen en bilirubine (niveau 4)
- Echo cerebrum, bij afwijkingen echo cerebrum tevens MRI (niveau 2)
- Audiologisch onderzoek (niveau 1)
- Oogheelkundig onderzoek (niveau 4)

4. Is behandeling met ganciclovir of valganciclovir effectief bij een congenitale cytomegalovirusinfectie

a. bij neonaten met in de neonatale periode een manifeste infectie met centraal zenuwstelsel symptomen (zie tabel 1)?

Aanbeveling:

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met (val)ganciclovir effectief is voor de preventie van verslechtering van gehoor bij neonaten met in de neonatale periode een klinisch manifeste CMV infectie met centrale zenuwstelsel symptomen. De werkgroep beveelt bij deze neonaten behandeling met (val)ganciclovir aan. (niveau 3)

b. bij neonaten met in de neonatale periode een klinisch manifeste infectie zonder centraal zenuwstelsel afwijkingen (zie tabel 1)?

Aanbeveling:

Alleen bij ernstig zieke (levensbedreigde) neonaten zonder afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, is behandeling met (val)ganciclovir ter bestrijding van symptomen ten gevolge van de actieve CMV infectie, geïndiceerd. (niveau 4) Er is geen bewijs dat dit effectief is ter preventie van verslechtering van het gehoor bij deze neonaten.

c. bij neonaten zonder klinisch manifeste infectie in de neonatale periode?

Aanbeveling:

Er zijn momenteel geen goede vergelijkende studies gepubliceerd naar het effect van (val)ganciclovir behandeling bij neonaten zonder klinisch manifeste CMV infectie.

Behandeling wordt alleen aangeraden in studieverband. (niveau 4)

5. Is er een indicatie om behandeling met (val)ganciclovir te starten bij postnataal verworven cytomegalovirusinfectie in de neonatale periode?

Aanbeveling:

Er is op dit moment onvoldoende bewijs voor het optreden van relevante lange termijn schade door een postnataal verworven CMV infectie. (niveau 2)

Er is geen bewijs dat antivirale behandeling van postnataal verworven CMV infectie nodig is.

Op individuele basis, bij ernstige klinische symptomatologie kan de antivirale behandeling overwogen worden. (niveau 4)

6. Wat is de behandelduur en dosering van (val)ganciclovir bij congenitale CMV?

Aanbeveling:

Behandelduur en dosering (val)ganciclovir (niveau 2-3)

- valganciclovir oraal 2 dd 16 mg/kg gedurende 6 weken
- alleen indien contra indicatie voor orale therapie: ganciclovir intraveneus 2 dd 6 mg/kg gedurende 6 weken

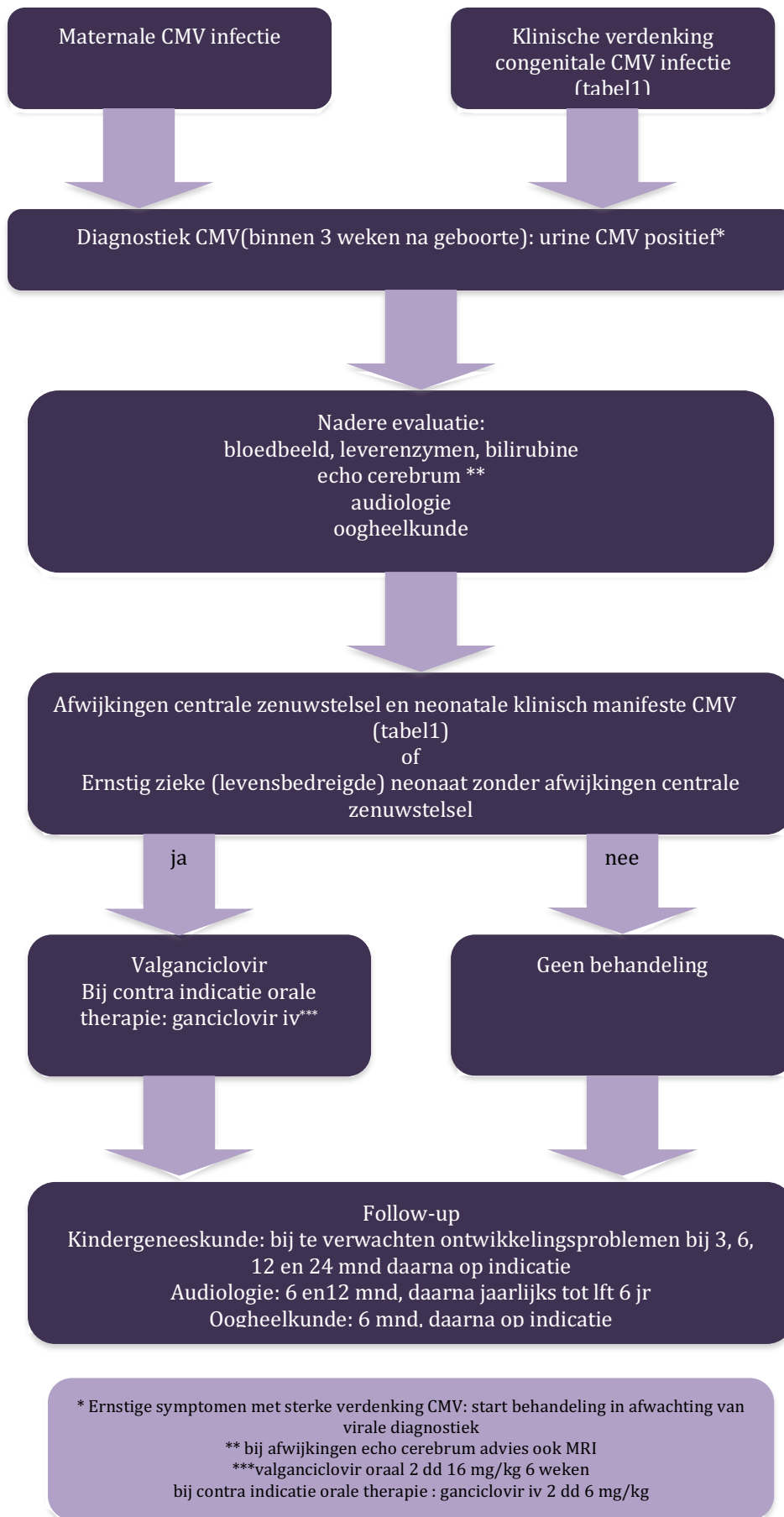
- In individuele gevallen kan in overleg met een expert langere behandeling overwogen worden

7. Welke follow-up moet er plaatsvinden bij een patiënt met congenitale cytomegalovirusinfectie?

Aanbeveling:

Follow-up

- kindergeneeskundig: bij te verwachten ontwikkelingsproblemen bij 3, 6, 12 en 24 maanden, daarna op indicatie (niveau 4)
- Audiologie: 6 en 12 maanden, daarna jaarlijks tot leeftijd 6 jaar (niveau 2). Bij afwijkingen vaker en langer op indicatie van KNO arts en/of audioloog.
- Oogheelkunde: 6 maanden, bij afwijkingen en bij klinische aanwijzingen voor visusverlies vaker en langer op indicatie van de oogarts (niveau 4)



Algemene inleiding

1.1 Samenstelling van de werkgroep

- Drs J.W. Bolt-Wieringa, kinderarts infectioloog immunoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag
- Dr. P.L.A. Fraaij, kinderarts infectioloog immunoloog, Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Dr. J.L. Murk, arts-microbioloog, Elizabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg
- Prof. Dr. A.M.C. van Rossum, kinderarts infectioloog immunoloog, Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Em. Prof. dr. L.S. de Vries, kinderarts-neonatoloog en kinderneuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

1.2 Aanleiding tot maken van de richtlijn

Een congenitale infectie met cytomegalovirus verloopt meestal asymptomatisch, maar kan zowel bij symptomatisch als asymptomatisch geboren neonaten in de eerste levensjaren leiden tot ernstige morbiditeit, zoals ontwikkelingsachterstand en gehoorverlies. Daarbij is CMV de belangrijkste verwekker van congenitale infecties wereldwijd en de meest voorkomende oorzaak van niet-erfelijk gehoorverlies onder kinderen.[1] Momenteel is het optimale behandel regime voor een congenitale CMV infectie bij diverse subgroepen neonaten nog niet vastgesteld. Met name de behandelindicaties en duur van behandeling zijn onderdeel van discussie. Onderzoeken die mogelijk meer duidelijkheid kunnen brengen zijn nog gaande.

1.3 Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is het geven van adviezen ten aanzien van herkenning, diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met congenitale CMV.

De richtlijn beoogt een overzicht te geven van de epidemiologie, pathogenese, kliniek en laatste ontwikkelingen op het gebied van behandeling van congenitale cytomegalovirus infecties.

Deze richtlijn omvat adviezen met betrekking tot:

1. postnatale diagnostiek bij verdenking congenitale CMV infectie
2. behandeling van congenitale CMV infectie
3. follow-up van neonaten met congenitale CMV infectie

1.4 Doelgroepen

Alle medewerkers in de gezondheidszorg die een rol spelen bij de diagnostiek, behandeling en follow-up van neonaten met congenitale CMV infectie.

1.5 Definities en uitgangspunten

Definitie congenitale cytomegalovirusinfectie: infectie van een pasgeborene met cytomegalovirus ten gevolge van intra-uteriene transmissie.

Uitgangspunten:

- diagnostiek is gericht op het vaststellen van congenitale CMV infectie en het vaststellen van eventuele indicatie voor behandeling.
- behandeling is gericht op symptoombestrijding bij een fulminant verlopende infectie en/of het voorkomen van lange termijn gevolgen, met name gehoorverlies.

1.6 Incidentie

Wereldwijd is bijna 1% van de pasgeborenen intra-uterien besmet met CMV.[2] De Nederlandse geboorteprevalentie werd vastgesteld op 0.5%. [3]

1.7 Werkwijze

De ontwikkeling van deze richtlijn is een gezamenlijk initiatief vanuit een groep van arts-microbiologen en kinderartsen. Er is gezocht naar bestaande richtlijnen via Guidelines International Network (www.g-i-n.net), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk), Clinical Evidence British Medical Journal (www.clinicalevidence.bmj.com), SumSearch (www.sumsearch.org) en TRIP database (www.tripdatabase.com). Er werd een tweetal richtlijnen gevonden, [4, 5] maar deze werden als niet voldoende onderbouwd beoordeeld aan de hand van het “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation” (AGREE) instrument. Ten tijde van de revisie in 2019 waren er 2 nieuwe consensus aanbevelingen beschikbaar. [6, 7] Deze aanbevelingen werden beoordeeld

als zijnde van voldoende kwaliteit. Een vergelijking tussen de gereviseerde richtlijn met deze internationale richtlijnen is opgenomen in bijlage 1.

Door de werkgroep zijn uitgangsvragen geformuleerd. PICO's werden geformuleerd voor die uitgangsvragen waarover geen consensus bestond. Bij het uitwerken van de verschillende uitgangsvragen en PICO's werd gebruik gemaakt van Pubmed en Cochrane databases tot april 2019. Aan de conclusies van de verschillende PICO's werd een mate van bewijskracht toegekend zoals vermeld in bijlage 2. Op basis hiervan werden door de werkgroep aanbevelingen geformuleerd.

De richtlijn is ter commentaar aangeboden aan de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde (NVKNO). De primair betrokken verenigingen NVK en NVMM hebben de richtlijn geautoriseerd.

1.8 Uitgangsvragen

Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft zijn:

1: Bij welke kinderen moet diagnostiek gedaan worden naar congenitale cytomegalovirusinfectie?

- a. Is geproportioneerde of gedisproportioneerde dysmaturiteit een indicatie voor het verrichten van diagnostisch onderzoek naar CMV? (PICO 1A)
- b. Is geïsoleerde microcefalie een indicatie voor het verrichten van diagnostisch onderzoek naar CMV? (PICO 1B)

2. Welk laboratorium onderzoek moet verricht worden om de diagnose congenitale cytomegalovirusinfectie te stellen?

3. Welk aanvullend onderzoek moet verricht worden bij een vastgestelde congenitale cytomegalovirusinfectie?

Is MRI cerebrum noodzakelijk als aanvullende diagnostiek bij vastgestelde congenitale cytomegalovirusinfectie? (PICO 2)

4. Is behandeling met ganciclovir of valganciclovir effectief bij een congenitale cytomegalovirusinfectie (PICO 3)

- a. bij neonaten met in de neonatale periode klinisch manifeste infectie met centraal zenuwstelsel symptomen (zie tabel1)?
- b. bij neonaten met in de neonatale periode een klinisch manifeste infectie zonder centraal zenuwstelsel afwijkingen (zie tabel 1)?

c. bij neonaten zonder klinische manifeste infectie in de neonatale periode?

5. Is er een indicatie om behandeling met (val)ganciclovir te starten bij postnataal verworven cytomegalovirusinfectie in de neonatale periode?

a. Treden er lange termijn gevolgen op na postnataal verworven neonatale CMV infectie?

(PICO 4A)

b. Is behandeling met ganciclovir of valganciclovir noodzakelijk voor postnataal verworven neonatale CMV infectie? (PICO 4B)

6. Wat is de behandelduur en dosering van (val)ganciclovir bij congenitale CMV?

7. Welke follow-up moet er plaatsvinden bij een patiënt met congenitale cytomegalovirusinfectie?

1.9 Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten en hun ouders wat betreft de zorg rondom congenitale CMV zou een waardevolle aanvulling zijn bij de totstandkoming van deze richtlijn. Er is een Nederlandse patiëntenvereniging voor congenitale CMV (www.stichtingcmv.nl). Ten tijde van de revisie was de patiëntenvereniging tijdelijk niet actief. Om deze reden kon de patiëntenvereniging niet om advies gevraagd worden over de huidige richtlijn.

1.10 Kostenimplicaties

Voor deze richtlijn is geen analyse gemaakt van de te verwachten effecten op de kosten in de gezondheidszorg. Een van de doelstellingen van deze richtlijn is om onder- en overdiagnostiek te voorkomen en daarmee de kosten te beperken.

1.11 Implementatie

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is geprobeerd om rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De verwachting is dat door het gebruik van samenvattingen en een stroomdiagram het toepassen van de richtlijn bevorderd zal worden. Er zijn geen belemmerende factoren voor het toepassen van de richtlijn geïdentificeerd.

De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante specialismen, die te maken kunnen krijgen met neonaten met congenitale CMV infectie. De richtlijn is te downloaden via de website van de NVK (www.nvk.nl).

1.12 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op zo veel mogelijk bewijs gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.13 Herziening van de richtlijn

De richtlijn zal 1 x per 3 jaar worden gereviseerd, maar zo nodig eerder onder verantwoordelijkheid van de sectie pediatrische infectieziekten en immunologie.

1.14 Onafhankelijkheid van werkgroepleden

De leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring ingevuld waarin ze eventuele banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

2 Resultaten

2.1 Achtergrondinformatie congenitale cytomegalovirusinfecties

Epidemiologie en pathogenese

Cytomegalovirus (CMV) is een DNA virus dat behoort tot de herpesvirussen. Overdracht van CMV na de geboorte vindt voornamelijk plaats door middel van borstvoeding, speeksel, urine, en in mindere mate via seksueel contact en bloedtransfusies. Na primaire infectie met CMV blijft het virus latent aanwezig in weefsels en leukocyten en reactiveert daarna zo nu en dan, met name bij weerstandsvermindering. Jonge kinderen blijven vaak jarenlang besmettelijk ten gevolge van uitscheiding van CMV in speeksel en in de urine. [8]

Wereldwijd is bijna 1% van de pasgeborenen intra-uterien besmet met CMV.[2] De Vries et al [3] stelde de Nederlandse geboorteprevalentie vast op 0.5% aan de hand van PCR verricht op 6500 hielprikkaarten. Als gevolg van een beperkte sensitiviteit van PCR onderzoek op hielprikkaarten zou dit een onderschatting kunnen zijn van het werkelijke aantal. De prevalentie is hoger in ontwikkelingslanden, onder lagere sociaal economische klassen, in geval van grotere huishoudens waarbij men dicht op elkaar leeft, er slechte sanitaire voorzieningen zijn en er meer contact is met jonge kinderen.[8]

De CMV seroprevalentie onder volwassenen in de Verenigde staten is 65-90%, de gemiddelde seroprevalentie onder Nederlandse vrouwen lijkt echter lager: 41% met een variatie van 35-100%, afhankelijk van etniciteit.[9]

Congenitale CMV infecties zijn vrijwel altijd het gevolg van transplacentaire transmissie. Het risico op transmissie wordt groter naarmate de maternale infectie later in de zwangerschap

optreedt. In de eerste twee trimesters is het risico op transmissie rond de 35% en 40%; in het derde trimester 75%. [10-13] Het risico op ernstige lange termijn gevolgen is groter indien er sprake is van een primaire maternale infectie tijdens de zwangerschap en als besmetting in de eerste helft van de zwangerschap optreedt. [14-17] Foetale infectie komt ook voor bij CMV seropositieve moeders, als gevolg van her-infectie met een andere CMV stam tijdens de zwangerschap of re-activatie van een latente CMV infectie. In Nederland is in totaal naar schatting 30% van de congenitale CMV infecties het gevolg van een primaire maternale CMV infectie tijdens de zwangerschap; de overige 70% komt voor bij moeders die al voor de zwangerschap seropositief voor CMV waren. Dit aandeel congenitale infecties t.g.v. non-primaire maternale infecties loopt op tot boven de 90% in populaties met vrijwel 100% seroprevalentie. [18] De grote bijdrage van de her-infecties en/of re-activaties is gecorreleerd met de relatief hoge seroprevalentie van CMV onder de algemene bevolking. [15, 19]

In de pathogenese van congenitale CMV lijkt behalve het directe cytopathogene effect van het virus in foetale weefsels ook infectie van de placenta een belangrijke rol te spelen.

Inflammatie van en schade aan de placenta zouden kunnen verklaren waarom soms intra-uteriene groeirestrictie optreedt bij niet geïnfecteerde neonaten en sommige symptomen zoals petechiën en microcefalie spontaan kunnen herstellen. [14] Bij intra-uteriene CMV infectie is de placenta ook vaak in dikte toegenomen, met name als er sprake is van een maternale primaire infectie.[20]

Kenmerken van neonaten met congenitale CMV

Bij 10-15% van de congenitale CMV infecties is er sprake van een symptomatische of klinisch manifeste infectie bij de geboorte. (zie tabel 1). De meest voorkomende symptomen bij neonaten met een klinisch manifeste CMV infectie zijn intra-uteriene groeirestrictie

(50%), microcefalie (50%), petechiën (76%), icterus (67%), hepatosplenomegalie (60%), intracranieële afwijkingen (55-83%) en oogheelkundige afwijkingen (10%). [8, 21, 22] Deze symptomen kunnen geïsoleerd of in combinatie bij de geboorte aanwezig zijn. Sensorineuraal gehoorverlies kan bij geboorte aanwezig zijn of later ontstaan. [23]

Petechiën worden zowel gezien bij trombopenie als bij een normaal trombocytengetal als gevolg van trombopathie. Zij ontstaan meestal een paar uur na de geboorte en bestaan 48 uur tot een aantal weken na de geboorte. [8] Trombopenie treedt op in de eerste levensweek, met een laagste waarde in de tweede levensweek, gevolgd door herstel daarna.

De icterus berust op een geconjugeerde hyperbilirubinemie, die vaak al op de eerste dag ontstaat en langer aanhoudt dan fysiologische icterus.[8] Microcefalie met een schedelomtrek onder het 5^e percentiel voor de amenorroe duur wordt gezien bij 50% van de symptomatische CMV geïnfecteerde neonaten. Bij symptomatische neonaten is de mortaliteit 4 %. [2]

Lange termijn gevolgen

Uiteindelijk is bij ongeveer 20% van de congenitaal geïnfecteerde kinderen sprake van een of meer lange termijn gevolgen zoals gehoorschade, visusstoornissen, psychomotore retardatie of epilepsie. [2] Bij kinderen met symptomen bij geboorte is dit aanzienlijk hoger (40-60 %) dan bij asymptomatische kinderen (13-15%) [2, 24] (zie figuur 1). Gezien de grootte van de groep kinderen zonder symptomen bij de geboorte, vormt deze groep wel de grootste groep binnen de kinderen met lange termijn gevolgen.

In de literatuur zijn verschillende prognostische factoren geïdentificeerd die een verhoogd risico geven op lange termijn gevolgen. (zie tabel 2).

