

NVOG-richtlijn Cytomegalievirus (CMV) en zwangerschap

@Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) 2017

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).

INHOUDSOPGAVE

1. Omschrijving van het probleem	Pag. 3
2. Analyse van beschikbare kennis	Pag. 3
2.1. Algemeen Cytomegalovirus	Pag. 3
2.2. Primaire preventie	Pag. 5
2.3. Prevalentie en transmissie	Pag. 8
2.4. Diagnostiek	Pag. 13
2.5. Kliniek	Pag. 18
2.6. Behandeling	Pag. 22
3. Organisatie van zorg	Pag. 25
Referenties	Pag. 26

1. Omschrijving van het probleem

Congenitale cytomegalovirus (CMV)-infectie is de meest voorkomende vorm van congenitale virale infectie wereldwijd. De CMV-infectie verloopt meestal onschuldig bij volwassenen. In de zwangerschap kan er echter transmissie plaatsvinden van moeder naar foetus. Intra-uteriene infectie kan leiden tot ernstige neurologische schade op korte en lange termijn. Ieder jaar worden in Nederland rond de 1000 kinderen geboren met een congenitale CMV-infectie. Bij 180 van deze kinderen zijn er ernstige afwijkingen, zoals doofheid, visus- en cognitieve beperkingen. Op dit moment is geen effectieve behandeling voorhanden om CMV-overdracht van moeder naar kind te voorkomen. Om die reden wordt niet routinematig gescreend of een zwangere vrouw risico loopt een CMV-infectie te krijgen.

Doel van de richtlijn:

- welke preventieve maatregelen kunnen worden geadviseerd aan zwangeren om een CMV-infectie te voorkomen;
- wat zijn de mogelijkheden van diagnostiek en behandeling bij verdenking op een CMV-infectie tijdens de zwangerschap.

2. Analyse van beschikbare kennis

2.1 Algemeen Cytomegalovirus

2.1.1. Wat is CMV?

Het cytomegalovirus is een dubbelstrengs-DNA-virus en hoort tot de Herpesvirussengroep. Een persoon die nog nooit in aanraking is geweest met het virus kan een primo-infectie doormaken met of zonder ziekteverschijnselen. De incubatietijd van CMV is tussen de 4 – 12 weken. Indien een persoon niet eerder in aanraking is geweest met het virus en geïnfecteerd raakt, dan spreekt men

van een primo-infectie. Na een infectie blijft CMV, net als andere herpesvirussen, latent in het lichaam aanwezig en kan reactivatie met hernieuwde virusexcretie optreden. Reactivatie gebeurt soms spontaan, maar eerder onder immunosuppressie. Daarnaast kunnen mensen meerdere malen besmet worden met CMV want er zijn verschillende genetische heterogene stammen met slechts gedeeltelijke kruisimmunitet. In de praktijk is een re-infectie of reactivatie niet goed van elkaar te onderscheiden. In deze richtlijn omvat de term reactivatie ook de re-infecties.

Ook re-infectie en reactivatie kunnen tot foetale infectie en foetale afwijkingen leiden, maar kennen vaak een milder beloop.

2.1.2. Hoe kan de zwangere vrouw CMV oplopen?

Het virus wordt van mens tot mens overgedragen via alle lichaamsvloeistoffen middels direct of indirect contact: speeksel, zweet, urine, sperma, borstvoeding, cervixslijm, bloed en door transplantatie van weefsel en organen. De belangrijkste vorm van transmissie is via speeksel en urine van geïnfecteerde kinderen.

CMV-virus is aantoonbaar bij 0,2-2% van alle zuigelingen, bij 10-30% van alle peuters en kleuters, bij 2-15% van de schoolkinderen en 0-2% van de volwassenen. In moedermelk wordt 15-17% gevonden en in sperma 5-40%. (1)

Transmissie via Nederlandse bloedproducten treedt niet op vanwege de toepassing van 'leukodepletie' bij elke bloeddonaatie. Donorbloed wordt niet in alle bloedbanken gescreend op CMV. Op verzoek kan dit wel altijd gebeuren. Een aantal laboratoria volstaat met het filtreren van het bloed. De leukocyten zijn er dan goeddeels uit verwijderd en daarmee ook het CMV. Leukocyten verwijderde bloedproducten worden als CMV-veilig beschouwd. Het wordt niet zinvol geacht om, met uitzondering van cellulaire bloedproducten bestemd voor intra-uteriene transfusies, leukocyten verwijderde bloedproducten te testen op CMV.