Sensorineuraal gehoorverlies is het meest voorkomende lange termijn gevolg van congenitale CMV. Het gehoorverlies kan zowel unilateraal als bilateraal optreden en is bij de helft van de kinderen met uiteindelijk slechthorendheid ten gevolge van congenitale CMV, niet bij de

geboorte aanwezig, maar ontwikkelt zich in de eerste 6 levensjaren. Er wordt bij deze kinderen gesproken van late onset sensorineuraal gehoorverlies.[1, 2, 23, 25] In zeldzame gevallen is dit ook beschreven tot de leeftijd van 16 jaar. [26]

Belangrijkste oorzaak van een visusstoornis door congenitale CMV infectie is chorioretinitis. Deze is bij geboorte over het algemeen inactief. In zeldzame gevallen komen progressieve en late onset chorioretinitis voor. [27]

Andere oogheelkundige afwijkingen als gevolg van congenitale CMV zijn opticusatrofie, strabismus en maculaverlittekening.[1, 8]

Neurologische afwijkingen ten gevolge van congenitale CMV infectie omvatten motorische stoornissen, leer- en gedragsstoornissen, globale ontwikkelingsachterstand en epilepsie. Meest specifieke predictor voor een negatieve neurologische uitkomst is microcefalie. Positief voorspellende waarde van microcefalie voor een IQ lager dan 70, was in een studie van Noyola 100%, met een negatief voorspellende waarde van 67%.[28] Indien er bij de leeftijd van 1 jaar nog geen neurologische afwijkingen aanwezig zijn is het zeer onwaarschijnlijk dat deze alsnog zullen optreden. [24, 29]

Recente studies tonen aan dat evenwichtsstoornissen [30-32] frequent optreden bij congenitale CMV, wat de motorische ontwikkeling verder kan bemoeilijken.

Preventie en prenatale behandeling

Preventie

Preventie van maternale infectie is belangrijk, waarbij tot op heden hygiëne het belangrijkste – en niet te onderschatten - wapen is.[33, 34] Handen wassen met water en zeep na contact met urine of speeksel van jonge kinderen, vermijden van speekselcontact door delen van bekers, tandenborstels of zoenen op de mond van jonge kinderen, leidden in een Franse studie

tot halvering van het aantal CMV infecties onder zwangeren [33] en krijgt in buurlanden meer aandacht dan in Nederland. Er wordt momenteel onderzoek gedaan dat gericht is op het voorkomen van congenitale infecties door vaccinatie van de moeder. [35]

Maatregelen ter preventie van CMV infecties in de algemene bevolking zijn terug te vinden in de LCI richtlijn van het RIVM (www.rivm.nl).

Prenatale behandeling

Over prenatale behandeling, voornamelijk over het gebruik van hyperimmuunglobuline bestaat nog veel onduidelijkheid. Deze discussie valt buiten beschouwing van deze richtlijn.

Screening

Op dit moment wordt in Nederland tijdens de zwangerschap niet actief gescreend op CMV. Diagnostiek tijdens de zwangerschap is beperkt tot serologisch onderzoek bij zwangeren met een mogelijke blootstelling of met symptomen passend bij een CMV infectie of wanneer echografisch foetale afwijkingen worden gezien die kunnen passen bij een foetale CMV infectie.

De potentiële voor- en nadelen van het screenen van asymptomatische neonaten op CMV infectie worden besproken in een toenemend aantal publicaties en binnen de gezondheidsraad. Een potentieel voordeel van neonatale screening is behandeling van neonaten, die bij aanvullend onderzoek toch symptomatische geïnfecteerde neonaten blijken te zijn. Daarnaast kan late onset sensorineuraal gehoorverlies en progressief gehoorverlies sneller opgespoord worden door frequente audiologische follow-up, waarbij ook interventies (zoals het aanmeten van gehoorapparaten of een cochleair implantaat en begeleiding van het slechthorende kind en gezin) eerder kunnen plaatsvinden. [36]

Hoewel aan een groot aantal Wilson and Junger criteria voor effectieve screening wordt voldaan, ontbreken momenteel nog aanvullende data om een definitieve afweging te maken over neonatale screening op congenitale CMV.

2.2 Praktische richtlijn

Indicaties voor diagnostiek

Diagnostiek naar congenitale CMV infectie moet verricht worden bij een (symptomatische) maternale infectie met CMV tijdens de zwangerschap. Gezien het feit dat congenitale CMV zowel na primo maternale infectie als na reactivatie kan optreden, is CMV onderzoek altijd geïndiceerd bij positieve CMV serologie van moeder. Alleen indien bij vruchtwaterpunctie reeds een CMV infectie aangetoond is, kan postnatale diagnostiek naar congenitale CMV achterwege blijven. Een negatieve vruchtwaterpunctie sluit congenitale CMV niet uit, omdat transmissie van CMV ook na het moment van vruchtwaterpunctie nog kan plaatsvinden.

Daarnaast kan diagnostiek overwogen worden bij foetale of postnatale afwijkingen passend bij congenitale CMV. Naarmate er meer klinische symptomen aanwezig zijn, die zouden kunnen passen bij congenitale CMV, wordt de kans op congenitale CMV groter. De kans op een congenitale CMV infectie bij *geïsoleerde* gedysproportioneerde dysmaturiteit (gedefinieerd als een geboortegewicht minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur en etnische afkomst met normale schedelomtrek) lijkt niet significant verhoogd (PICO 1A) [37-50] en is naar mening van de werkgroep geen reden voor diagnostiek naar CMV. Het relatief risico op een congenitale CMV infectie bij geproportioneerde dysmaturiteit (gedefinieerd als een geboortegewicht minder dan -2 SD in combinatie met een schedelomtrek minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur en etnische afkomst) is weinig onderzocht, maar is mogelijk verhoogd. (PICO 1A). De werkgroep is van mening dat er bij deze groep neonaten wel een indicatie bestaat voor diagnostiek naar CMV. Voor het verrichten van diagnostiek bij *geïsoleerde* microcefalie (gedefinieerd als een schedelomtrek minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur en etnische afkomst) werd geen bewijs gevonden (PICO 1B). [51-53]

Toch adviseert de werkgroep om hierbij wel CMV diagnostiek te overwegen indien er geen

andere oorzaak voor de microcefalie aanwezig is. Enerzijds omdat er slechts weinig studies hiernaar verricht werden en anderzijds omdat microcefalie een belangrijke negatieve prognostische factor is voor de uitkomst van een congenitale CMV infectie.[28, 54] De indicaties voor diagnostiek naar congenitale CMV infecties, zijn afgeleid van de meest voorkomende symptomen bij kinderen met een klinisch manifeste CMV infectie, zoals genoemd in tabel 1. Er is weinig literatuur over de opbrengst van screening per afzonderlijke indicatie.

Verricht diagnostisch onderzoek naar congenitale CMV infectie:

- Maternale infectie met CMV gedurende de zwangerschap (primaire infectie, re-activatie of her-infectie)

Overweeg diagnostisch onderzoek naar congenitale CMV infectie (niveau 3/4):

- Klinische symptomen bij de neonat zonder andere verklaring:
 - Geproportioneerde dysmaturiteit
 - Microcefalie
 - Petechiën of purpura
 - Trombopenie of anemie
 - Hepatosplenomegalie of transaminase stijging
 - Geconjugeerde hyperbilirubinaemie
 - Oogheelkundige afwijkingen: chorioretinitis, retinabloedingen
 - Sensorineuraal gehoorverlies uni-of bilateraal
 - Neurologische afwijkingen: lethargie, hypotonie, convulsies, eiwitverhoging in liquor

- Afwijkingen op beeldvorming van het cerebrum passend bij congenitale CMV:
 Calcificaties (in het bijzonder lenticulostriatale vasculopathie)
 periventriculaire cysten, ventrikeldilatatie, subependymale pseudocysten,
 germinolytische cysten, witte stofafwijkingen, corticale atrofie,
 migratiestoornissen, cerebellaire hypoplasie

Diagnostiek voor het aantonen van congenitale CMV infectie

De huidige gouden standaard voor het vaststellen van een congenitale CMV infectie is een urine kweek op CMV binnen 3 weken na de geboorte. CMV dat na deze periode gevonden wordt, kan namelijk ook het gevolg zijn van besmetting met CMV na de zwangerschap. CMV-PCR op urine heeft een vergelijkbare, waarschijnlijk zelfs hogere sensitiviteit dan CMV-kweek, kost minder tijd en is minder arbeidsintensief, en zou de gouden standaard van een urinekweek op CMV moeten vervangen. [55-57]

CMV PCR op speeksel is mogelijk een alternatief, al is het aantal studies waarin dit onderzocht is beperkt. [58-60] Er zijn echter fout positieve uitslagen van speeksel PCR mogelijk, indien deze te snel na de borstvoeding wordt afgenomen. [61] De werkgroep adviseert om een positieve CMV PCR op speeksel te confirmeren met urine PCR.

CMV PCR op bloed van de hielprikkaart is een mogelijkheid om achteraf na te gaan of er sprake is geweest van een congenitale CMV infectie, bijvoorbeeld als een kind zich op oudere leeftijd presenteert met slechthorendheid. Er zijn echter twee technische valkuilen van CMV PCR bepaling op de hielprikkaart. Allereerst is er een grote variatie in de mogelijkheid van verschillende laboratoria om ook lage virale CMV loads aan te tonen in de hielprikkaart. [62] Daarnaast is zelfs met de meest optimale methode de gevoeligheid waarschijnlijk ongeveer 80%. [62-66]

CMV IgM serologie bij de pasgeborene wordt ontraden omdat deze matig sensitief is en afhankelijk van de gebruikte test ook niet altijd specifiek genoeg. Bij hooguit 70% van de pasgeborenen met een congenitale CMV infectie zijn IgM antilichamen tegen CMV aanwezig. [67, 68] Een negatieve CMV IgG bij een à terme neonaat sluit de diagnose congenitale CMV uit, een positieve CMV IgG is tenminste deels maternaal en draagt weinig bij aan de diagnose. Een negatieve CMV IgG bij een immuun-competente moeder sluit congenitale CMV uit.

Laboratorium onderzoek bij de neonaat om de diagnose congenitale CMV te stellen

- CMV PCR of kweek op urine binnen 3 weken na geboorte is de gouden standaard.
(niveau 1)
- CMV PCR op speeksel (afgenomen voor inname van moedermelk) binnen 3 weken na geboorte is mogelijk een alternatief, maar confirmatie met urine onderzoek wordt door de werkgroep geadviseerd i.v.m. mogelijk fout positieve uitslagen bij borstvoeding.
(niveau 2)
- CMV PCR op bloed kort na geboorte afgenomen (hielprikkaart): de diagnose congenitale CMV kan gemist worden in verband met suboptimale sensitiviteit, alleen een alternatief om congenitale CMV na de 3^e levensweek alsnog te diagnosticeren.
(niveau 1)

Aanvullend onderzoek bij een vastgestelde congenitale cytomegalovirusinfectie

Na het vaststellen van de congenitale CMV infectie kan nadere diagnostiek ingezet worden om de inschatting van de ernst van de infectie en daarmee de noodzaak tot behandeling vast te stellen. Mogelijke bevindingen passend bij congenitale CMV zijn samengevat in tabel 3. De

werkgroep beveelt de volgende aanvullende onderzoeken aan: bloedbeeld, leverenzymen en bilirubine, echo cerebrum, gehooronderzoek en oogheelkundig onderzoek.

Liquoronderzoek (leukocyten, eiwit en/of CMV PCR) heeft geen aanvullende waarde voor behandeling en prognose [69] en wordt daarom niet aanbevolen door de werkgroep. Een verhoogd beta-2 microglobuline in de liquor lijkt geassocieerd met het optreden van neurologische lange termijn gevolgen [70], maar dit is op dit moment niet voldoende onderzocht om liquoronderzoek aan te bevelen in de reguliere zorg.[7] De CMV load in bloed en/of urine lijkt ook een prognostische waarde te hebben. Bij een hoge virale load in de urine en bloed is er vaker sprake van symptomatische infectie bij de geboorte en wordt vaker sensorineuraal gehoorverlies gezien, ook bij neonaten met bij geboorte asymptomatische CMV infecties.[71-74] Een lage virale load in het bloed bij asymptomatische CMV lijkt bovendien een goede negatief voorspellende waarde te hebben voor het optreden van gehoorverlies. [71, 75] Er is echter geen strikte afkapgrens aan te wijzen als voorspeller van lange termijn. De hoogte van de virale load heeft daardoor (nog) geen behandelconsequenties en om deze reden wordt het bepalen van de virale load niet geadviseerd.[76] Gezien het feit dat er op dit moment geen behandelconsequenties verbonden kunnen worden aan bepaling van de virale load in bloed en urine, wordt deze vooralsnog niet aanbevolen bij iedere patiënt met congenitale CMV door de werkgroep.

Over de noodzaak van het verrichten een MRI cerebrum zijn in de afgelopen jaren een aantal studies verschenen. (zie PICO 2).[77-82] De meeste studies laten een goede correlatie zien tussen de ernst van afwijkingen op echo cerebrum en MRI, alsmede een associatie met de neurologische uitkomst. [79, 80] In een enkele casus werden slechts milde afwijkingen op echo gezien en ernstige afwijkingen op MRI. [80] Bij een volledig normale echo of MRI is de uitkomst over het algemeen goed, [80, 81] hoewel geen van beide technieken een negatief voorspellende waarde van 100% heeft. [82] De ervaring met MRI groeit en MRI heeft steeds

duidelijker een aanvullende waarde bij het voorspellen van de prognose bij een individuele patiënt. Het vaststellen van migratiestoornissen (polymicrogyrie) en cerebellaire hypoplasie geven belangrijke informatie over de te verwachten ontwikkeling. [16, 78, 80] Daarentegen is de betekenis van mildere signaalveranderingen van de witte stof nog onduidelijk. [79] Het verrichten van een MRI wordt aanbevolen op de neonatale leeftijd bij aanwezigheid van echografische intracerebrale afwijkingen zoals bv lenticulostriatale vasculopathie en germinolytische cysten om geassocieerde migratiestoornissen, zoals polymicrogyrie vast te stellen. De werkgroep is van mening dat bij een volledig normale echo cerebrum, het verrichten van een MRI- cerebrum niet noodzakelijk is. [80, 81] Bij echografische afwijkingen is het advies een MRI te verrichten in een centrum met expertise op het gebied van het verrichten en interpreteren van MRI's op de neonatale leeftijd.

Aanvullend onderzoek bij een vastgestelde congenitale cytomegalovirusinfectie

- Volledig bloedbeeld, leverenzymen en bilirubine (niveau 4)
- Echo cerebrum, bij afwijkingen echo cerebrum tevens MRI (niveau 2)
- Audiologisch onderzoek (niveau 1)
- Oogheelkundig onderzoek (niveau 4)

Behandeling

De huidige postnatale behandelingsmogelijkheden zijn ganciclovir en valganciclovir.

Foscarnet en cidofovir zijn geen eerste keus middelen gezien hun toxiciteit. (Val)ganciclovir is een nucleoside analogon van guanoside die de virusreproductie remt. De middelen zijn virostatisch en na staken van de behandeling wordt vaak een relapse van de virale load gezien.[1] Belangrijkste bijwerkingen van (val)ganciclovir op korte termijn zijn beenmergdepressie, vooral neutropenie (20-30%) [1] , lever- en nierfunctiestoornissen [1, 83]

en maag-darm klachten. De neutropenie is reversibel na het staken van de medicatie. Effecten op de lange termijn na behandeling van neonaten zijn niet bekend, maar bij dieren zijn teratogenese, stoornissen in spermatogenese en mutagenese beschreven.[1] Voordeel van valganciclovir boven ganciclovir is de orale toediening met behoud van goede spiegels. Behandeling met valganciclovir heeft dan ook de voorkeur. Ganciclovir iv wordt wel gebruikt indien orale toediening niet mogelijk is zoals bij de aanwezigheid van necrotiserende enterocolitis.

Het doel van postnatale behandeling van CMV met antivirale middelen is tweeledig. Het eerste doel is het bestrijden van symptomen ten gevolge van de actieve CMV infectie bij een ernstig zieke (levensbedreigde) neonaat. Deze neonaten dienen behandeld te worden. Het tweede doel is het verminderen van lange termijn gevolgen, met name van (verergering van) gehoorverlies.

Effectiviteit van behandeling van congenitale CMV met (val)ganciclovir: reductie van lange termijn gevolgen

Er is debat gaande over de effectiviteit van antivirale behandeling van diverse subgroepen neonaten ter voorkoming of vermindering van lange termijn gevolgen. Een beperkt aantal studies wijzen in de richting van een positief effect van (val)ganciclovir op het gehoor en de mentale en motorische ontwikkeling na behandeling van neonaten met klinisch manifeste infectie en centraal zenuwstelsel symptomen (PICO 3). [22, 83-100] Van belang is te realiseren dat de enige gerandomiseerde studie door Kimberlin et al [22] enkel neonaten met een klinisch manifeste CMV infectie includeerde, en een aanzienlijke lost-to-follow-up had. Kimberlin toonde preventie van verslechtering van gehoorverlies aan op leeftijd van 6 maanden en toonde wel een gunstig, maar minder duidelijk effect bij de leeftijd van 1 jaar.

Ook moet in overweging worden genomen dat er weinig bekend is over eventuele lange termijn gevolgen van het gebruik van (val)ganciclovir bij de neonaat. In recente cohortstudies lijkt de kans op verbetering van het gehoor geassocieerd te zijn met de ernst van het verlies bij aanvang van de behandeling: de kans op verbetering is groter bij milde SNHL dan bij ernstige SNHL. [96, 99] Een meer recente kleine retrospectieve studie toont bij langdurige follow up geringe verslechtering van het gehoor in plaats van verbetering.[100]

Is behandeling met ganciclovir of valganciclovir effectief bij een congenitale cytomegalovirusinfectie (PICO 3)

a. bij neonaten met in de neonatale periode een klinisch manifeste infectie met centraal zenuwstelsel afwijkingen (afwijkend neurologisch onderzoek, microcefalie, convulsies, afwijkende beeldvorming cerebrum, afwijkingen liquoronderzoek, sensorineuraal gehoorverlies en/of oogheelkundige afwijkingen) (zie tabel1)?

Aanbeveling:

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met (val)ganciclovir effectief is voor de preventie van verslechtering van gehoor bij neonaten met in de neonatale periode een klinisch manifeste CMV infectie met centrale zenuwstelsel symptomen. De werkgroep beveelt bij deze neonaten behandeling met (val)ganciclovir aan. (niveau 3)

b. bij neonaten met in de neonatale periode een klinisch manifeste infectie zonder centraal zenuwstelsel afwijkingen (zie tabel 1)?

Aanbeveling:

Alleen bij ernstig zieke (levensbedreigde) neonaten zonder afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, is behandeling met (val)ganciclovir ter bestrijding van symptomen ten gevolge

van de actieve CMV infectie, geïndiceerd. (niveau 4) Er is geen bewijs dat dit effectief is ter preventie van verslechtering van het gehoor bij deze neonaten.

c. bij neonaten zonder klinische manifeste infectie in de neonatale periode?

Aanbeveling:

Er zijn momenteel geen goede vergelijkende studies gepubliceerd naar het effect van (val)ganciclovir behandeling bij neonaten zonder klinisch manifeste CMV infectie.

Behandeling wordt alleen aangeraden in studieverband.

Behandelduur, start behandeling, dosering en controles tijdens behandeling

De optimale behandelduur en tot welke leeftijd het starten van behandeling zinnig is, is momenteel onbekend. Op basis van de eerder vernoemde studie met ganciclovir [22] is in het verleden gekozen voor een behandeling van 6 weken. Er is tot op heden slechts één gerandomiseerde studie verricht die 6 maanden behandeling met valganciclovir vergelijkt met 6 weken behandeling [101] (zie addendum bij PICO 3). Hierbij werd geen significant verschil gevonden in het gehoor (best ear hearing) van kinderen die behandeld waren met valganciclovir gedurende 6 maanden ten opzichte van 6 weken. Er werd wel een klein, maar statistisch significant verschil gevonden in het totaal aantal geëvalueerde oren bij 12 en 24 maanden indien er gecorrigeerd werd voor centraal zenuwstelsel afwijkingen. Hierbij werd na behandeling gedurende 6 maanden met valganciclovir bij 12 en 24 maanden significant vaker een normaal gebleven of verbeterd aantal oren gevonden ten opzichte van behandeling gedurende 6 weken. De werkgroep adviseert ook na het verschijnen van deze publicatie om in principe gedurende 6 weken te behandelen. In individuele gevallen kan in overleg met een expert langere behandeling overwogen worden. Op basis van de eerdere trials naar de

effectiviteit van (val)ganciclovir adviseert de werkgroep om behandeling te starten voor de leeftijd van 3 maanden, bij voorkeur in de eerste levensmaand. [22, 84] [86, 88-90, 92] Er zijn echter ook studies die behandeling gestart zijn na deze leeftijd. [85, 87] Het starten van behandeling na de eerste 3 maanden is experimenteel en kan overwogen worden bij een individuele patiënt [93, 94]

Het huidige doseringsadvies is ganciclovir 2 dd 6 mg/kg intraveneus en valganciclovir 2 dd 16 mg/kg oraal. De biologische beschikbaarheid van de orale medicatie leidt tot spiegels (AUC) die vergelijkbaar zijn met de iv dosering. [102]

Tijdens de behandeling wordt wekelijks controle van bloedbeeld, leverenzymen en nierfunctie aanbevolen. Bij optreden van neutropenie (neutrofiele granulocyten $< 0.5 \times 10^9/\text{ml}$) wordt geadviseerd de medicatie te stoppen. Bij herstel van de neutropenie (neutrofiele granulocyten $> 0.75 \times 10^9/\text{ml}$) kan de medicatie in de oorspronkelijke dosering herstart worden. Bij het opnieuw optreden van neutropenie is het advies om de dosering te halveren. Indien er na halvering van medicatie, geen herstel van neutropenie optreedt in de daarop volgende week zal de medicatie gestaakt moeten worden (niveau 4).[22]

Behandelduur en dosering (val)ganciclovir (niveau 2-3)

- valganciclovir oraal 2 dd 16 mg/kg gedurende 6 weken
- alleen indien contra indicatie voor orale therapie: ganciclovir intraveneus 2 dd 6 mg/kg gedurende 6 weken
- In individuele gevallen kan in overleg met een expert langere behandeling overwogen worden

Follow-up

Over de follow-up van congenitale CMV infecties bestaan weinig gegevens in de literatuur.

In verband met het optreden van lange termijn gevolgen, ook bij een asymptomatische CMV infectie, is follow-up van neurologische ontwikkeling, gehoor en visus van belang. [1]

Gehoorverlies kan later optreden, maar ook fluctuerend van aard zijn. Follow up van het gehoor door middel van gehooronderzoek wordt geadviseerd in ieder geval tot de leeftijd van 6 jaar. Late onset gehoorverlies is ook beschreven boven deze leeftijd, maar dit is zeldzaam. Na de leeftijd van 6 jaar wordt daarom geadviseerd om laagdrempelig gehooronderzoek te verrichten bij klachten, maar dit niet meer standaard te doen.[26] Bij ernstig gehoorverlies kan plaatsing van cochleair implantaat overwogen worden. [103] Daarnaast kan begeleiding door logopedie, fysiotherapie (oa bij evenwichtsstoornissen) en psycholoog van aanvullende waarde zijn bij begeleiding van kind en gezin.

Follow-up

- Kindergeneeskundig: bij te verwachten ontwikkelingsproblemen bij 3, 6, 12 en 24 maanden, daarna op indicatie. (niveau 4)
- Audiologie: 6 en 12 maanden, daarna jaarlijks tot leeftijd 6 jaar. (niveau 2) Bij afwijkingen vaker en langer op indicatie van KNO arts en/of audioloog.
- Oogheelkunde: 6 maanden, bij afwijkingen en bij klinische aanwijzingen voor visusverlies vaker en langer op indicatie van de oogarts (niveau 4)

Postnataal verworven neonatale CMV infecties

Een uitgebreide beschrijving van postnatale CMV infecties valt buiten beschouwing van deze richtlijn. Postnatale CMV infectie komt frequent voor: zo'n 40% van alle neonaten die gedurende 1 maand borstvoeding krijgen van een seropositieve moeder wordt postnataal besmet. [104-106] Deze neonaten ontwikkelen echter geen lange termijn gevolgen. Het

optreden van gehoorverlies na een postnatale CMV infectie bij prematuur geboren neonaten werd tot op heden niet aangetoond. [107, 108]

Enkele studies toonden milde neurologische verschillen aan tussen postnataal geïnfecteerde prematuur geboren neonaten en niet geïnfecteerde prematuur geboren neonaten boven de leeftijd van 4 jaar, waarbij de scores van de gebruikte ontwikkelingstesten overigens wel binnen de normale range vielen. [109-112] De vraag is of dit in de praktijk relevant is.

Andere studies vinden geen verschillen in neurologische ontwikkeling. [108, 109, 113] De neurologische problemen zijn in ieder geval veel minder ernstig dan bij congenitale CMV en co-existente problematiek van prematuriteit zou hierbij ook een belangrijk aandeel kunnen hebben. Studies met een groter aantal patiënten moeten hierover in de toekomst meer duidelijkheid bieden. Behandeling van postnataal verworven CMV met (val)ganciclovir bij à terme en prematuur geboren neonaten is alleen geïndiceerd bij een fulminante infectie, na overleg met een kinderarts-infectioloog en is niet gericht op het voorkomen van lange termijn gevolgen. De duur van de behandeling van postnataal verworven CMV infectie is niet bekend. In de gepubliceerde cases werd gedurende 2 weken tot 2 maanden behandeld. Gezien de bekende voordelen van moedermelk en het feit dat er onvoldoende bewijs is voor het optreden van relevante lange termijnschade door een postnatale infectie, is er naar mening van de richtlijnencommissie geen contra-indicatie voor het geven van potentieel besmette moedermelk van CMV-positieve moeders aan pasgeborenen. Dat geldt ook voor pre- en dysmaturen, bij wie sporadisch wel klinisch relevante verworven CMV infecties worden gezien. [104] Juist in die groep zijn de voordelen van moedermelk van de eigen moeder groot, ter preventie van infecties en necrotiserende enterocolitis. [114] In sommige landen wordt geadviseerd preventief afgekolfd melk te pasteuriseren bij ernstige pre-/dysmaturiteit om de kans op postnatale transmissie van CMV te verkleinen. [115-119] Omdat pasteurisatie de immunologische beschermende werking van moedermelk vermindert, [120] is in Nederland de

huidige consensus om eigen moedermelk niet te pasteuriseren. Het standaard screenen van de CMV-status van moeders die borstvoeding (willen) geven, heeft in dit licht klinisch dan ook geen meerwaarde.

Is er een indicatie om behandeling met ganciclovir of valganciclovir te starten bij postnataal verworven cytomegalovirusinfectie in de neonatale periode? (PICO 4)

Aanbeveling:

Er is op dit moment onvoldoende bewijs voor het optreden van relevante lange termijn schade door een postnataal verworven CMV infectie, noch voor a term, noch voor (extreem) prematuur geboren neonaten. (niveau 2)

Er is geen bewijs dat antivirale behandeling van postnataal verworven CMV infectie nodig is. Op individuele basis, bij ernstige klinische symptomatologie kan antivirale behandeling overwogen worden. (niveau 4)

Verdenking congenitale CMV infectie bij een kinderen ouder dan 3 weken

Bij neonaten en kinderen die zich presenteren na de leeftijd van 3 weken met aanwijzingen voor een congenitale CMV infectie, zoals microcefalie of gehoorverlies, kan op basis van de urine niet meer vastgesteld worden of er sprake is van een congenitale of postnataal verworven infectie. Het ontbreken van CMV IgG (bij een à terme pasgeborene) of bij een immuun-competente moeder sluit congenitale CMV infectie uit. Met behulp van CMV PCR onderzoek op de hielprikkaart kan de diagnose alsnog gesteld worden, maar deze kan fout negatief zijn. Hielprikkaarten worden in Nederland 5 jaar bewaard. Bij sterke verdenking op congenitale CMV en een CMV negatieve hielprikkaart, kan verder onderzoek worden verricht naar andere symptomen van congenitale CMV. Afhankelijk van de mate van verdenking op

congenitale CMV zal voor wel of geen follow-up (periodiek gehooronderzoek) gekozen worden.

Symptoom algemeen

Prematuriteit

Lichamelijk onderzoek

dysmaturiteit*
petechiën of purpura
icterus
hepatomegalie
splenomegalie

Laboratoriumafwijkingen

anemie
trombopenie
leukopenie
verhoogd ASAT of ALAT
geconjugeerde hyperbilirubinemie

Centraal zenuwstelsel afwijkingen

Neurologisch onderzoek

microcefalie **
afwijkend neurologisch onderzoek
(o.a. lethargie/hypotonie, slechte zuigreflex)
convulsies

Liquorafwijkingen§

verhoogd eiwit (> 120 mg/dl), positieve CMV DNA

Afwijkingen beeldvorming cerebrum

Calcificaties (in het bijzonder lenticulostriatale vasculopathie), periventriculaire cysten, ventrikeldilatatie, subependymale pseudocysten, germinolytische cysten, witte stofafwijkingen, corticale atrofie, migratiestoornissen, cerebellaire hypoplasie

Sensorineuraal gehoorverlies

uni-of bilateraal

Oogheelkundige afwijkingen

chorioretinitis, retinabloeding, opticusatrofie, strabisme

* geboortegewicht < -2 SD voor de zwangerschapsduur en etnische afkomst

** schedelomtrek < -2 SD voor de zwangerschapsduur en etnische afkomst

§ het verrichten van een liquorpunctie wordt niet geadviseerd bij congenitale CMV, maar indien deze verricht is, dan kunnen afwijkende bevindingen passen bij congenitale CMV met CZS-afwijkingen

Tabel 1: mogelijke symptomen bij klinisch manifeste congenitale CMV infectie[8, 21, 22]

Ongunstige prognostische factor	Uitleg
Symptomen bij geboorte dysmaturiteit, microcefalie, petechiën, chorioretinitis, SNHL (sensorineuronal hearing loss)	Vaker SNHL bij IUGR en petechiën Vaker neurologische gevolgen bij microcefalie, late onset SNHL, chorioretinitis
Hogere virale load bloed	Vaker symptomen bij geboorte Vaker SNHL (óók als geen symptomen bij geboorte) Vaker lange termijn gevolgen Lage virale load bij asymptomatisch CMV heeft goede negatief voorspellende waarde voor SNHL
Hogere virale load urine*	Vaker symptomen bij geboorte Vaker SNHL (óók als geen symptomen bij geboorte)
Persisteren CMV urine >1 jaar	Vaker SNHL
Afwijkingen beeldvorming cerebrum	Vaker neurologische lange termijn gevolgen Vaker SNHL Geen relatie met aanwezigheid van klinische neurologische symptomen bij geboorte
Neurologische verschijnselen bij leeftijd 1 jaar	Als afwezig onwaarschijnlijk dat alsnog neurologische problemen ontstaan
Verhoogd bèta 2 microglobuline in liquor	Vaker neurologische lange termijn gevolgen

Tabel 2: Overzicht prognostische factoren[28, 29, 70, 71, 74, 88, 121-124]

Aanvullend onderzoek	Bevinding
Volledig bloedbeeld	Anemie, neutropenie, trombopenie
ASAT, ALAT, bilirubine	Leverenzymstijging, geconjugeerde hyperbilirubinemie
Stolling*	Verlengde stolling
Beeldvorming cerebrum (echo, zo nodig MRI)	Calcificaties (in het bijzonder lenticulostriatale vasculopathie), periventriculaire cysten, ventrikeldilatatie, subependymale pseudocysten, germinolytische cysten, witte stofafwijkingen, corticale atrofie, migratiestoornissen, cerebellaire hypoplasie,
Echo abdomen **	Hepatomegalie, splenomegalie
Audiologie (OAE, en/of BERA)	Unilateraal of bilateraal gehoorverlies Congenitaal of late onset sensorineuraal gehoorverlies
Oogheelkunde	Chorioretinitis, opticusatrofie, strabisme

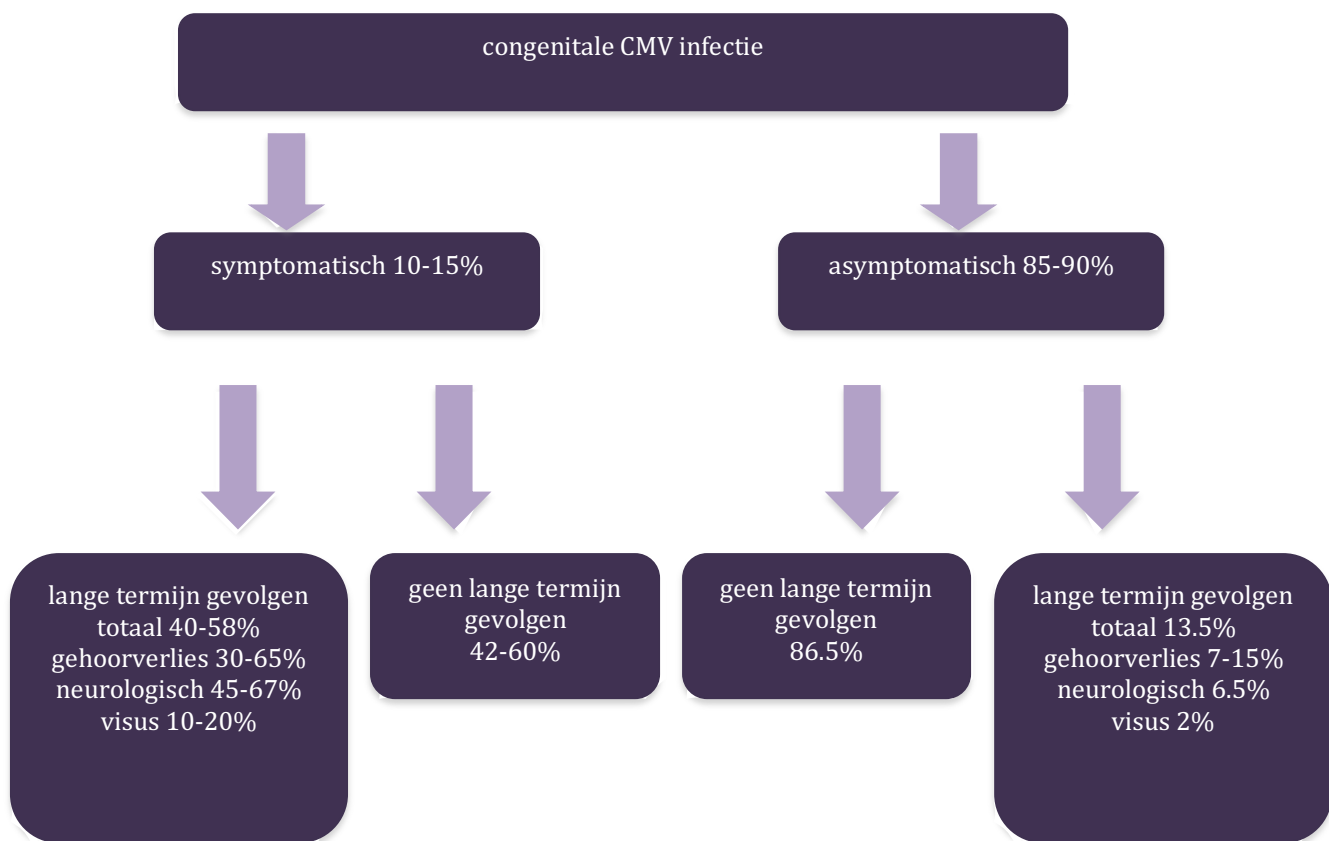
Tabel 3: Suggesties voor aanvullend onderzoek bij pasgeborenen na vaststelling van congenitale CMV infectie en mogelijke bevindingen passend bij congenitale CMV

* bij verhoging van leverenzymen of hepatomegalie

** alleen bij twijfel op basis van lichamelijk onderzoek

OAE= Oto-Akoestische Emissies

BERA= Brainstem Evoked Response Audiometry



Figuur 1: lange termijn gevolgen [1, 2, 28, 88]

PICO 1A

Vraag: Is gedisperportioneerde of geproportioneerde dysmaturiteit (SGA) een indicatie voor het verrichten van diagnostisch onderzoek naar CMV?

P neonaten

I small for gestational age

C appropriate for gestational age

O prevalentie congenitale CMV (urine CMV positief)

Zoekactie

Pubmed zoektermen ("congenital"[Subheading] OR "congenital"[All Fields]) AND ("cytomegalovirus"[MeSH Terms] OR "cytomegalovirus"[All Fields] OR "cmv"[all fields]) AND ("dysmature"[All Fields] OR "dysmaturity"[All Fields] OR "SGA"[All Fields] OR "small for gestational age" OR "fetal growth retardation"[MeSH Terms] OR "fetal growth retardation"[All Fields] OR "foetal growth retardation"[All Fields] OR "fetal growth retardation"[All Fields] OR "iugr"[All Fields] OR "intrauterine growth retardation" OR "intra-uterine growth retardation" OR "intrauterine growth restriction" OR "intra-uterine growth restriction" OR "IUGD"[All Fields])

Resultaten

89 artikelen waarvan 10 bruikbare artikelen voor de vraagstelling naar de kans op congenitale CMV bij dysmaturiteit algemeen.

Geen artikelen over de specifieke vraagstelling naar het risico op congenitale CMV bij gedisperportioneerde of geproportioneerde dysmaturiteit

Revisie 2019: 3 relevante artikelen toegevoegd

Afkorting gebruikt in tabel

IUGR; intra-uteriene groei restrictie, SGA; small for gestational age, NICU; neonatal intensive care unit, VLBW; very low birth weight, cCMV; congenitale CMV, CFT; complement fixatie test

Studie	Methode	Patiënten	Proportie patiënten met microcephalie (schedelomtrek <10 ^{de} percentiel)	Diagnostische test	Resultaten primaire uitkomsten proportie cCMV	Beoordeling kwaliteit
Chung 2018[48]	Retrospectief 126 IUGR/ SGA Bucheon, Korea (2011-2015)	126 IUGR en/of SGA: 95/126 IUGR; 118/126 SGA (87/126 zowel IUGR als SGA; 8/126 alleen IUGR, 8/126 alleen SGA) Geschatte foetale of neonatale gewicht < 10e percentiel	51/95 IUGR proportioneel en 45/95 disproportioneel , maar niet duidelijk welk deel hiervan getest op CMV	76/126 IgM CMV, 76/126 urine CMV kweek, 3/126 urine PCR, 75/126 bloed PCR	0/76	C, Niet alle neonaten getest, 43/126 bekende maternale factor voor IUGR anders dan TORCH.
Krishnamurthy 2017[49]	Retrospectieve cohortstudie Australië (2012-2015 (birth-outcome register)	3431 SGA < 10e percentiel; 1004/3431 < 3e percentiel	Niet gerapporteerd	<p10: 275/3431 Urine CMV PCR en 5/3431 CMV serologie <p3 171/1004 CMV PCR en 3/1004 CMV serologie	<p10 1/3431 <p3 0/1004	C, Niet alle neonaten getest, groot aandeel van geteste kinderen andere reden voor SGA
Espiritu 2018[50]	Retrospectief VS, New York, 368 neonaten op NICU (2007-2012)	386 SGA geboortegewicht < 10e percentiel 20/206 SGA zonder IUGR, 85/132 SGA met proportionele IUGR, 18/38 SGA met disproportionele IUGR; 10 SGA niet nader gespecificeerd getest op TORCH. Bij 304/386 andere etiologische factor voor SGA aanwezig, bij 63% toch getest op TORCH.	132/386	Totaal serum IgM, indien verhoogd in 2 ^e instantie CMV IgM en urine PCR, echo schedel	123/386 getest op totaal IgM serum en CMV PCR. 0/123 CMV pos	C, Niet alle neonaten getest, groot aandeel geteste neonaten andere oorzaak voor SGA (oa tweelingzwangerschap, pre eclampsie)
Pereira 2014[37]	Prospectief VS, Californië 7 foetussen (inclusiejaar niet gerapporteerd)	Idiopathische IUGR (foetaal gewicht, US, geboortegewicht <10 ^{de} percentiel)	Niet gerapporteerd	-Serologie: moeder en navelstreng -PCR/immuno-histochemie: placenta	71%: 5 cCMV van de 7 <u>idiopathische</u> IUGR cases	C: inferieure test Idiopathische cases en geen proportie van alle IUGR
Wei 2014[47]	Retrospectief VS, Californië 232 neonaten, maar niet alle neonaten getest (2003-2011)	SGA geboortegewicht < 10 ^e percentiel	Niet gerapporteerd	-neonatale urine kweek 109/232 -serologie neonaat 117/232	- 6/109 (5.5%) CMV tenminste 1 x positief ; 3/6 (3/109= 2,8%) CMV urine bij herhaling positief [3/3 <i>microcefalie</i>]; 3/6 (3/109=2.8%) CMV bij herhaling negatief, [1/3 <i>microcefalie</i>] -1/117 (0.8%) CMV IgM positief [<i>microcefalie en CMV urine ook positief</i>] overall: 2.8-5.5% cCMV	B, twijfel over betrouwbaarheid urine CMV test (bij herhaling 50% negatief) Groot aandeel van gescreende neonaten andere reden voor SGA (o.a. roken, pre-eclampsie)
Lorenzoni 2013[38]	Prospectief Italië, Pisa 54 SGA pasgeborenen (2012-2013)	SGA (>37 th wk en geboortegewicht <3 rd percentiel), in discussie: "more compromised SGA babies"	Niet gerapporteerd	Neonatale urine: CMV PCR	3.7% (2/54) cCMV [CMV incidentie Italië: 0.57-1%] [<i>beide pasgeborenen met cCMV schedelomtrek <10e percentiel</i>]	A2, gouden standaard test