Cellulaire bloedproducten bestemd voor intra-uteriene transfusies dienen voor toediening wel getest te zijn op de aanwezigheid van CMV-antistoffen en dienen seronegatief te zijn bevonden voor CMV. (2)

2.1.3. Wat zijn de symptomen van een CMV-infectie bij de zwangere?

De meeste primo-infecties, re-infecties of reactivaties verlopen symptomeloos. CMV kan een griepachtig beeld veroorzaken met koorts, vermoeidheid, algehele malaise, lymfadenopathie, lymfocytose en leverenzymstoornissen.

2.2 Primaire preventie

Uitgangsvraag: Welke maatregelen zijn zinvol om een CMV-infectie te voorkomen?

2.2.1. Is het zinvol om hygiënische maatregelen te nemen ter voorkoming van een CMV-infectie van zwangeren?

CMV wordt wel eens het “knuffelvirus” genoemd omdat de infectie vooral van moeder op kind en omgekeerd plaatsvindt tijdens het verzorgen en knuffelen. Er zijn inmiddels meerdere gerandomiseerde studies die het effect van voorlichting over hygiënische maatregelen bij zwangeren aantonen. (3) (4) Naast onderzoek naar diagnostiek en behandeling, wordt veel energie gestopt in het ontwikkelen van communicatiestrategieën over hygiënische maatregelen. (5) Hierbij is het van belang dat een goede hygiëne wordt gehanteerd door niet alleen IgG-negatieve, maar ook door IgG-seropositieve zwangere vrouwen. (6) Hierbij valt te denken aan een goede handhygiëne bij contact met speeksel en urine van jonge kinderen en het vermijden van contact met speeksel van jonge kinderen door geen voedsel, bestek en bekers te delen of een gevallen speen schoon te maken in de mond.

2.2.2. Welke maatregelen zou de verspreiding van CMV kunnen voorkomen?

Om transmissie tegen te gaan, staat een goede handhygiëne voorop, zowel in de thuissituatie als in de intramurale gezondheidszorg. Dit houdt in dat de handen zorgvuldig worden gewassen met water en zeep na in contact te zijn gekomen met luiers of lichaamsvloeistoffen. Het wordt ontraden om spenen in de mond te ‘wassen’.

2.2.3. Is het zinvol om borstvoeding af te raden ter voorkoming van een CMV-infectie bij de neonaat?

Recent is ook aandacht gevraagd voor het mogelijke risico van CMV-transmissie via moedermelk bij immuun gecompromitteerde zuigelingen, bijvoorbeeld na extreme vroeggeboorte en tijdens het gebruik van corticosteroïden. (7) (8) (9) (10) (11) Ongeveer 1% van de neonatale CMV-infecties wordt overgebracht door borstvoeding. In de meeste gevallen wegen de voordelen van borstvoeding op tegen de kans van het oplopen van een neonatale CMV-infectie en wordt het niet ontraden. (12)

2.2.4 Moeten patiënten met CMV geweerd worden van de werkplek?

Voor de kinderopvang en zwakzinnigenzorg moeten op grond van actuele Nederlandse gegevens over besmettingsrisico en mogelijkheden tot risicoreductie, ARBO-richtlijnen voor seronegatieve zwangeren geformuleerd worden. Vooralsnog is er geen indicatie voor wering van de werkplek en wordt een goede handhygiëne geadviseerd met name bij contact met speeksel en urine of daarmee verontreinigde voorwerpen. (1)

2.2.5 Is het mogelijk om te vaccineren tegen CMV?

Immunisatie is nog niet beschikbaar. Er wordt gewerkt aan de ontwikkeling van een immunogeen DNA-vaccin. (13) De cavia is een goed diermodel voor foetale CMV-infectie en hierbij is aangetoond dat een DNA-vaccin immunogeen is en dat pre-conceptionele toediening van een DNA-vaccin later bij experimentele inoculatie met een wild virus beschermt tegen foetale mortaliteit. (14) Omdat het hier niet om een levend virus gaat, lijken klinische fase II-trials een mogelijkheid, maar het zal nog wel enkele jaren duren voordat er een vaccin op de markt komt.