Van der Weiden 2011[39]	Retrospectief Nederland, LUMC 112 neonaten (2004-2010)	SGA (<-2SD) en NICU en TORCHES screening verricht	65% (67/103 SGA): schedelomtrek <2SD	Neonatale urine kweek	1.8% (2/112) cCMV <i>[schedelomtrek van CMV cases niet gerapporteerd, maar 0-3% (0-2/67) cCMV van SGA met schedel<2SD]</i>	A2, gouden standaard test
Vaudry 2010[40]	Prospectief Canada 213 kinderen (2003- 2004)	VLBW (<3 rd percentiel) of SGA (<1250g)	Niet gerapporteerd	Neonatale urine en keel: kweek en PCR	1.7% (1/58) cCMV	A2, gouden standaard test Loss to follow-up: 76 door dood of vroeg ontslag
Khan 2000[41]	Retrospectief VS, Detroit 75 neonaten (1996- 1997)	IUGR (geboortegewicht, lengte, en/of <i>schedelomtrek</i> <10 ^{de} percentiel) en TORCH screening verricht	Niet gerapporteerd	-Serologie TORCH IgM titers (100% van 75 neonaten) -Urine CMV kweek 57 (76% neonaten)	cCMV: -1.3% (1/75) serologie, en -1.8% (1/57) urine kweek	A2, gouden standaard test
Dogra 1994[42]	Prospectief VS, Missouri 180 neonaten (1991-1992)	SGA (<10 ^{de} percentiel geboortegewicht, <i>schedelomtrek</i> of lengte)	15/173 SGA (9%) kleine schedelomtrek niet nader gedefinieerd	Beeldvorming CZS en secundaire screening op CMV: urine kweek	5.2% (9/173) cCMV <i>[schedelomtrek van cCMV cases niet gerapporteerd]</i>	A2, gouden standaard test
Broor 1991[43]	Prospectief India 249 kinderen waarvan 16 IUGR (1988-1989)	Verdenking congenitale infectie > subgroup IUGR	Niet gerapporteerd	CMV IgM kind	31.3% (5/16) cCMV/IUGR	C, inferieure test
Primhak 1982[44]	Retrospectief Canada 23 kinderen (1979)	SGA en TORCH screening verricht	Niet gerapporteerd	Serologie pasgeborene (CFT >64)	4.4% (1/23) cCMV	C, inferieure test
Andréas-son 1981[45]	Prospectief Zweden 104 neonaten -976-1978	SGA (geboortegewicht< -2SD)	Niet gerapporteerd	Urine kweek	0% (0/104) cCMV	A2, gouden standaard test
Commey 1979[46]	Prospectief Canada 71 kinderen (1974- 1975)	Preterm SGA (<- 2SD)	Gemiddelde schedelomtrek <3 ^{de} percentiel	Urine kweek	1.4% (1/71) cCMV <i>[schedelomtrek van deze cCMV case niet gerapporteerd]</i>	A2, gouden standaard test

Overwegingen

Na selectie van studies waarbij de diagnose congenitale CMV gesteld werd o.b.v. de gouden standaard test (CMV PCR en/of kweek op urine), was er bij 0-5,2% van de SGA neonaten sprake van een congenitale CMV infectie. Aangezien het relatieve risico op congenitale CMV mede afhankelijk is van de overall geboorteprevalentie van congenitale CMV, is het van belang te kijken naar studies in landen waarbij de geboorteprevalentie vergelijkbaar is met de geboorteprevalentie in Nederland. In de studies uit deze landen was er sprake van een congenitale CMV bij 0%-1,8% van de SGA neonaten. Er is 1 Nederlandse studie gepubliceerd met SGA neonaten waarbij bij 1.8% van de neonaten een congenitale CMV werd gevonden bij een overall geboorteprevalentie van 0.54% (95%CI 0.36-0.72%). [3]

Kortom SGA neonaten in Nederland hebben een ongeveer 3 maal hoger risico op congenitale CMV dan alle pasgeborenen in Nederland (bewijskracht niveau 1).

In bovenstaande publicaties wordt meestal geen onderscheid gemaakt tussen gedysproportioneerde en geproportioneerde dysmaturiteit. Gedysproportioneerde dysmaturiteit wordt gedefinieerd als een geboortegewicht minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur met normale schedelomtrek en geproportioneerde dysmaturiteit als een geboortegewicht minder dan -2 SD in combinatie met een schedelomtrek minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur.

Opvallend is dat in die studies waarin de schedelomtrek van de neonaten bekend was, er een groot aantal SGA neonaten met een kleine schedelomtrek waren. De verwachting is dat van alle SGA kinderen 20-30% geproportioneerd dysmatuur is.[125] In de studie van vd Weiden et al [39] was er bij 65% van de neonaten sprake van geproportioneerde dysmaturiteit en de beide neonaten uit de studie van Lorenzoni [38] bij wie sprake was van congenitale CMV hadden beiden een kleine schedelomtrek. Het is mogelijk dat het verhoogde relatieve risico onder SGA kinderen vooral aanwezig is onder geproportioneerde dysmaturen, hoewel hiernaar geen specifiek onderzoek verricht is. Daarnaast wordt algemeen aangenomen dat geproportioneerde groeivertraging vroeg in de zwangerschap veroorzaakt wordt door o.a. congenitale infecties, terwijl gedysproportioneerde groei later in de zwangerschap wordt veroorzaakt door tekort aan voedingsstoffen op basis van placentaire insufficiëntie [126, 127] Hieruit zou af te leiden zijn dat congenitale CMV infecties onder geproportioneerde dysmature pasgeborenen vaker voorkomen dan de getallen in bovenstaande tabel, en onder gedysproportioneerde dysmaturen minder vaak.

Bij de revisie in 2019 werden 3 nieuwe studies geïdentificeerd. Deze studies werden beoordeeld als niet bijdragend aan de bewijsvoering: bij veel neonaten was er een andere bekende oorzaak voor intra uterine groeivertraging dan CMV en niet alle neonaten getest op CMV. Het advies en de conclusie is daarom niet gewijzigd ten op zicht de originele richtlijn.

Conclusie en aanbeveling voor de praktijk

De kans op een congenitale CMV infectie bij geïsoleerde disproportionele dysmaturiteit (gedefinieerd als een geboortegewicht minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur met normale schedelomtrek) lijkt niet significant verhoogd (bewijskracht niveau 1) en is naar mening van de werkgroep geen reden voor diagnostiek naar CMV (bewijskracht niveau 2). Het relatief risico op een congenitale CMV infectie bij geproportioneerde dysmaturiteit (gedefinieerd als een geboortegewicht minder dan -2 SD in combinatie met een

schedelomtrek minder dan -2 SD voor de zwangerschapsduur) is weinig onderzocht, maar is mogelijk verhoogd (bewijskracht niveau 3). De werkgroep is van mening dat er bij deze groep neonaten wel een indicatie bestaat voor diagnostiek naar CMV.

PICO 1B

Vraag: Is microcefalie een indicatie voor het verrichten van diagnostisch onderzoek naar CMV?

P neonaten

I geïsoleerde microcefalie

C geen microcefalie

O prevalentie congenitale CMV (urine CMV positief)

Zoekactie

Pubmed: zoektermen microcephaly AND (congenital AND (CMV OR cytomegalovirus)
AND English

Resultaten

1 relevant artikel

Revisie 2019: 2 relevante artikelen toegevoegd

Studie	Methode	Patiënten	Diagnostische test	Resultaten primaire uitkomsten	Resultaten secundaire uitkomst	Beoordeling kwaliteit
Graham et al 2017 [52]	Retrospectieve verzameling van gegevens van neonaten met microcefalie in register voor ontslagdiagnose en vragenlijst ziekenhuizen New York 2013-2015	284/ 673077 microcefalie (schedelomtrek < p3)	onbekend	10/284 CMV (3.5%)	nvt	C Onbekend of alle kinderen met microcefalie ook getest zijn op CMV, niet bekend wanneer en welke diagnostische test gebruikt is, geen controle groep
Ebrahim 2015[53]	Cross-sectionele studie 3 NICU's in Sudan 2014-2015	50 neonaten met neurale buisdefect, hydrocefalus en/of microcefalie	Serologie (IgM) en PCR bloed tussen 1 ^e levensdag en 4 maanden	Geen van patiënten met alleen microcefalie CMV positief	4 patiënten met hydrocefalus en/of neurale buisdefect CMV PCR pos, waarvan 1 ook IgM positief	C Onbekend welk aandeel van de patiënten alleen microcefalie, geen gebruik van gouden standaard test, moment van diagnostische test niet altijd voor leeftijd 3 weken, geen controle groep
Ahlfors K et al, 1986 [51]	I screening CMV urine Prospective 14724 infants	I Bij 80% levendgeborenen urine screening	I CMV urinekeek	I 57 cCMV (0,5%): geen microcefalie bij geboorte of later (-3SD), 2	nvt	I A2 (gouden standaard test) II

	inclusive 1977 – 1983 II microcephaly (-3SD) Retrospectief Zweden 10000 children geboren 1977 – 1983	II Kinderen geboren 1977-1983, nog in regio levend in 1985 (lft 1-7 jr)	II Retrospectieve analyse van klinische data en laboratoriumdiagnostiek van moeder en kind	schedelomtrek -2SD II 12/10.000 microcefalie bij geboorte of in 1e levensjaar. In 10 /12 mogelijke verklaring gevonden In 9 CMV urine negatief .Bij 1/12 verdenking cCMV (ook petechiën, hyperbilirubinemie, intracerebrale calcificaties.)		slechts bij 9/12 urine beschikbaar
--	--	---	--	---	--	------------------------------------

Overwegingen

De enige studie voor 2013 die uitgaat van een groep kinderen met microcefalie en onderzoekt of deze mogelijk geassocieerd is met congenitale CMV is de studie van Ahlfors et al. Bij de kleine groep met microcefalie (n=12) is bij 1 kind zeer waarschijnlijk sprake van een congenitale CMV infectie. Dit betreft echter geen geïsoleerde microcefalie, maar een kind met andere symptomen passend bij congenitale CMV.

Bij de revisie in 2019 werden 2 studies aan de bewijsvoering toegevoegd. Beide studies zijn van beschrijvende aard zonder controle-groep en inhoudelijk van onvoldoende kwaliteit om de vraag goed te beantwoorden. De conclusie van de PICO is dan ook niet gewijzigd.

Conclusie en aanbeveling voor de praktijk

Er is onvoldoende bewijskracht voor het testen op congenitale CMV bij kinderen met geïsoleerde microcefalie (bewijskracht niveau 2). Toch adviseert de werkgroep om bij geïsoleerde microcefalie wel diagnostiek te overwegen indien er geen andere oorzaak voor de microcefalie aanwezig is. Enerzijds omdat slechts 1 studie dit onderzocht heeft en anderzijds omdat microcefalie de belangrijkste negatieve prognostische factor is voor de uitkomst van een congenitale CMV infectie. (bewijskracht niveau 4)

PICO 2

Vraag: is MRI cerebrum noodzakelijk als aanvullende diagnostiek bij vastgestelde congenitale CMV

P patiënt met in urine bewezen congenitale CMV

I verrichten MRI cerebrum

C geen onderzoek of alleen echo cerebrum

O gemiste neurologische afwijkingen ten gevolge congenitale CMV

Zoekactie:

Pubmed: zoektermen congenital cytomegalovirus AND CMV AND neurological impairment AND ultrasound AND MRI en CMV AND neonatology and radiology

Resultaten:

Bruikbare artikelen direct antwoord op de vraag:3

Gezien de beperkte aanwezigheid van literatuur is gekozen om ook retrospectieve studies en case series te gebruiken.

(NB meerder studies werden uitgesloten omdat het daar foetale behandeling en geen neonatale behandeling betrof)

Revisie 2019: 3 relevante artikelen toegevoegd

Studie	Methode	Patiënten	Interventies	Resultaten primaire uitkomsten	Resultaten secundaire uitkomsten	Beoordeling kwaliteit
Manara et al 2011[77]	Prospectieve cohortstudie	Retrospectief 14 bewezen symptomatische patiënten	geen	Zeer grote variabiliteit in uitkomst Witte stof afwijkingen geen voorspeller toekomst. Corticale malformaties, hippocampus dysplasia wel.	NVT	Kleine groep CMV Geen antwoord op de gestelde PICO, geeft wel een duidelijk beeld van de diversiteit Niveau C
De Vries LS. 2004[78]	Prospectief Case series Vergelijk echo, MRI en CT	11 kinderen met bewezen congenitale CMV (NB niet alle kinderen kregen een MRI)	Geen	Een MRI gaf bij 6/8 kinderen met afwijkingen toegevoegde informatie m.b.t. de prognose		Case serie Niveau C
Capretti et al. 2013 [79]	Prospectief	40 kinderen met congenitale CMV	Geen	30 kinderen toonde geen afwijkingen op echo en CT, bij 6 kinderen werden afwijkingen op echo en MRI gevonden, calcificaties waren beter te zien op echo.	Geen	Relatief grote groep Geen dubbel blind onderzoek Niveau B

				3 kinderen toonde enkel afwijkingen op de MRI. (mn witte stof)		
Oosterom et al. 2015[80]	Retrospectieve cohortstudie Vergelijking echo en MRI cerebrum bij 20/26 symptomatische patiënten	36 kinderen met bewezen congenitale CMV 26/36 symptomatisch 10/36 asymptomatisch 3/10 screening CMV ivm germinolytische cyste of LSV 7/10 screening CMV ivm maternale seroconversie of sibling met congenitale CMV	Geen	20/26 symptomatisch zowel echo als MRI 1/20 symptomatische CMV milde afwijkingen op echo cerebrum, maar ernstige afwijkingen op MRI en neurologische beperking 19/20 symptomatische CMV met MRI en echo: ernst van afwijkingen komt overeen tussen echo cerebrum en MRI 6/26 alleen echo, geen MRI (3 te ziek voor MRI 3 normale echo cerebrum) 3//26 symptomatische CMV normale echo, geen MRI verricht en normale uitkomst 10/10 asymptomatische patiënten met alleen echo cerebrum: normale uitkomst Echo superieur aan MRI voor aantonen LSV MRI aanvullende informatie oa over migratiestoornissen, die een associatie hebben met slechte neurologische uitkomst en SNHL	nvt	Bij normale echo geen MRI verricht, waardoor geen volledige vergelijking mogelijk Geen dubbelblind onderzoek Niveau B
Alacron et al. 2016 [81]	Retrospectieve cohortstudie Voorspellende waarde van echo, CT en MRI voor uitkomst	26 bevestigde symptomatische congenitale CMV 8/26 echo en MRI, 9/26 echo en CT, 1/26 MRI, echo en CT	Geen	Volledig normale echo geassocieerd met normale neurologische uitkomst (5/5) Subtiele afwijkingen echo geen goede voorspellende waarde voor uitkomst, dan MRI aanvullende waarde Ernstige MRI afwijkingen goede voorspellende waarde voor slechte neurologische uitkomst.		Kleine studie Niet bij alle kinderen zowel echo als MRI Niet benoemd of er kinderen zijn met normale echo en afwijkende MRI of CT Geen dubbelblind onderzoek Niveau B
Giannattasio et al. 2018[82]	Retrospectieve cohortstudie Vergelijking voorspellende waarde van echo, CT	170 congenitale CMV (112 symptomatisch) 118 zowel echo, CT als MRI, 6 echo en MRI	Geen	MRI hogere voorspellende waarde voor ernstige neurologische lange termijn gevolgen	56 asymptomatische patiënten normale CT en MRI; echo 18/56 milde afwijkingen zoals	Niet bij alle kinderen zowel echo als MRI Niet duidelijk hoeveel patiënten

	en MRI voor neurologische uitkomst:			Geen enkele beeldvormende techniek negatief voorspellende waarde voor neurologische gevolgen van 100% (normale echo of MRI sluit neurologische lange termijn gevolgen niet volledig uit)	LSV	met normale echo wel afwijkingen hadden op CT of MRI Geen dubbelblind onderzoek Niveau B
--	---	--	--	--	-----	--

Overwegingen:

Er zijn relatief weinig data over de ‘gouden standaard’ van de te verrichten onderzoeken van het brein post partum. Veel studies zijn niet bruikbaar omdat hierbij echo en MRI in de foetale leeftijd worden vergeleken of CT (wordt niet meer gedaan) met echo en MRI.

Op dit moment lijkt voor screening een echo cerebrum te volstaan. In één studie werd bij 3 van de 40 kinderen geen afwijkingen gezien op de echo maar alleen op de MRI afwijkingen. De voorspellende waarde van deze afwijkingen was in 2 gevallen niet geheel duidelijk. Tevens werd in dezelfde studie ook gezien dat calcificaties (LSV) beter te zien zijn op de echo. In meer recente studies werd een goede correlatie gezien tussen de ernst van afwijkingen op echo cerebrum en MRI, alsmede een associatie met de neurologische uitkomst. [79, 80]. Slechts in een enkele casus werden milde afwijkingen op echo gezien en ernstige afwijkingen op MRI.[80, 128] Een volledige normale echo cerebrum (of MRI) is in verreweg de meeste gevallen geassocieerd te zijn met een normale neurologische uitkomst [80, 81] maar geen van beiden technieken heeft een negatief voorspellende waarde van 100%. [82] De werkgroep is van mening dat bij een volledig normale echo cerebrum, het verrichten van een MRI cerebrum niet noodzakelijk is. [80, 81] Alle studies laten zien dat bij afwijkingen op de echo een MRI wel van toegevoegde waarde is om prognostische voorspellingen te doen. Het verrichten van een MRI wordt daarom aanbevolen bij aanwezigheid van echografische intracerebrale afwijkingen zoals bv lenticulostriatale vasculopathie en germinolytische cysten om geassocieerde migratiestoornissen, zoals polymicrogyrie vast te stellen.

De studies zijn over het algemeen klein en van niveau B en C. Studies met een groter aantal patiënten moeten hierover in de toekomst meer duidelijkheid bieden.

Conclusie en aanbeveling voor de praktijk

Het is aan te bevelen om beeldvorming van het brein te doen bij een bewezen congenitale CMV infectie. De werkgroep adviseert om een echo van het brein in de eerste levens maand te verrichten. Bij een afwijkende echo wordt verder onderzoek middels MRI geadviseerd (bewijskracht niveau 2).

PICO 3

Vraag: is ganciclovir (GCV) effectief voor preventie van lange termijn gevolgen (met name verslechtering van gehoor) bij vastgestelde congenitale CMV?

P patiënt met in urine bewezen congenitale CMV

I behandeling met ganciclovir

C geen behandeling met ganciclovir

O verslechtering van gehoor

Zoekactie:

Cochrane: zoektermen congenital cytomegalovirus AND ganciclovir: geen resultaten

Pubmed: zoektermen congenital cytomegalovirus AND ganciclovir

Resultaten:

9 bruikbare artikelen

Gezien de beperkte aanwezigheid van literatuur is gekozen om ook cohortstudies, casestudies en studies naar doseringsregimes te gebruiken.

Studie	Methode	Patiënten	Interventie	Resultaten primaire uitkomst	Resultaten secundaire uitkomst	Beoordeling kwaliteit
Kimberlin et al, 2003[22]	Randomised controlled trial	100 klinisch manifeste CMV met CNS afwijkingen 42/100 evaluatie mogelijk CNS afwijkingen: microcefalie, intracranieële calcificaties, afwijkingen liquor, chorioretinitis en/of gehoorverlies leeftijd ≤ 1 maand AD ≥ 32 weken Geboortegewicht ≥ 1200 gram Exclusie: nierinsufficiëntie, HIV, behandeling antivirale medicatie of immuunglobuline, hydranencefalie	25/42 6 weken iv GCV 2 dd 6 mg/kg 17/42 geen behandeling	<u>Baseline vs 6 maanden:</u> <i>totale gehoor</i> verbetering of blijvend normaal gehoor: GCV 25/25 vs 10/17 geen GCV (P=0.086) Verslechtering GCV 0/25 vs 7/17 geen GCV (p< 0.001) <i>Alle oren:</i> verbetering of blijvend normaal gehoor: GCV 49/49 vs 21/36 geen GCV (P = 0.011) Verslechtering GCV 0/49 vs 15/36 geen GCV (p< 0.001) <u>Baseline vs 1 jaar</u> <i>totale gehoor:</i> verbetering of blijvend normaal gehoor: GCV 19/24 vs 6/19 geen GCV (P=0.133) Verslechtering GCV 5/24 vs 13/19 geen GCV (p= 0.002) <i>Alle oren:</i> verbetering of blijvend normaal gehoor: GCV 38/48 vs 14/36 geen GCV (P = 0.08) Verslechtering GCV 10/48 vs 22/36 geen GCV (p=0.002)	Bij 6 weken sterkere gewichtstoename, en groei van schedelomtrek , maar bij 6 mnd geen verschil meer Sneller herstel ALT bij GCV 19 dgn vs 66 dgn (p=0.03), geen verschil herstel bilirubine en trombopenie. Sterfte 3/47 GCV vs 6/50 geen GCV (p=0.31) Bijwerkingen Graad 3 of 4 neutropenie 29/46 GCV vs. 9/43 geen GCV (p< 0.01) 14/29 aanpassing dosering GCV 3/46 GCV lijninfectie	Niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd Veel lost to follow-up Groter aantal oren op bepaalde studiemomenten dan totaal gehoor (dus aantal geëvalueerde patiënten) Verschillende oren op verschillende tijdstippen beoordeeld. Matige kwaliteit Niveau B

Oliver et al, 2009[84]	Randomised controlled trial	Zelfde patiëntengroep als Kimbelin 2003 100 klinisch manifeste CMV met CNS afwijkingen 6 weken 74/100 evaluatie mogelijk 6 maanden 74/100 evaluatie mogelijk 12 maanden 71/100 evaluatie mogelijk 84/100 evaluatie op enig moment in 12 maanden 60/100 evaluatie op zowel 6 weken, 6 maanden als 12 maanden CNS afwijkingen: microcefalie, intracranieële calcificaties, afwijkingen liquor, chorioretinitis en/of gehoorverlies leeftijd $\leq$ 1 maand AD $\geq$ 32 weken Geboortegewicht $\geq$ 1200 gram Exclusie: nierinsufficiëntie, HIV, behandeling antivirale medicatie of immuunglobuline, hydranencefalie	48/100 6 wkn iv GCV 2 dd 6 mg/kg vs 52/100 geen behandeling 6 wkn 34/74 GCV iv 6 mnd 35/74 GCV iv 12 mnd 35/71 GCV iv 6 wkn, 6 mnd en 12 mnd 29/60 GCV iv	Totaal aantal punten verlies op Denver II developmental assessment (total delay) bij 6 en 12 maanden significant lager bij GCV groep (p=0.02 en p=0.007 resp) Total delay exclusief taal-spraak (mogelijk gevolg van gehoorverlies) bij 6 en 12 maanden significant lager bij GCV groep (p=0.03 en p= 0.005 resp)	Total delay gecorrigeerd voor microcefalie, intracranieële calcificaties, afw CT cerebrum bij 12 maanden significant lager bij GCV groep (p=0.007) Total delay gecorrigeerd voor microcefalie, intracranieële calcificaties, afw CT cerebrum bij alle patiënten op enig moment geëvalueerd trend tot sign bij GCV groep (p=0.07) Bijwerkingen 2/3 significante neutropenie	Geen cijfers over totaal aantal patiënten met of zonder ontwikkelingsachterstand Niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd Veel lost to follow-up Op verschillende meetmoment, verschillende patiënten geëvalueerd Niveau B
Michaels Et al, 2003[85]	Retrospectieve case studie	9 symptomatische patiënten met CNS afwijkingen en/of SNHL CNS afwijkingen: microcefalie, intracranieële calcificaties, afwijkingen neurologisch onderzoek leeftijd < 1 jaar behandeling aangeboden en iom ouders gestart	9/9 2-4 weken iv GCV 10 mg/kg/dag + 5-18 maanden iv GCV 5 mg/kg/dag + 6 maanden-3jr oraal GCV 3dd 550/m2 start bij leeftijd 7 dgn-11 maanden	3/9 geen gehoorverlies baseline en 1-4 jaar na behandeling 1/9 geen gehoorverlies neonataal, (GCV vanaf leeftijd 10 dagen) bij 9 maanden unilateraal gehoorverlies 35dB en bij leeftijd 21 maanden normaal 4/9 unilateraal gehoorverlies baseline 3/4 geen verandering 1/4 verbetering 1/9 bilateraal baseline, na GCV bij leeftijd 11 maanden herstel van mild naar normaal eenzijdig, andere oor niet verbeterd.	bijwerkingen 6/9 totaal 9 bacteriële lijninfecties 4/9 lijndisfunctie 1/9 neutropenie	Geen vergelijkende studie tussen wel of niet GCV Niet gerandomiseerd, niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd. Verschillende behandelregimes, Leeftijd waarop starten zeer uiteenlopend Niveau C
Whitley et al, 1997[86]	Prospectieve cohortstudie (vergelijking tussen 2 doseringsregimes)	42 CNS afwijkingen en/of retinitis CNS afwijkingen: intracranieële calcificaties, corticale atrofie Leeftijd < 1 maand geboortegewicht > 1200 gram	14/42 6 weken iv GCV 2 dd 4 mg/kg 28/42 6 weken iv GCV 2dd 6 mg/kg 5 extra	Geen verschil tussen doseringsgroepen m.b.t.: -gehoor 19/30 geen verslechtering: 2/30 normaal baseline en follow-up; 3/30 afwijkingen baseline en normaal bij follow-up; 11/30 normaal	bijwerkingen: GCV 2 dd 4 mg/kg: Serumcreatinine > 2 mg/dl 0/16 Neutropenie 10/16 (63%) Trombopenie 5/16 3-voudige stijging ASAT	niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd, niet gerandomiseerd geen vergelijking effectiviteit GCV vs geen GCV, maar vergelijking doseringsregimes, beantwoordt primaire

		Exclusie Verwachte sterfte, antivirale medicatie, CMV immuunglobuline, nierinsufficiëntie	patiënten alleen evaluatie veiligheid	baseline en afwijkingen follow-up, 14/30 afwijkingen baseline en follow=up. -chorioretinitis herstel 8/13 3/42 normaal baseline, bij follow=up wel CMV littekens -neurologie: 8/33 normale ontwikkeling leeftijd 2 jaar groter antiviraal effect 2dd 6 mg/kg	6/16 of ALAT 5/16 GCV 2 dd 6 mg/kg Serumcreatinine > 2 mg/dl 0/31	vraag naar effectiviteit onvoldoende Niveau B
Nigro Et al, 1994[87]	randomised controlled trial (vergelijking tussen 2 doseringsregimes)	12 symptomatische neonaten microcefalie, chorioretinitis, hypotonie, hypertonie, convulsies, hepatosplenomegalie en/of leverfunctiestoornissen CMV DNA of kweek en CMV IgM, IgA of IgG	Groep 1: 6/12 iv GCV 2 weken 2 dd 5 mg/kg groep 2: 6/12 iv GCV 2 weken 2dd 7.5 mg/kg + iv GCV 3 maanden 3x per week 10 mg/kg start leeftijd 14 dgn-6 maanden	Groep1: 2/6 kweek en DNA neg na behandeling; snel herstel kliniek en normale uitkomst bij 18 maanden (na 1-2 maanden CMV weer aantoonbaar) 3/6 kweek en DNA pos; 1/6 kweek neg en DNA pos: 2/6 ernstige PMR en gehoorverlies, 2/6 milde PMR, 1/6 chronische leverziekte ; 1/6 visusstoornis groep 2: 6/6 CMV kweek en DNA neg. (1-3 maanden na behandeling wel weer CMV in urine) 5/6 snel herstel kliniek, 1/5 later milde PMR; 4/5 normale uitkomst 1/6 ernstige PMR en gehoorverlies totaal : 6/12 lange termijn gevolgen, waarvan 3/12 alleen milde PMR	Groep1: geen bijwerkingen Groep2: 1/6 neutropenie (0.85 x 10E9/L), 2/6 passagiere stijging leverenzymen, 1/6 passagiere stijging creatinine	kleine studie niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd geen vergelijking effectiviteit GCV vs geen GCV, maar vergelijking doseringsregimes beantwoordt primaire vraag naar effectiviteit onvoldoende Niveau B
Lackner et al, 2009[88]	Randomised controlled trial	23 asymptomatisch follow-up 4-10 jaar 18/23	12/23 iv GCV 21 dagen 10 mg/kg start leeftijd< 10 dagen	23/23 normaal gehoor leeftijd1 jaar 10/18 GCV: geen gehoorverlies 4-10 jaar 8/18 geen GCV: 2/8 SNHL bij leeftijd 8 en 10 jaar geen vertraagde spraak-taal of algehele ontwikkelingsstoornis	Milde neutropenie (1.0- 1.5 x 10E9/L) 2/12 GCV waarvoor dosisverlaging naar 5 mg/kg/dag Geen neoplasieën na 4-10 jaar follow-up	5/23 lost to follow=up na 1 jaar kleine studie niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd Niveau B
Tanaka- Kitajima et al, 2005[90]	Prospectieve case study	6 symptomatische neonaten met CNS + systemisch CNS: microcefalie, intracranieële calcificaties, multipele subependymale cysten, ventrikeldilatatie, intraventriculaire bloeding	GCV 2-7 weken iv 2dd 2.5- 6mg/kg Dosering afhankelijk van nierfunctie, leukopenie en	viral load daling na start GCV en stijging na staken Bij 4/6 bij follow-up van 1 jaar CMV PCR bloed ondetecteerbaar 4/6 verbetering anemie, trombopenie, chorioretinitis zonder rebound	geen, met name geen neutropenie	Geen vergelijkende studie, kleine studie, niet gerandomiseerd, niet geblindeerd, niet placebo gecontroleerd Niveau C

		systemische afwijkingen: hepatosplenomegalie, anemie, petechiën, trombopenie, chorioretinitis, respiratory distress, hypotonie, epilepsie	trombopenie Startleeftijd 0-42 dagen (mediaan 14 dagen)	symptomen na staken GCV 1/6 verslechtering chorioretinitis bij staken van GCV: na 3 x iv GCV, oraal GCV en daarmee controle chorioretinitis Gehoerverlies: 4 /6 met 2 /4 verbetering gehoor Ontwikkelingsstoornis: 4 /6 Chorioretinitis: 2 /6 met herstel		
Halwachs-Baumann et al, 2002[91]	Prospectieve cohort studie	16/30 symptomatische neonaten met ≥1 symptoom: CNS microcefalie, hydrocefalus, afwijkingen CT of liquor chorioretinitis. gehoorverlies, hepatosplenomegalie, transaminase stijging, trombopenie, petechiën, purpura, leukopenie, anemie, pneumonie GCV groep: 10/21 sympt en 11/21 geen symptomen Geen GCV: 4/9 symptomen en 5/9 geen symptomen	21/30 iv GCV 10 mg/kg tenminste 3 weken of totdat symptomen weg	Significante daling viral load urine na GCV Geen significante daling viral load zonder GCV	Symptomatische CMV: Na GCV 1/10 bij 6 en 12 maanden retardatie en ventriculomegalie Geen GCV ¼ overleden, 2/4 psychomotorische retardatie, strabismus bij 6 en 12 maanden; ¼ geen symptomen bij 6 en 12 maanden 3/21 dosisverlaging GCV ivm niet nader omschreven toxiciteit	Kleine groepen doordat zowel asymptomatisch als symptomatische CMV Niet gerandomiseerd, niet geblindeerd, niet placebo gecontroleerd Primaire uitkomst is daling viral load. Geen uitspraak over effect van ganciclovir op lange termijn gevolgen Niveau B
Rojo et al, 2004[92]	Prospectieve case series	5 symptomatisch met ≥1 CNS afwijking (microcefalie, gehoorverlies, intracranie calcificaties) leeftijd < 3 maanden	5/5 iv GCV 6 weken 8-12 mg/kg + 6-12 maanden oraal GCV 3dd 30-90 mg/kg	Geen progressie neurologische symptomen of gehoorverlies	1/5 milde neutropenie	Geen vergelijkende studie, kleine studie, niet gerandomiseerd, niet geblindeerd, niet placebo gecontroleerd Niveau C

Overwegingen ganciclovir:

- Er is slechts 1 gerandomiseerde studie verricht naar het effect van ganciclovir bij neonaten met een klinisch manifeste congenitale CMV infectie met daarnaast afwijkingen van het centrale zenuwstelsel op gehoorverlies. Deze studie was echter niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd en er was sprake van veel “lost to follow-up”. De kwaliteit van deze gerandomiseerde studie wordt daarom als matig beoordeeld. (niveau B)

Vanuit deze studie is een tweede artikel gepubliceerd over de neurologische uitkomsten van deze patiënten. In deze studie is gekeken naar het totaal aantal punten verlies op een ontwikkelingsschaal, maar er wordt niet duidelijk wat het verschil in aantal patiënten met of zonder neurologische problemen is met ganciclovir vs. geen behandeling.

- Er is 1 kleine studie verricht naar het effect van ganciclovir bij asymptomatische congenitale CMV op gehoorverlies. Deze studie was niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd en er werd slechts een klein aantal kinderen beschreven. De kwaliteit van deze studie wordt daarom als matig beoordeeld. (Niveau B). De werkgroep is van mening dat gezien slechts een zeer klein deel van de neonaten met een asymptomatische CMV infectie lange termijn gevolgen zal ontwikkelen, de power van deze studie absoluut onvoldoende is om uit deze studie conclusies te mogen trekken.

Samenvattend:

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met ganciclovir intraveneus gedurende 6 weken effectief is in het voorkomen van lange termijn gevolgen, met name van verslechtering van gehoor bij neonaten met een klinisch manifeste congenitale CMV infectie met centrale zenuwstelsel afwijkingen. (bewijskracht niveau 3)

Er zijn onvoldoende gegevens over de effectiviteit van ganciclovir bij asymptomatische congenitale cytomegalovirusinfecties.

Vraag:

Is valganciclovir (VGCV) effectief voor preventie van lange termijn gevolgen (met name verslechtering van gehoor) bij vastgestelde congenitale CMV?

P patiënt met in urine bewezen congenitale CMV

I behandeling met valganciclovir

C geen behandeling met valganciclovir

O verslechtering van gehoor

Zoekactie:

Cochrane: zoektermen congenital cytomegalovirus AND valganciclovir: geen resultaten

Pubmed: zoektermen congenital cytomegalovirus AND valganciclovir

Resultaten:

3 bruikbare artikelen

Revisie 2019: 7 relevante artikelen toegevoegd

Studie	Methode	Patiënten	Interventie	Resultaten primaire uitkomst	Resultaten secundaire uitkomsten	Beoordeling kwaliteit
Lombardi et al, 2009[83]	Prospectieve case studie	13 symptomatisch IUGR, convulsies, lethargie, petechiën, icterus, hepatomegalie, afwijkingen leverenzymen, geconjugeerde hyperbilirubinaemie, trombocytopenie, neutropenie, afwijkingen echo cerebrum, gehoorverlies, chorioretinitis leeftijd ≤ 30 dagen	prospectief 12/13 6 weken oraal VGCV 2dd 15 mg/kg 1/13 1week oraal VGC 2dd 15 mg/kg, gestopt ivm toename pre-existente trombocytopenie	Gehoort: geen verslechtering 12/12 bij 6 maanden 8/12 verlies bij baseline, hiervan 6/8 onveranderd, 2/8 beter 4/12 normaal baseline en bij 6 maanden Trombopenie (3/13) en hepatitis (4/13) bij 6 weken verdwenen Chorioretinitis 3/13 stabiel bij 3 en 6 maanden	Bij einde behandeling viral load Urine: 6/12 neg Plasma: 8/12 neg 4/12 daling load 90% met VGCV 2 dd 15 mg/kg plasmaconcentraties GCV in therapeutische range 1/13 toename pre-existente Trombocytopenie 1/13 milde neutropenie ($1.0 \times 10^9/L$)	Kleine studie Geen vergelijkend onderzoek, niet gerandomiseerd, Niveau C
Amir et al, 2010[89]	Retrospectief case studie (vergelijking met 25 met 6wkn iv GCV behandelde patiënten uit studie Kimberlin 2003)	23 CNS afwijkingen CNS afwijkingen: microcefalie, gehoorverlies, chorioretinitis en/of afwijkingen echo cerebrum (calcificaties, periventriculaire hyperdensiteit, pseudocysten, ventriculaire dilatatie, lenticulostriatale vasculopathie) Leeftijd maximaal 2 weken	23/23 6 weken iv GCV 2 dd 5 mg/kg + 6 weken VGCV 2 dd 18mg/kg + tot leeftijd 1 jaar VGCV 1 dd 18 mg/kg 19/23 volledige behandeling 1/23 stop bij 5mnd 1/23 stop bij 7 maand 2/23 stop bij 11 maand	Gehoort 13/23 patiënten verlies baseline: bij 1 jaar 8/23 21/46 oren verlies baseline: bij 1 jaar 11/46 vergelijking met Kimberlin totale oren: 0% verslechtering van normale oren bij leeftijd 1 jaar vs 35% verslechtering van normale oren bij Kimberlin ($p=0.001$) totaal oren: 76% goed gehoor bij follow-up vs Kimberlin 35% ($p=0.001$) 4/23 PMR (lager dan eerder gerapporteerd)	Daling virale load 2-3 log in eerste week geen rebound tijdens behandeling, geen meting na staken behandeling 12/23 neutropenie (alleen in eerste 3 mnd en mn eerste 6 wkn) 2/23 neutropenie $< 0.5 \times 10^9/L$ 3/23 neutropenie $0.5-1.0 \times 10^9/L$ 7/23 neutropenie $1.0-1.5 \times 10^9/L$ na tijdelijk staken medicatie herstel 2/12 lijninfectie	Vergelijkende studie tussen 2 behandelregimes met historische controles. Geen vergelijking VGCV vs geen VGCV. Niet gerandomiseerd, niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd Niveau B/C
Del Rosal et al, 2012[93]	Retrospectieve case studie	13 CNS afwijkingen 10/13 CMV achteraf hielprikkaart PCR; 3/13 suspected congenitale CMV > leeftijd 1 maand (urine CMV + voor CMV suggestieve CZS afwijking + geen andere verklaring dan CMV 1/13 geen gehooronderzoek bij leeftijd 12 maanden CNS afwijkingen:	13 VGCV oraal 2 dd 16 mg/kg 3.5-12 maanden 4/13 ook iv GCV 2 dd 6 mg/kg 3-6 weken	baseline 11/13 gehoorverlies vs 6/12 bij 12 maanden baseline 18/26 oren gehoorverlies vs 11 van 24 bij 12 maanden 7 van 18 afwijkende oren met (3mild, 3 matig, 1 ernstig) gehoorverlies	bijwerkingen 6/13 milde neutropenie (> 660 cellen/mm ³), herstel na aanpassing dosering, geen G-CSF nodig 4/13 passagiere leverenzymstijging	3/13 geen zekere congenitale CMV diagnose kleine studie geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet VGCV. Niveau C

		microcefalie, chorioretinitis, abnormale VEP of BEAP, neurologische symptomen, afwijkingen CZS beeldvorming		verbeterd bij 12 maanden 6 van 10 niet ernstig gehoorverlies verbeterd vs 1/8 ernstig geen van afwijkende oren verslechtering 8 normale oren geen verslechtering bij 12 mnd		
Amir et al 2014 [94]	Retrospectieve case studie naar effect van late onset behandeling	21 asymptomatische CMV (echter wel 16/21 1 of meer van volgende: LSV(12/21), periventriculaire echodensiteit, trombopenie, splenomegalie, hepatitis) Bij geboorte normaal gehoor; 35/42 oren SNHL leeftijd > 4 maanden Follow up 37.2 maanden (23-68 maanden)	2/21 6 weken iv GCV 2 dd 5 mg/kg + 6 weken VGCV 2 dd 17mg/kg + tot leeftijd 1 jaar VGCV 1 dd 17mg/kg 19/21 12 weken 2 dd 17 mg/kg VGCV+ 9 maanden VGCV 1 dd 17 mg	Geen kinderen noodzaak cochleair implantaat	Verandering BERA tussen start behandeling en laatste follow up: geen verslechtering, verbetering 29/35 waarvan 28/29 genormaliseerd, geen verandering 6/35.	Kleine studie Retrospectief geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet VGCV. Relatief korte follow up na staken behandeling. Verschillende behandelregimes Groot deel patiënten vraag of echt asymptomatisch: 1 of meerdere (milde) symptomen Niveau C
Nishida 2016[95]	Prospectieve case studie	12 symptomatisch behandeld 6348 screening op cCMV 32/6348 cCMV, 16/32 symptomatisch, 12/16 consent voor behandeling 4/12 microcefalie, 5/12 hepatosplenomegalie of hepatitis, 5/12 trombocytopenie, 10/12 afw CT en MRI CNS (intracraniele calcificaties, ventrikeldilatatie, witte stof afw, corticale dysplasie), 4/12 chorioretinitis, 9/12 SNHL (verlies > 40dB) 7/12 bilateraal en 2/12 unilateraal SNHL Exclusie periventriculaire leukomalacie en	4/12 6 weken VGCV 32 mg/kg/dag + IvIg 300 mg/kg 2x in eerste 2 weken na start VGCV 5/12 6 weken VGCV 16 mg/kg/dag + IvIg 300 mg/kg 2x in eerste 2 weken 1/12 6 weken VGCV 32 mg/kg/dag + IvIg 300 mg/kg 2x in eerste 2 weken + 6 weken GCV ivm opnieuw verergering hepatitis 1/12 6 weken VGCV 32	Neurologische uitkomst incl. SNHL 4/12 ernstige beperking (2/4 epilepsie, 3/4 bilateraal SNHL met gehoorapparaat, 2/4 verlaagde ontwikkelings quotiënt) 3/12 matige beperking (3/12 unilateraal SNHL, 1/3 mild verlaagde ontwikkeling quotiënt) 5/12 normale ontwikkeling	Virale load na behandeling 2/12 bloed positief en 3/12 urine (allen extra behandeling gekregen na 6 weken) Herstel na behandeling van 5/5 trombopenie, 4/5 hepatitis, 4/4 retinopathie SNHL 1/7 bilateraal verbetering tot unilateraal, 3/7 genormaliseerd, 1/2 unilateraal genormaliseerd 1/12 ontwikkeling late onset SNHL 7/12 neutropenie	Kleine studie geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet VGCV. Verschillende behandelregimes Niveau C

		ernstige hypoxisch- ischemische encefalopathie Follow up mediaan 37 maanden	mg/kg/dag + IvIg 300 mg/kg 2x in eerste 2 weken + 6 weken VGCV/ foscarnet ivm verdenking resistentie bij stijging virale load 1/12 12 weken VGCV 16 mg/kg/dag + IvIg 300 mg/kg 2x in eerste 2 weken (langer ivm verergering SNHL)			
Bilavsky 2015 [96]	Retrospectieve case studie	149 symptomatisch behandeld 12 maanden en follow up > 1 jaar 54/ 149 symptomatisch met CNS afwijkingen en SNHL schedelomtrek < p3 (1/54), chorioretinitis (1/54), echo afw passend bij CMV (40/54) (oa calcificaties, periventriculaire echodensiteit, ventrikeldilatatie, pseudocysten of LSV), SNHL (12/54 alleen SNHL) mediane follow up 40.2 maanden (13-117 maanden)	6 weken iv GCV 2 dd 5 mg/kg + 6 weken VGCV 2 dd 17mg/kg + tot leeftijd 1 jaar VGCV 1 dd 17mg/kg OF 12 weken 2 dd 17 mg/kg VGCV+ 9 maanden VGCV 1 dd 17 mg	Total ear analyse: vaker verbetering gehoor als mild (28/36) of matig SNHL (13/19) bij geboorte dan als ernstig SNHL(9/22) (p=0.006) Best ear analyse: Geen significante verschillen in verbetering tussen milde SNHL (12/14), matige 3/5) en ernstige SNHL (2/5) bij geboorte	Total ear analyse: 50/77 oren verbeterd (waarvan 38/50 genormaliseerd), 22/77 geen verandering; 5/77 verslechterd Best hearing analysis: 17/24 verbeterd, 6/24 onveranderd, 1/24 verslechterd Bijwerkingen 33/149 neutropenie alleen in 1 ^e 3 maanden behandeling	Kleine studie Retrospectief geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet VGCV. verbetering of verslechtering gedefinieerd bij minder verandering in db (10dB) dan eerdere studies follow up en eindpunt variabel tussen de patiënten Verschillende behandelregimes bias meest ernstige sympt CMV door screening en beëindiging zwangerschap? Niveau C
Mazzaferri 2017[97]	Retrospectieve case series	13 symptomatisch met SNHL bij geboorte Behoudens SNHL geen andere CNS symptomen (GEEN microcefalie, hydrocefalus, ventriculomegalie, intracraniele calcificaties, chorioretinitis, afwijkingen liquor of andere neurologische symptomen) SNHL 4/13 bilateraal, 9/13 unilateraal	7/13 behandeling: 4/7 GCV 3/7 VGCV 6/13 behandeling geweigerd door ouders	Bij 24 maanden: Unilaterale SNHL: 5/5 behandeld sign verbetering vs 0/4 onbehandeld (p=0.0079) Bilaterale SNHL: geen verbetering ongeacht wel of niet behandeld Overall gehoorverbetering significant geassocieerd met behandeling		Kleine studie Retrospectief Niveau B

		3/13 trombopenie, 2/13 hepatitis				
Paternak 2018[98]	Retrospectieve case studie	59 geïsoleerde SNHL (21/59 unilateraal en 21/59 bilateraal) Geen van de volgende symptomen aanwezig: CNS symptomen (microcefalie en/of intracranieële calcificaties bij echo) en/of chorioretinitis en/of petechiën, trombopenie, hepatomegalie, splenomegalie, IUGR, hepatitis. 2° analyse waarbij exclusie kinderen met andere afw op echo (ventriculomegalie, periventriculaire echogeniciteit, corticale of cerebellaire malformaties) Mediane follow up 55.7 maanden	13/59 6 weken iv GCV 2 dd 5 mg/kg + 6 weken VGCV 2 dd 17mg/kg + tot leeftijd 1 jaar VGCV 1 dd 17mg/kg 46/59 12 weken 2 dd 17 mg/kg VGCV+ 9 maanden VGCV 1 dd 17 mg	Verandering gehoor tussen start behandeling en laatste follow up: Best ear analysis (21 kinderen bilateraal SNHL): 16/21 verbetering met 15/16 normaal functionerend gehoor, geen verslechtering Total ear analyse: 55/80 verbetering gehoor (53/55 verbetering tot normaal), 2/80 verslechtering gehoor, geen verslechtering gehoor zonder SNHL Milde SNHL sign grotere kans tot verbetering tov matige of ernstig SNHL.	3/59 cochleair implantaat; 2/59 ontwikkelingsachterstand waarvan 1 genetisch syndroom Geen verschil tussen behandelregimes 2° analyse: 48 kinderen met 47/65 oren SNHL, 17 bilateraal SNHL, 12/17 verbetering gehoor 19/59 neutropenie, mn 1° 3 maanden behandeling	Kleine studie Retrospectief geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet VGCV. Verschillende behandelregimes Niveau C
Ohyama 2019[99]	Prospectieve cohortstudie	26 symptomatisch 23/26 afw beeldvorming CNS (intracranieële calcificaties, ventrikeldilatatie, corticale dysplasie, witte stof afw); 21/26 SNHL; 8/26 microcefalie met schedelomtrek < -1.5 SDS, 10/26 hepatosplenomegalie of hepatitis, 12/26, trombopenie 7/26 oogafwijkingen Follow up 6 maanden	20/26 VGCV 32 mg/kg 6 weken (voor 2015) 6/26 VGCV 32 mg/kg/dag 6 maanden (vanaf 2015)	total ear analysis alle oren met SNHL: 16/29 verbetering 11/29 onveranderd, 2/29 verslechtering Verbetering van gehoor: 11/13 bij matig SNHL, 5/6 bij ernstig; 0/10 bij meest ernstig SNHL. Matig vs meest ernstig en ernstig vs meest ernstig sign vaker verbetering (p<0.001)	Total ear analysis niet afwijkende oren (mild SNHL 8/23, normaal 15/23) 20/23 normale oren onveranderd, 3/23 verslechterd gehoor verbeterd of onveranderd in 22/24 afw oren na 6 wkn behandeling vs 5/5 afw oren na 6 mnd (p=1.00) gehoor onveranderd in 14/16 normale oren (na 6 wkn vs 6/7 na 6 mnd Bijw neutropenie 10/26 waarvoor GCSF 5/10 CMV load bloed en urine afname 25/26 na VGCV; bij einde behandeling bloed PCR pos bij 3/26 en urine 6/26 (allen 6 wkn behandeling)	Kleine studie Geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet behandelen Korte follow up Verschillende behandelduur binnen onderzoeksgroep Niveau C

McCrary et al 2019 [100]	Retrospectieve case studie	16 symptomatisch Trombopenie, petechiën, hepatomegalie, splenomegalie, IUGR, hepatitis, microcefalie, intracranieële calcificaties, afw liquor, chorioretinitis Leeftijd 8/16 < 1 maand; 8/16 > 1 maand (mean leeftijd als > 1 maand 13 maanden) Follow up gemiddeld 3.2 jaar (0.26-9.8 jaar)	VGCV 2 dd 16 mg/kg 6/16 < 6 weken (voor 2015); 7/16 6 weken-6 maanden, 3/16 > 6 maanden	best-ear analyse: niet statistisch significante verslechtering gehoor (gemiddeld 11.9dB) (p=0.070) 14/16 (p<0.001) klinisch verslechtering van gehoor (>10dB verlies bij zowel 2 als 4Hz, of 15dB verlies bij één van beide frequenties of chochleair implantaat)	Total hearing voor linker en rechter oor sign verslechtering: Mean verslechtering rechter oor 14.2 dB (p=0.023), links 15.5dB (p=0.032). Start VGCV < 1 maand: 8/8 verslechtering gehoor; VGCV > 1 maand 6/8 verslechtering gehoor Behandelduur geen invloed op resultaten 11/21 neutropenie tijdens 1^e 3 mnd	Kleine studie Retrospectief Geen vergelijkend onderzoek tussen wel of niet behandelen Alle kinderen reeds gehoorverlies bij eerste meting Verslechtering gehoor gedefinieerd bij minder verlies (10dB) dan door andere studies Variabele groep ten aanzien van leeftijd waarop start met behandeling, duur van behandeling en duur van follow up Niveau C
--------------------------	----------------------------	--	---	---	--	--

SNHL= sensorineuraal gehoorverlies, CNS= Centrale zenuwstelsel, VGCV= valganciclovir, afw= afwijkingen

Overwegingen Valganciclovir

- Er zijn geen gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies gedaan naar het effect van valganciclovir bij congenitale CMV op gehoorverlies.
- Gezien de vergelijkbare plasmaspiegels van ganciclovir die worden bereikt bij gebruik van valganciclovir is de werkgroep van mening dat bij juiste dosering van valganciclovir de gegevens over effectiviteit van ganciclovir kunnen worden geëxtrapoleerd naar valganciclovir.

Samenvattend

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met valganciclovir oraal gedurende 6 weken effectief is in het voorkomen van lange termijn gevolgen, met name van verslechtering van gehoor bij neonaten met een klinisch manifeste congenitale CMV infectie met centrale zenuwstelsel afwijkingen. (bewijskracht niveau 3)

Er zijn geen gegevens over effectiviteit van valganciclovir bij asymptomatische congenitale cytomegalovirusinfecties.

Overwegingen behandeling (val)ganciclovir

Het bewijs voor effectiviteit van behandeling van klinisch manifeste CMV infectie met (val)ganciclovir is matig. De meeste studies lijken in de richting te wijzen van een positief effect van (val)ganciclovir, waarbij verbetering van gehoor gezien wordt na behandeling, maar er geen controlegroep aanwezig is. [96, 100] In recente cohortstudies lijkt de kans op verbetering van het gehoor geassocieerd te zijn met de ernst van het verlies bij aanvang van de behandeling: de kans op verbetering is groter bij milde SNHL dan bij ernstige SNHL. [96, 99] Een meer recente kleine retrospectieve studie toont bij langdurige follow up geringe verslechtering van het gehoor in plaats van verbetering.[100] De bijwerkingen op korte termijn (mn neutropenie) zijn over het algemeen tijdelijk van aard en herstellen meestal na het staken van de behandeling. De lange termijn gevolgen zijn echter onzeker. Gezien het spontane beloop van congenitale CMV en de aanzienlijke morbiditeit met name wat betreft het gehoor, beveelt de werkgroep behandeling met (val)ganciclovir aan bij neonaten met bij de geboorte een klinisch manifeste CMV infectie met centrale zenuwstelsel afwijkingen. Behandeling wordt niet geadviseerd bij asymptomatische congenitale CMV infectie.

Conclusie en aanbeveling voor de praktijk

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met (val)ganciclovir effectief is voor de preventie van verslechtering van gehoor bij neonaten met bij de geboorte een klinisch manifeste CMV infectie met afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. De werkgroep beveelt bij deze neonaten behandeling met (val)ganciclovir aan (bewijskracht niveau 3). Behandeling wordt niet geadviseerd bij asymptomatische congenitale CMV infectie.

Addendum PICO 3

Dit addendum is geschreven naar aanleiding van het verschijnen van het artikel van Kimberlin et al. in de NEJM van 5 maart 2015. [101] In dit artikel zijn de resultaten beschreven van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial (CASG 112) waarbij 6 weken valganciclovir behandeling is vergeleken met 6 maanden valganciclovir behandeling. De opzet en de uitkomsten van deze studie en het supplement zijn beoordeeld door de leden van de werkgroep met als vraag of het huidige advies in de richtlijn aanpassing behoeft. In onderstaande tabel staat een samenvatting van de beoordeling van het artikel.

Studie	Methode	Patiënten	Interventie	Resultaten primaire uitkomst	Resultaten secundaire uitkomst	Beoordeling kwaliteit
Kimberlin et al, 2015[101]	Randomised controlled trial	109 neonaten met symptomatische congenitale CMV met of zonder CZS afwijkingen geïncludeerd, randomisatie van 96 na 6 weken behandeling met VGCV Inclusie criteria: Aanwezigheid van 1 van onderstaande: - trombopenie - petechiën - hepatomegalie - splenomegalie - IUGR - Hepatitis - CZS afwijkingen: microcefalie, intracraniële calcificaties, afwijkingen liquor, CMV-DNA in liquor, chorioretinitis en/of gehoorverlies leeftijd ≤ 1 maand AD ≥ 32 weken Geboortegewicht ≥ 1800 gram	49/96: 6 weken VGCV 2 dd 16 mg/kg 47/96: 6 maanden VGCV 2 dd 16 mg/kg	Best-ear analyse op 6 maanden (vergelijking Categorie verbeterd + normaal gebleven versus categorie verslechterd + gelijk gebleven SNHL) Geen verschil 6 maanden VGCV vs 6 weken VGCV (p=0.41)	Total-ear analyse op 12 en 24 maanden gecorrigeerd voor CZS afwijkingen op t=0 (zelfde categorieën): significant vaker normaal gebleven of verbeterd gehoor na 6 maanden VGCV (58/79 vs 44/77) Odds ratio 3.04 (p = 0.01) en (32/37 vs 22/31) Odds ratio 2.61 (p = 0.04) resp. Total-ear analyse op 12 en 24 maanden zonder correctie CZS : Geen verschil Best-ear analyse op 12 en 24 maanden, met/zonder correctie CZS: Geen verschil Total-ear analyse op 6 maanden met/zonder correctie CZS: Geen verschil Best-ear en Total-ear analyse tussen categorie : verbeterd + normaal gebleven gehoor + gelijk gebleven SNHL versus verslechterd gehoor met/zonder correctie CZS: Geen verschil BSID-III op 24 maanden: betere taal en receptieve communicatie als 6 maanden behandeld met VGCV (p<0.007) Geen significant verschil andere uitkomsten BSID-III 24 maanden BSID-III op 12 maanden: Geen verschil	Placebo gecontroleerde, gerandomiseerde trial van goede kwaliteit Uitsluitend een significant verschil in totaal aantal oren aantoonbaar op t=12 en t=24 maanden na correctie voor CZS afwijkingen Verschillende oren op verschillende tijdstippen geanalyseerd. Zowel het aanwezige verschil in mate van gehoorverlies bij start tussen beide behandelgroepen als het verschil in de groep kinderen die op verschillende momenten is geanalyseerd kan uitkomsten hebben beïnvloed. Niveau A2

					Virale load 6 maanden groep tussen 8 weken en 4 maanden significant lager, tussen 4 maanden en 6 maanden niet verschillend, vanaf 6 maanden hoger. Lagere virale load correlatie met beter gehoor bij 6,12 en 24 maanden in 6 maanden groep t.o.v. hogere viral load Bijwerkingen Graad 3 of 4 neutropenie 21 % in eerste 6 weken, 21 % bij 6 mnd VGCV; 27 % bij placebo (p=0.64) Overige bijwerkingen: geen verschil	
--	--	--	--	--	---	--

VGCV= valganciclovir, CZS= centraal zenuwstelsel, SNHL= sensorineuraal gehoorverlies, BSID III= Bayley Scales of Toddler Development III

Overwegingen

In deze placebo gecontroleerde gerandomiseerde trial wordt geen significant verschil gevonden in het gehoor van neonaten (best- ear- hearing) met een symptomatische congenitale CMV infectie die gedurende 6 maanden behandeld zijn met valganciclovir in vergelijking met neonaten die gedurende 6 weken behandeld zijn met valganciclovir. Er wordt wel een klein, maar significant verschil gevonden in het totaal aantal geëvalueerde oren bij 12 en 24 maanden indien er gecorrigeerd werd voor centraal zenuwstelsel afwijkingen. Hierbij wordt na behandeling gedurende 6 maanden met valganciclovir bij 12 en 24 maanden significant vaker een normaal gebleven of verbeterd aantal oren gevonden ten opzichte van behandeling gedurende 6 weken.

Pathofysiologisch wordt verondersteld dat de hoogte van de virale load gecorreleerd is aan schade. Vanaf de leeftijd van 4 maanden is er geen verschil meer in de virale load tussen de 2 groepen totdat na staken van therapie in de groep die 6 maanden behandeld is, de virale load significant hoger wordt. De laatste CMV load is bepaald op de leeftijd van 7 maanden en niet meer na deze leeftijd. Pathofysiologisch is een significant effect van langdurige behandeling met valganciclovir op het gehoor hiermee niet direct te verklaren.

Uiteindelijk is het doel van een behandeling niet het aantal oren, maar het functioneren van de patiënt te verbeteren. Juist dit is naar het idee van de werkgroep niet voldoende bewezen in deze studie: alleen in het gehoor van het totaal aantal oren wordt een significante verbetering gezien, maar niet in het gehoor van de patiënt als individu. Dit effect wordt bovendien alleen

significant bij correctie voor CZS-betrokkenheid (hetgeen bijzonder is bij een goed gerandomiseerde studie), en alleen bij één specifieke categorie-analyse en niet bij de categorie-analyse zoals toegepast in 2003. Daarnaast valt op dat bij baseline in de 6 weken behandelde groep meer neonaten gehoorverlies hadden (42%) dan in de 6 maanden behandelde groep (26%), ook was het gehoorverlies vaker ernstig (resp. 19% vs. 7%). Hoewel deze verschillen geen statistische significantie hadden, kunnen deze factoren wel van invloed zijn op de subtiele verschillen in uitkomsten, zowel wat betreft de mate van gehoorverlies als cognitieve ontwikkeling. Immers voor taal is een goed functionerend gehoor essentieel en dit was de enige cognitieve uitkomst waarbij een statistisch significant verschil werd gevonden. Opvallend genoeg waren de andere scores voor cognitieve ontwikkeling niet statistisch significant verschillend.

De auteurs wijzen tot slot op de mogelijke carcinogeniteit en het toxische effecten op de gonaden in diermodellen. Deze effecten zijn tot op heden niet beschreven bij mensen, maar er wordt geadviseerd deze wel met de ouders en/ of verzorgers van neonaten die hiermee behandeld worden, te delen.

Internationaal gezien bestaat er geen consensus over of de behandelduur, maar wordt 6 maanden als alternatief benoemd.

Samenvattend is het voordeel van 6 maanden behandeling met valganciclovir naar mening van de werkgroep beperkt en is er onvoldoende bewijs om dit te adviseren voor alle neonaten met een klinisch evidente congenitale CMV infectie (bewijskracht niveau 2).

Conclusie en aanbeveling voor de praktijk

De uitkomsten van de studie ten aanzien van langere behandeling leveren, in de ogen van de werkgroepleden, onvoldoende bewijs om alle neonaten met een congenitale CMV infectie 6 maanden te behandelen met valganciclovir (bewijskracht niveau 2).

De aanbevelingen zoals opgenomen in de richtlijn dd. november 2014 op het gebied van doelgroep voor behandeling en duur van behandeling blijven dus ongewijzigd.

In individuele gevallen, kan in overleg met een expert, worden afgeweken van het huidige advies en langere behandeling worden overwogen.

PICO 4A

Vraag : Treden er lange termijn gevolgen op na postnataal verworven neonatale CMV infectie?

P: neonaat

I: postnatale neonatale CMV infectie

C: geen postnatale en geen congenitale CMV infectie

O: uitkomst: ontwikkeling en gehoor

Zoekactie:

Pubmed: zoektermen postnatally acquired CMV infection AND sequelae OR follow-up OR long-term outcome OR neurodevelopment OR hearing

Resultaten:

12 bruikbare artikelen.

Revisie in 2019: 6 relevante artikelen toegevoegd

Studie	Methode	Patiënten	Interventies	Resultaten primaire uitkomst	Resultaten secundaire uitkomst	Beoordeling kwaliteit
Gunkel et al 2018[112]	Prospectieve cohortstudie	472 prematuren screening bij 40 weken 51/472 exclusie ivm ernstige intracerebrale afw 74/462 postnataal CMV vs 411 geen CMV (zelfde cohort als Nijman)	Geen	16 maanden: 14/356 betere motorische ontwikkeling dan 307/356 geen CMV 24-30 maanden 49/289 CMV pos vs 240/249 geen CMV motorische en cognitieve ontwikkelingsscore binnen normale range en geen verschil 6 jaar: 33/118 CMV pos vs 85/118 CMV neg: cognitief lage score CMV pos, maar mean scores binnen normale range. Significant lagere score verbale IQ (96 vs 103), mogelijk nog verklaard door relatief grote groep kinderen met congenitale CMV en niet-Nederlandse ouders motorische score 39/206 CMV pos en 167/206 CMV neg: geen sign verschillen, binnen normale range geen SNHL	Multiële regressie analyse: geen relatie met CMV, maar wel met maternale educatie niveau en etniciteit op verbale IQ.	Grootste cohort tot op heden, maar bij leeftijd 6 jaar 33 CMV Langdurige follow up Aanzienlijke lost to follow up Cognitieve score bij AD> 28 weken niet bij alle kinderen verricht, maar alleen als behandelend arts dit nodig vond Moment infectie niet kunnen bepalen, resultaten gelden mogelijk niet voor vroeg postnataal geïnfecteerde kinderen Niveau B

Brecht et al 2015 [129]	Prospectieve gecontroleerde cohortstudie met retrospectieve matching	19 postnataal CMV vergelijking met 23 geen CMV en 24 gezond a terme Prematuren ≤ 32 weken of GG < 1500 gram Vergelijkbaar m.b.t. AD, geslacht, duur beademing, intracraniele bloedingen Follow-up bij mean 16.6 en 16.2 jaar. (zelfde cohort als Vollmer en Goelz)	Geen	Significant lagere IQ score (98.43) prematuur vs a terme (110) en visuele ruimtelijke score Prematuren met CMV significant lagere IQ dan prematuren zonder CMV of terme. Geen verschil visuele ruimtelijke score	Geen verklaring gevonden verschillen vanuit geslacht, maternale educatie niveau of overte MRI afwijkingen	Kleine studie Langdurige follow up Mogelijk effect door lagere maternale educatie niet uit te sluiten Niveau B (kleine omvang)
Jim et al 2015[130]	Prospectieve gecontroleerde cohortstudie	55 VLBW (GG ≤ 1500 gram en AD ≤ 35 weken) 14/55 CMV postnataal vs 41/55 geen CMV (4/41 lost to follow up)	Geen	Follow up bij 12 en 24 maanden: Geen significante verschillen psychomotorische of mentale ontwikkeling Geen CMV gerelateerd overlijden Geen permanent SNHL	Geen significante verschillen in optreden van BPD, IVH, ROP, cerebral palsy	Kleine groep Relatief korte follow up Niveau B
Turner et al 2014[131]	retrospectieve cohortstudie	4594 VLBW (≤ 1500 gram) prematuren 18/4594 congenitale CMV vergelijking met 180 controles en 16/4594 post nataal CMV vergelijking met 160 controles Follow up 18-24 maanden		Geen overlijden	13/18 congenitale CMV afwijkingen beeldvorming (echo) vs 45/180 controles ($p < 0.001$) 10/12 congenitale CMV SNHL vs 1/47 controles ($p < 0.001$) Afwijkingen motorische ontwikkeling congenitale CMV 43% vs 9% ($p=0.048$) Postnataal verworven CMV: niet geassocieerd met negatieve uitkomsten tov controle groep	Klein aantal CMV geïnfecteerde patiënten Geen AD of GG gematchte controles Niveau B

Dorn et al 2014[110]	Retrospectieve gecontroleerde cohortstudie, gebruik makend van prospectieve studiegroep (zelfde groep van Vollmer en Goelz et al 2013)	15 prematuur postnataal CMV vs 19 prematuur geen CMV vs 37 gezonde controles Functionele MRI en cognitief onderzoek resp. mediane leeftijd 14.3, 15.0 en 12.0 jaar Prematuren ≤ 32 weken (33/34) of GG < 1500 gram (31/34) Vergelijkbaar m.b.t. AD, geslacht, duur beademing, intracraniele bloedingen Van oorspronkelijke cohort 15 prematuur en 15 gezonde controles geëxcludeerd (oa ivm kwaliteits probleem MRI)	Geen	IQ-scores van zowel prematuren als gezonde controles binnen normale range, maar bij gezonde controles significant hogere IQ score en visueel ruimtelijke score dan prematuren Significante hogere activatie van linker hippocampus (associatie met verbale werkgeheugen) bij prematuren als gehele groep, maar bij onderverdeling alleen bij CMV pos prematuren en niet bij CMV negatieve prematuren tov gezonde controles Significant hogere activatie anterieure cingulate cortex Significant hogere activiteit van klein deel van occipitale cortex bij CMV neg prematuren tov gezonde controles Gezonde controles tov prematuren CMV negatief hogere grijze stof volume, maar geen verschil in densiteit in verschillende gebieden		kleine studie, groot deel oorspronkelijke cohort exclusie ivm probleem kwaliteit MRI retrospectief significant hogere maternale educatie niveau bij gezonde controles mogelijk bias gezonde controles lagere mediane leeftijd MRI veranderingen en significant verschil in IQ, maar IQ well binnen normale range (significantie?) Niveau B
Bevot et al, 2011[109]	Prospectieve gecontroleerde cohort studie met retrospectieve matching	Zelfde studiegroep Vollmer 2004 20/41 postnataal CMV vergelijking met 21/41 geen CMV AD < 32 weken of GG < 1500 gram Vergelijkbaar m.b.t. AD, geslacht, duur beademing, intracraniele bloedingen, bronchopulmonale dysplasie Follow-up leeftijd 8 jaar	geen	Motorisch: mean scores normaal, maar subset balvaardigheid wel sign lagere score bij CMV ($p=0.037$) cognitief: mean scores normaal, maar alle scores bij CMV lager en significant lager bij simultaneous processing scale ($p=0.020$) en totale intellectuele vermogen ($p=0.046$)	Geen significant verschil, groei, schedelomtrek Geen SNHL	Follow-up tot schoolgaande leeftijd Kleine studie Mean scores allen normaal (relevantie?) Niveau B
Granström et al, 1979[132]	Prospectieve cohortstudie	200 neonaten screening op optreden van CMV in eerste 6 maanden, analyse 116/200 39 postnataal CMV vergelijking met 70 geen CMV 87% AD 38-41 weken; AD < 36 weken:	geen	Motorisch: geen verschil grove motoriek Fijne motoriek lager score CMV, maar niet significant CMV significant vaker spraak-taal achterstand 7/39 vs. 3/70	geen verdenking SNHL, maar geen formeel audiologisch onderzoek	Grote lost to follow-up Kleine groep CMV Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Geen formeel audiologisch

		0/39 CMV vs. 1/70 geen CMV Vergelijkbaar m.b.t. AD, GG, lengte, schedelomtrek, groei, sociaal economische klasse, apgar na 1 minuut Follow-up leeftijd 2 jaar				onderzoek, maar wel conclusie meer spraak-taal achterstand Niveau B
Goelz et al, 2013[111]	Prospectieve gecontroleerde cohort studie met retrospectieve matching	Totaal 50 postnataal CMV binnen 3 maanden na geboorte, analyse 42/50, vergelijking met 42 geen CMV tot 1998: AD < 32 weken of GG < 1500 gram (= groep Vollmer 2004) 1998-2000: AD ≤ 30 weken of GG < 1000 gram vergelijkbaar m.b.t. AD, geslacht, duur beademing, intracraniele bloedingen, bronchopulmonale dysplasie, necrotiserende enterocolitis, retinopathie, cysteuze periventriculaire leukomalacie follow-up bij leeftijd 6.6 jaar (CMV) en 6.9 jaar (geen CMV)	geen	Geen verschil cerebral palsy CMV lagere scores neurocognitieve testen, maar geen significant verschil Alle scores binnen normale waarden	Als CMV in ziekenhuis opgelopen: significant lagere score simultaneous processing scale t.o.v. later opgelopen CMV of geen CMV (p=0.029)	2 verschillende groepen patiënten (voor en na 1998) klein aantal patiënten per groep significant verschil neurocognitieve scores, maar scores allen normaal (relevantie?) Follow-up tot schoolgaande leeftijd Niveau B
Jim et al, 2004[133]	Prospectieve cohortstudie	Screening optreden CMV bij borst gevoede neonaten van seropositieve zwangeren in eerste 3 maanden post partum AD < 35 weken en GG < 1500 gram Vergelijkbaar m.b.t. AD, geboortegewicht, geslacht, maternale leeftijd, manier van bevalling Follow-up bij 6 maanden	geen	6 CMV postnataal vs. 34 geen CMV	Gehoortverlies: geen significant verschil 3/6 CMV vs. 10/34 geen CMV ontwikkeling: geen significant verschil psychomotorisch < 70: 0/6 vs. 2/34 mentaal < 70: 0/6 vs. 1/34 cerebral palsy 0/6 vs. 4/34	Primair onderzoek naar optreden van post nataal CMV Klein aantal patiënten Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd, zeer korte follow-up Niveau B
Johnson et al, 1986[134]	Prospectieve gecontroleerde cohort studie met prospectieve matching	Totaal 40 postnataal CMV (screening op CMV tijdens NICU opname): prematuren en zieke a terme neonaten; vergelijking met 40 geen CMV Vergelijkbaar mbt AD, geboortegewicht, geslacht, wel of geen beademing 7 dagen na geboorte	geen	SNHL: geen significant verschil 2/40 CMV vs. 3/40 geen CMV		Klein aantal patiënten Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Niveau B

		analyse bij 3 jaar				
Kumar et al, 1984[135]	Prospectieve cohort studie naar transmissie risico van CMV via moedermelk in eerste 8 weken	AD ≤ 32 weken en/of GG ≤ 1500 gram 4/70 postnataal CMV follow-up bij leeftijd 24 maanden	geen	4/10 postnataal CMV	Normaal gehoor en ontwikkeling	Primair studie naar transmissie risico van CMV via borstvoeding Klein aantal patiënten Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Niveau B
Nijman et al 2012[136]	Prospectieve cohortstudie	21 prematuren met postnataal CMV AD < 32 weken vs 61 prematuren geen CMV	Geen	Micro-structurele witte stof afw bij postnataal CMV (sign lagere mediane fractionele anisotropie dan bij geen CMV) bij PCA 40 weken Geen verschil neurologische ontwikkeling bij 16 maanden tussen 19 CMV vs, 60 geen CMV		Kleine studiegroep Relatief korte follow up Niveau B
Nijman et al, PIDJ 2012[107]	Prospectieve cohortstudie	88 prematuren met postnataal CMV AD < 34 weken audiologisch onderzoek neonataal (n=88) bij 1 jaar (n=64) en 2 jaar (n=18)	geen	Geen SNHL		Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Relatief weinig patiënten bij leeftijd 2 jaar Niveau B
Nijman et al, (submitted)[113]	Prospectieve cohortstudie	63/449 prematuren met postnataal CMV, analyse 57 postnataal CMV vs. 333 geen CMV CMV groep: significant kortere amenorroe duur en vaker niet-Nederlandse moeder, vaker lenticulostriatale vasculopathie Follow-up gecorrigeerde leeftijd 16 en 24 maanden	geen	Ontwikkeling: significant hogere score developmental quotiënt postnataal CMV Motorisch: eerder lopen postnataal CMV (echter tgv etniciteit)		predictive value of BSITD-III bij 24 maanden. neurologische uitkomst op schoolleeftijd nog niet zeker oorspronkelijke groep 703, maar slechts bij 449 urine bij AD 40 wkn Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Niveau B

Paryani et al, 1985[137]	Prospectieve gecontroleerde cohort studie met prospectieve matching	(= deels groep Johnson 1984) Totaal 65 postnataal CMV (screening op CMV tijdens NICU opname): prematuren en zieke a terme neonaten; vergelijking met 65 geen CMV Vergelijkbaar m.b.t. AD, GG, geslacht, wel of geen beademing 7 dagen na geboorte. Follow-up voor leeftijd 1 jaar: oogheelkunde bij 3 jaar audiologie, motorisch, neurocognitief	geen	SNHL: geen significant verschil 4/43 CMV mild SNHL vs 2/43 controles oog: geen significant verschil 3/33 CMV vs. 2/33 geen CMV microcefalie: geen significant verschil 5/36 CMV vs. 6/36 geen CMV EEG: geen significant verschil 4/23 CMV milde afwijkingen vs. 1/23 geen CMV neurocognitieve en motorische ontwikkeling: geen significant verschil		Zeer korte follow-up oogheelkunde Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Niveau B
Vollmer et al, 2004[108]	Prospectieve gecontroleerde cohortstudie met retrospectieve matching	22 postnataal CMV vergelijking met 22 geen CMV AD < 32 weken of GG < 1500 gram Vergelijkbaar m.b.t. AD, geslacht, duur beademing, intracraniële bloedingen Follow-up bij 2 jaar en 4.5 jaar	geen	Geen SNHL Geen verschillen motorische ontwikkeling (behalen mijlpalen) en spraak-taal ontwikkeling	microcefalie: geen verschil 8/22 CMV vs. 6/22 geen CMV	Kleine studie Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Niveau B
Stagno et al, 1980[138]	Prospectieve cohort studie naar CMV transmissie via moedermelk	39 postnataal CMV geïnfecteerd AD en andere kenmerken onbekend Follow-up leeftijd mean 51 maanden	geen	Geen afwijkingen groei, ontwikkeling en gehoor		AD en andere kenmerken onbekend Follow-up niet tot schoolgaande leeftijd Niveau B

AD= amenorroeduur; GG= geboortegewicht

Overwegingen

Er zijn verschillende cohortstudies verricht naar de lange termijn gevolgen van postnataal verworven neonatale CMV infectie. Meerdere artikelen zijn afkomstig van dezelfde 2 onderzoeksgroepen en betreffen de follow up van deze 2 cohorten uit Duitsland[108-111, 129] en Nederland. [106, 107, 112, 113, 136] Bij de meeste studies werden geen lange termijn gevolgen gezien na postnataal verworven CMV tot de leeftijd van 24 maanden. Bij follow up boven de leeftijd van 4 jaar, worden milde neurologische verschillen bij postnataal geïnfecteerde prematuur geboren neonaten beschreven, waarbij de scores van de gebruikte ontwikkelingstesten overigens wel binnen de normale range vielen. [109-

112]De vraag is dan ook of dit in de praktijk relevant is. De studie van Nijman [113] zag bij de leeftijd van 24 maanden een significant hogere ontwikkelingsscore bij postnataal geïnfecteerde prematuur geboren neonaten. Recent werden de follow up resultaten van ditzelfde cohort bij de leeftijd van 6 jaar gepubliceerd. [112] Bij de leeftijd van 6 jaar werd een significant lagere verbale IQ-score gezien bij de CMV geïnfecteerde kinderen, maar alle cognitieve scores waren binnen de normale range. Er werden geen verschillen in motorische ontwikkeling waargenomen. Bij een tweetal kleine studies werden veranderingen bij beeldvorming van de hersenen gezien bij postnataal geïnfecteerde kinderen. De betekenis hiervan is niet geheel duidelijk: de aangedane kinderen hadden lagere cognitieve scores, maar wel binnen de normale range. [110, 136]

Een toename van gehoorverlies werd bij geen van de studies aangetoond.

De studies zijn allen klein en van niveau B. Studies met een groter aantal patiënten moet hierover in de toekomst meer duidelijkheid bieden.

Conclusie en aanbeveling voor de praktijk

Bij postnataal CMV geïnfecteerde neonaten is geen significante toename van gehoorverlies waargenomen.

Enkele studies tonen milde neurologische verschillen aan tussen postnataal geïnfecteerde neonaten en niet geïnfecteerde neonaten. De neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn in ieder geval veel minder ernstig dan bij een congenitale CMV infectie en co-existente problematiek van prematuriteit zou hierbij ook een belangrijk aandeel kunnen hebben.

De werkgroep concludeert dat er op dit moment onvoldoende bewijs is voor het optreden van relevante lange termijn gevolgen na een postnataal verworven CMV infectie (bewijskracht niveau 2).

PICO 4B

Vraag : Is behandeling met ganciclovir of valganciclovir noodzakelijk voor postnataal verworven neonatale CMV infectie?

P: neonaten met postnataal verworven CMV infectie

I: behandeling met ganciclovir iv of valganciclovir oraal

C: geen behandeling met ganciclovir iv of valganciclovir oraal

O: herstel symptomen, optreden lange termijn gevolgen

Zoekactie:

Pubmed zoektermen: postnatally acquired CVM infection AND ganciclovir OR valganciclovir

Resultaten:

geen gecontroleerde studies

Overwegingen:

Er zijn geen studies verricht naar de effectiviteit van ganciclovir iv of valganciclovir oraal bij postnataal verworven CMV infecties bij neonaten.

Er zijn 4 case reports [139-142] en 2 kleine caseseries met respectievelijk 3 en 5 patiënten [143, 144] gepubliceerd met wisselend effect van ganciclovir bij verschillende CMV geïnduceerde ziektebeelden (sepsis like illness, enterocolitis, hepatitis, retinitis, pneumonitis)

De eerder vermelde cohortstudies naar lange termijn gevolgen van postnataal verworven CMV infecties, maken geen melding van gebruik van ganciclovir of valganciclovir.

De symptomatische prematuren in de cohort studie van Nijman et al [106] werden niet behandeld en herstelden voorspoedig.

Conclusie en aanbevelingen voor de praktijk

Er is geen bewijs dat antivirale behandeling van postnataal verworven CMV infectie nodig is.

Op individuele basis, bij ernstige klinische symptomatologie of kan antivirale behandeling overwogen worden. (bewijskracht niveau 4).

De duur van de behandeling is niet bekend, in de gepubliceerde cases werd gedurende 2 weken tot 2 maanden behandeld.

Bijlage 1

Verschillen tussen de Nederlandse en Internationale richtlijnen congenitale CMV-infectie

Onderwerp	Amerikaans-Australisch	Europees consensus guideline	Nederlands	Motivering Nederlands standpunt
Diagnose	Voorkeur CMV PCR speeksel met alternatief urine CMV PCR	CMV PCR urine, alternatief screening met CMV PCR speeksel met confirmatie met urineonderzoek	CMV PCR urine, alternatief screening met CMV PCR speeksel met confirmatie met urineonderzoek	Fout positieve uitslagen CMV PCR speeksel mogelijk [61]
Indicatie behandeling	- Multipele manifestaties (>2) van congenitale CMV (trombopenie, petechiën, hepatomegalie, splenomegalie, intra uteriene groeirestrictie, hepatitis (verhoogde transaminasen of bilirubine Of - centrale zenuwstelsel afwijkingen	- Centrale zenuwstelsel afwijkingen - levensbedreigende CMV - multipele manifestaties van congenitale CMV (>2) - ernstige ziekte van 1 orgaan (bv leverfalen)	-Klinisch manifeste congenitale CMV met CZS-afwijkingen -ernstige ziekte (levensbedreigend) zonder CZS afwijkingen	Enige gerandomiseerde studie naar effectiviteit werd verricht bij kinderen met klinisch manifeste congenitale CMV met CZS-afwijkingen[22]
Duur behandeling	6 maanden	-6 maanden bij CZS-afwijkingen - 6 weken tot 6 maanden bij levensbedreigende of multi orgaan ziekte zonder CZS-afwijkingen of ernstige ziekte van 1 orgaan zonder CZS afw	6 weken	Zie addendum PICO 3

Follow up	- gehoor iedere 6 maanden tot leeftijd 3 jaar en daarna jaarlijks tot leeftijd 10-19 jaar	- gehoor iedere 3-6 maanden in 1 ^e jaar, iedere 6 maanden tot leeftijd 3 jaar en jaarlijks tot leeftijd 6 jaar	- Gehoor bij 6 en 12 maanden en daarna jaarlijks tot leeftijd 6 jaar of vaker	- gehoorverlies na leeftijd van 6 jaar wel beschreven, maar zeldzaam. Gezien de emotionele en economische lasten wordt niet geadviseerd. [26]
-----------	---	---	---	---

Bijlage 2

Tabel 1a: Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht (EBRO)

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

*Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 1b: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Referenties

1. Lombardi, G., F. Garofoli, and M. Stronati, *Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010. **23 Suppl 3**: p. 45-8.
2. Dollard, S.C., S.D. Grosse, and D.S. Ross, *New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection*. Rev Med Virol, 2007. **17**(5): p. 355-63.
3. de Vries, J.J., et al., *Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors*. J Med Virol, 2011. **83**(10): p. 1777-82.
4. Kadambari, S., et al., *Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV*. Early Hum Dev, 2011. **87**(11): p. 723-8.
5. Gandhi, R.S., J.R. Fernandez-Alvarez, and H. Rabe, *Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach*. Acta Paediatr, 2010. **99**(4): p. 509-15.
6. Rawlinson, W.D., et al., *Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(6): p. e177-e188.
7. Luck, S.E., et al., *Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management*. Pediatr Infect Dis J, 2017. **36**(12): p. 1205-1213.
8. Nassetta, L., D. Kimberlin, and R. Whitley, *Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(5): p. 862-7.
9. Gaytant, M.A., et al., *The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands*. J Med Virol, 2005. **76**(1): p. 71-5.
10. Bodeus, M., C. Hubinont, and P. Goubau, *Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(5 Pt 1): p. 658-60.
11. Enders, G., et al., *Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age*. J Clin Virol, 2011. **52**(3): p. 244-6.
12. Yinon, Y., D. Farine, and M.H. Yudin, *Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy*. Obstet Gynecol Surv, 2010. **65**(11): p. 736-43.
13. Picone, O., et al., *A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome*. Prenat Diagn, 2013. **33**(8): p. 751-8.
14. Adler, S.P., G. Nigro, and L. Pereira, *Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections*. Semin Perinatol, 2007. **31**(1): p. 10-8.
15. Coll, O., et al., *Guidelines on CMV congenital infection*. J Perinat Med, 2009. **37**(5): p. 433-45.
16. Barkovich, A.J. and C.E. Lindan, *Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(4): p. 703-15.
17. Faure-Bardon, V., et al., *Sequelae of congenital cytomegalovirus (cCMV) following maternal primary infection are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy*. Clin Infect Dis, 2018.

18. de Vries, J.J., et al., *The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model*. Rev Med Virol, 2013. **23**(4): p. 241-9.
19. Kenneson, A. and M.J. Cannon, *Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection*. Rev Med Virol, 2007. **17**(4): p. 253-76.
20. Adler, S.P. and G. Nigro, *Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials*. J Clin Virol, 2009. **46 Suppl 4**: p. S54-7.
21. Boppana, S.B., et al., *Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality*. Pediatr Infect Dis J, 1992. **11**(2): p. 93-9.
22. Kimberlin, D.W., 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. **143**(1): p. 16-25.
23. Fowler, K.B., et al., *Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed?* J Pediatr, 1999. **135**(1): p. 60-4.
24. Townsend, C.L., et al., *Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1232-9.
25. Goderis, J., et al., *Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review*. Pediatrics, 2014. **134**(5): p. 972-82.
26. Riga, M., et al., *Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018. **115**: p. 156-164.
27. Boppana, S., et al., *Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection*. Pediatr Infect Dis J, 1994. **13**(12): p. 1139-42.
28. Noyola, D.E., et al., *Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. J Pediatr, 2001. **138**(3): p. 325-31.
29. Ivarsson, S.A., B. Lernmark, and L. Svanberg, *Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age*. Pediatrics, 1997. **99**(6): p. 800-3.
30. Karltorp, E., et al., *Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection*. Acta Paediatr, 2014. **103**(11): p. 1165-73.
31. Maes, L., et al., *Comparison of the Motor Performance and Vestibular Function in Infants with a Congenital Cytomegalovirus Infection or a Connexin 26 Mutation: A Preliminary Study*. Ear Hear, 2017. **38**(1): p. e49-e56.
32. Bernard, S., et al., *Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection*. Pediatrics, 2015. **136**(4): p. e887-95.
33. Vauloup-Fellous, C., et al., *Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital*. J Clin Virol, 2009. **46 Suppl 4**: p. S49-53.
34. Stowell, J.D., et al., *Cytomegalovirus Survival and Transferability and the Effectiveness of Common Hand-Washing Agents against Cytomegalovirus on Live Human Hands*. Appl Environ Microbiol, 2014. **80**(2): p. 455-61.
35. Adler, S.P., *Immunization to prevent congenital cytomegalovirus infection*. Br Med Bull, 2013. **107**: p. 57-68.

36. de Vries, J.J., et al., *Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers*. Rev Med Virol, 2011. **21**(1): p. 54-61.
37. Pereira, L., et al., *Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection*. J Infect Dis, 2014.
38. Lorenzoni, F., et al., *Neonatal Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection in Preterm and Small for Gestational Age Infants*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013.
39. van der Weiden, S., et al., *Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates?* Early Hum Dev, 2011. **87**(2): p. 103-7.
40. Vaudry, W., et al., *Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: Report of a pilot screening study*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2010. **21**(1): p. e12-9.
41. Khan, N.A. and S.N. Kazzi, *Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections*. Am J Perinatol, 2000. **17**(3): p. 131-5.
42. Dogra, V.S., et al., *Neurosonographic imaging of small-for-gestational-age neonates exposed and not exposed to cocaine and cytomegalovirus*. J Clin Ultrasound, 1994. **22**(2): p. 93-102.
43. Broor, S., et al., *Prevalence of rubella virus and cytomegalovirus infections in suspected cases of congenital infections*. Indian J Pediatr, 1991. **58**(1): p. 75-8.
44. Primhak, R.A. and R.M. Simpson, *Screening small for gestational age babies for congenital infection*. Clin Pediatr (Phila), 1982. **21**(7): p. 417-20.
45. Andreasson, B., N.W. Svenningsen, and E. Nordenfelt, *Screening for viral infections in infants with poor intrauterine growth*. Acta Paediatr Scand, 1981. **70**(5): p. 673-6.
46. Commey, J.O. and P.M. Fitzhardinge, *Handicap in the preterm small-for-gestational age infant*. J Pediatr, 1979. **94**(5): p. 779-86.
47. Wei, D., S.R. Sardesai, and L. Barton, *The C in TORCH: a cost-effective alternative to screening small-for-gestational-age infants*. Neonatology, 2014. **106**(1): p. 24-9.
48. Chung, M.H., C.O. Shin, and J. Lee, *TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus) screening of small for gestational age and intrauterine growth restricted neonates: efficacy study in a single institute in Korea*. Korean J Pediatr, 2018. **61**(4): p. 114-120.
49. Krishnamurthy, M.B., A. Popiel, and A. Malhotra, *Screening investigations in small-for-gestational-age near-term and term infants*. Eur J Pediatr, 2017. **176**(12): p. 1707-1712.
50. Espiritu, M.M., et al., *Utility of routine urine CMV PCR and total serum IgM testing of small for gestational age infants: a single center review*. J Perinat Med, 2018. **46**(1): p. 81-86.
51. Ahlfors, K., S.A. Ivarsson, and I. Bjerre, *Microcephaly and congenital cytomegalovirus infection: a combined prospective and retrospective study of a Swedish infant population*. Pediatrics, 1986. **78**(6): p. 1058-63.
52. Graham, K.A., et al., *Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(5): p. 125-129.
53. Ebrahim, M.G., et al., *Molecular Detection of Human Cytomegalovirus (HCMV) Among Infants with Congenital Anomalies in Khartoum State, Sudan*. Open Virol J, 2015. **9**: p. 38-41.

54. Lanzieri, T.M., et al., *Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease*. J Perinatol, 2017. **37**(7): p. 875-880.
55. de Vries, J.J., et al., *Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. J Clin Virol, 2012. **53**(2): p. 167-70.
56. Schlesinger, Y., et al., *Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003. **88**(5): p. F371-4.
57. Paixao, P., et al., *Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in urine pools*. J Virol Methods, 2005. **128**(1-2): p. 1-5.
58. Boppana, S.B., et al., *Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns*. N Engl J Med, 2011. **364**(22): p. 2111-8.
59. Balcarek, K.B., et al., *Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva*. J Infect Dis, 1993. **167**(6): p. 1433-6.
60. Yamamoto, A.Y., et al., *Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection?* J Clin Virol, 2006. **36**(3): p. 228-30.
61. Koyano, S., et al., *Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013. **98**(2): p. F182.
62. Barbi, M., et al., *External quality assessment of cytomegalovirus DNA detection on dried blood spots*. BMC Microbiol, 2008. **8**: p. 2.
63. Barbi, M., S. Binda, and S. Caroppo, *Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots*. Rev Med Virol, 2006. **16**(6): p. 385-92.
64. Boppana, S.B., et al., *Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection*. Jama, 2010. **303**(14): p. 1375-82.
65. Atkinson, C., V.C. Emery, and P.D. Griffiths, *Development of a novel single tube nested PCR for enhanced detection of cytomegalovirus DNA from dried blood spots*. J Virol Methods, 2014. **196**: p. 40-4.
66. de Vries, J.J., et al., *Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. J Clin Virol, 2009. **46 Suppl 4**: p. S37-42.
67. Revello, M.G., et al., *Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns*. J Clin Virol, 1999. **14**(1): p. 57-66.
68. Albanna, E.A., et al., *Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in high risk neonates*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2013. **5**(1): p. e2013049.
69. Goycochea-Valdivia, W.A., et al., *Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(10): p. 1335-1342.
70. Alarcon, A., et al., *Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. J Pediatr, 2013. **163**(3): p. 828-34.e1.
71. Boppana, S.B., et al., *Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss*. J Pediatr, 2005. **146**(6): p. 817-23.
72. Bradford, R.D., et al., *Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital*

- CMV infection involving the central nervous system.* J Infect Dis, 2005. **191**(2): p. 227-33.
73. Lanari, M., et al., *Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns.* Pediatrics, 2006. **117**(1): p. e76-83.
 74. Forner, G., et al., *High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy.* J Infect Dis, 2015. **212**(1): p. 67-71.
 75. Ross, S.A., et al., *Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection.* Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(7): p. 588-92.
 76. Marsico, C., et al., *Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection.* J Infect Dis, 2018.
 77. Manara, R., et al., *Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection.* Pediatr Radiol, 2011. **41**(8): p. 962-70.
 78. de Vries, L.S., et al., *The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection.* Neuropediatrics, 2004. **35**(2): p. 113-9.
 79. Capretti, M.G., et al., *Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection.* Brain Dev, 2013.
 80. Oosterom, N., et al., *Neuro-imaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection.* Neonatology, 2015. **107**(4): p. 289-96.
 81. Alarcon, A., et al., *A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection.* Neonatology, 2016. **110**(4): p. 277-285.
 82. Giannattasio, A., et al., *Neuroimaging Profiles and Neurodevelopmental Outcome in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection.* Pediatr Infect Dis J, 2018. **37**(10): p. 1028-1033.
 83. Lombardi, G., et al., *Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(12): p. 1465-70.
 84. Oliver, S.E., et al., *Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system.* J Clin Virol, 2009. **46 Suppl 4**: p. S22-6.
 85. Michaels, M.G., et al., *Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir.* Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(6): p. 504-9.
 86. Whitley, R.J., et al., *Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study.* National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis, 1997. **175**(5): p. 1080-6.
 87. Nigro, G., H. Scholz, and U. Bartmann, *Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience.* J Pediatr, 1994. **124**(2): p. 318-22.
 88. Lackner, A., et al., *Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up.* J Laryngol Otol, 2009. **123**(4): p. 391-6.
 89. Amir, J., D.G. Wolf, and I. Levy, *Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir.* Eur J Pediatr, 2010. **169**(9): p. 1061-7.

90. Tanaka-Kitajima, N., et al., *Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. **24**(9): p. 782-5.
91. Halwachs-Baumann, G., et al., *Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns*. *J Clin Virol*, 2002. **25 Suppl 3**: p. S81-7.
92. Rojo, P. and J.T. Ramos, *Ganciclovir treatment of children with congenital cytomegalovirus infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(1): p. 88-9.
93. del Rosal, T., et al., *Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period*. *J Clin Virol*, 2012. **55**(1): p. 72-4.
94. Amir, J., J. Attias, and J. Pardo, *Treatment of Late-Onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2013.
95. Nishida, K., et al., *Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment*. *Brain Dev*, 2016. **38**(2): p. 209-16.
96. Bilavsky, E., et al., *Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment*. *Arch Dis Child*, 2016. **101**(5): p. 433-8.
97. Mazzaferri, F., et al., *Symptomatic congenital Cytomegalovirus deafness: the impact of a six-week course of antiviral treatment on hearing improvement*. *Infez Med*, 2017. **25**(4): p. 347-350.
98. Pasternak, Y., et al., *Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss*. *J Pediatr*, 2018. **199**: p. 166-170.
99. Ohyama, S., et al., *Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(6).
100. McCrary, H., et al., *Long-term hearing outcomes of children with symptomatic congenital CMV treated with valganciclovir*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019. **118**: p. 124-127.
101. Kimberlin, D.W., et al., *Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(10): p. 933-43.
102. Kimberlin, D.W., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease*. *J Infect Dis*, 2008. **197**(6): p. 836-45.
103. Kraaijenga, V.J.C., et al., *Cochlear implant performance in children deafened by congenital cytomegalovirus-A systematic review*. *Clin Otolaryngol*, 2018. **43**(5): p. 1283-1295.
104. Hamprecht, K., et al., *Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding*. *Lancet*, 2001. **357**(9255): p. 513-8.
105. Dworsky, M., et al., *Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy*. *Pediatrics*, 1983. **72**(3): p. 295-9.
106. Nijman, J., et al., *Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. **97**(4): p. F259-63.
107. Nijman, J., et al., *Hearing in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. **31**(10): p. 1082-4.
108. Vollmer, B., et al., *Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(4): p. 322-7.
109. Bevot, A., et al., *Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk*. *Acta Paediatr*, 2012. **101**(4): p. e167-72.

110. Dorn, M., et al., *Long-term neurobiological consequences of early postnatal hCMV-infection in former preterms: a functional MRI study*. Hum Brain Mapp, 2014. **35**(6): p. 2594-606.
111. Goelz, R., et al., *Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013. **98**(5): p. F430-3.
112. Gunkel, J., et al., *Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection*. Pediatrics, 2018. **141**(2).
113. Nijman J, G.J., Koopman-Esseboom C, van Haastert IC, de Vries LS, Verboon-Maciolek MA. , *Neurodevelopmental Outcome of preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection (submitted)*.
114. Corpeleijn, W.E., et al., *Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life*. Neonatology, 2012. **102**(4): p. 276-81.
115. Bapistella, S., et al., *Short-term Pasteurization of Breast Milk to Prevent Postnatal Cytomegalovirus Transmission in Very Preterm Infants*. Clin Infect Dis, 2018.
116. Maschmann, J., et al., *New short-term heat inactivation method of cytomegalovirus (CMV) in breast milk: impact on CMV inactivation, CMV antibodies and enzyme activities*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019.
117. Stock, K., et al., *Pasteurization of breastmilk decreases the rate of postnatally acquired cytomegalovirus infections, but shows a nonsignificant trend to an increased rate of necrotizing enterocolitis in very preterm infants--a preliminary study*. Breastfeed Med, 2015. **10**(2): p. 113-7.
118. Yoo, H.S., et al., *Prevention of Cytomegalovirus Transmission via Breast Milk in Extremely Low Birth Weight Infants*. Yonsei Med J, 2015. **56**(4): p. 998-1006.
119. Picaud, J.C., et al., *Review concludes that specific recommendations are needed to harmonise the provision of fresh mother's milk to their preterm infants*. Acta Paediatr, 2018. **107**(7): p. 1145-1155.
120. Peila, C., et al., *The Effect of Holder Pasteurization on Nutrients and Biologically-Active Components in Donor Human Milk: A Review*. Nutrients, 2016. **8**(8).
121. Rivera, L.B., et al., *Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics, 2002. **110**(4): p. 762-7.
122. Rosenthal, L.S., et al., *Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(6): p. 515-20.
123. Boppana, S.B., et al., *Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics, 1997. **99**(3): p. 409-14.
124. Sharland, M., et al., *Antiviral therapy of CMV disease in children*. Adv Exp Med Biol, 2011. **697**: p. 243-60.
125. Rodeck CH, W.M., *Fetal Medicine: basic science and clinical practice*. second ed. 1999: Churchill Livingstone Elsevier.
126. Hunt, C.E., *Small for gestational age infants and sudden infant death syndrome: a confluence of complex conditions*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(6): p. F428-9.
127. Anderson MS, H.W., *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn* 5th ed. 1999, Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins.
128. Gunkel, J., et al., *Congenital Cytomegalovirus Infection in the Absence of Maternal Cytomegalovirus-IgM Antibodies*. Fetal Diagn Ther, 2017. **42**(2): p. 144-149.

129. Brecht, K.F., et al., *Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae*. J Pediatr, 2015. **166**(4): p. 834-9.e1.
130. Jim, W.T., et al., *Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection via Breast Milk: A Two-Year Prospective Follow-Up Study*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(43): p. e1835.
131. Turner, K.M., et al., *Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants*. Pediatrics, 2014. **133**(3): p. e609-15.
132. Granstrom, M.L., *Development of children with early cytomegalovirus infection*. Eur J Pediatr, 1979. **132**(4): p. 277-87.
133. Jim, W.T., et al., *Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(9): p. 848-51.
134. Johnson, S.J., et al., *Prevalence of sensorineural hearing loss in premature and sick term infants with perinatally acquired cytomegalovirus infection*. Ear Hear, 1986. **7**(5): p. 325-7.
135. Kumar, M.L., et al., *Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow-up*. J Pediatr, 1984. **104**(5): p. 674-9.
136. Nijman, J., et al., *Reduced occipital fractional anisotropy on cerebral diffusion tensor imaging in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection*. Neonatology, 2013. **104**(2): p. 143-50.
137. Paryani, S.G., et al., *Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants*. J Pediatr, 1985. **107**(3): p. 451-6.
138. Stagno, S., et al., *Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection*. N Engl J Med, 1980. **302**(19): p. 1073-6.
139. Piersigilli, F., et al., *Active retinitis in an infant with postnatally acquired cytomegalovirus infection*. J Perinatol, 2012. **32**(7): p. 559-62.
140. Gupta, A.K., et al., *Intractable diarrhoea caused by cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent term neonate*. J Trop Pediatr, 2013. **59**(6): p. 509-11.
141. Fischer, C., et al., *Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birthweight infant*. Neonatology, 2010. **97**(4): p. 339-45.
142. Takahashi, R., et al., *Severe postnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant*. Neonatology, 2007. **92**(4): p. 236-9.
143. Nigro, G., et al., *Oral ganciclovir therapy for immunocompetent infants with cytomegalovirus-associated hemorrhagic or intractable enterocolitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **50**(1): p. 111-3.
144. Vancikova, Z., et al., *Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir*. J Paediatr Child Health, 2004. **40**(8): p. 444-8.