Conclusies ten aanzien van primaire preventie:

<i>Conclusie</i>	Goede handhygiëne is zinvol ter voorkoming van congenitale CMV-infectie. (5) (6)
------------------	--

<i>Conclusie</i>	Ongeveer 1% van de neonatale CMV-infecties wordt overgebracht via borstvoeding. (12)
------------------	--

<i>Conclusie</i>	Vooralsnog is er geen indicatie voor het weren van CMV-geïnfecteerde personen van de werkplek waar zich zwangeren bevinden. (1)
------------------	---

Aanbeveling ten aanzien primaire preventie:

<i>Aanbeveling</i>	Weer geen CMV-geïnfecteerde personen van de werkplek.
--------------------	---

2.3 Prevalentie en transmissie

2.3.1. *Wat is de kans dat een zwangere positieve IgG-antistoffen heeft tegen CMV voor de zwangerschap?*

In een recente Amerikaanse studie werden bij ongeveer 6.000 vrouwen tussen 12 en 49 jaar CMV IgG- en IgM-antistoffen bepaald. (15) Het aantal vrouwen met aanwezige CMV-specifieke IgG-antistoffen steeg van 47% tussen de 12 en 19 jaar naar 70% tussen de 40 en 49 jaar.

2.3.2. *Wat is de kans dat een zwangere positieve IgM-antistoffen heeft tegen CMV voor de zwangerschap?*

Het percentage vrouwen met IgM specifieke antistoffen lag in alle leeftijdscategorieën gelijk rond de 3% in de studie van Dollard. (15) In een recente studie van Leruez-Ville *et al.* (16) hadden 201 (4,1%) van de 4931 gescreende vrouwen in het eerste trimester van de zwangerschap positieve IgM-antistoffen tegen CMV.

2.3.3. *Wat is de kans dat een zwangere met positieve IgM-antistoffen tegen CMV in de eerste helft van de zwangerschap een recente infectie heeft?*

Bij het vinden van positieve IgM-antistoffen en negatieve IgG-antistoffen tegen CMV ligt de kans op een recente CMV-infectie in de zwangerschap tussen de 14 en 41%. (4) (15) (16)

2.3.4. *Wat is de prevalentie van congenitale CMV in Nederland?*

Primaire CMV-infecties worden gerapporteerd in 1-4% van de CMV-seronegatieve vrouwen. De exacte prevalentie van congenitale CMV in Nederland is niet bekend. In de regio Nijmegen werd er in 2005 een prevalentieonderzoek bij bijna 8.000 neonaten verricht. (17) Navelstrengbloed werd onderzocht op anti-CMV IgG. Indien IgG positief was, werd tevens Polymerase Chain Reaction (PCR) verricht naar CMV-DNA in een wanguitstrijk van de

pasgeborene. Indien ook de PCR positief was, werd ten slotte een kweek ingezet met neonatale urine. Alleen wanneer alle drie de onderzoeken positief waren, werd een congenitale infectie aangenomen. De auteurs vonden een prevalentie van 0,1%, de laagste die volgens de auteurs ooit gepubliceerd werd. (17)

Een recente Nederlandse studie schat de prevalentie van congenitale CMV bij de geboorte op 0,54%. (18) In deze studie werden 6.500 hielprikkaarten van neonaten gebruikt voor de diagnose congenitale CMV. De auteurs berekenden dat er per jaar ongeveer 1.000 kinderen in Nederland worden geboren met congenitale CMV, waarvan er ten minste 180 (0,1% van alle pasgeborenen) neurologische schade hebben opgelopen. Doofheid is hierbij het grootste probleem. Aangezien de sensitiviteit voor het aantonen van CMV in de hielprik 81% is, wordt de prevalentie van CMV waarschijnlijk onderschat en zou zelfs rond de 1,6% kunnen liggen. (18) (19) In België is 0,49% van de pasgeborenen met CMV geïnfecteerd. (20) In de Verenigde Staten is de prevalentie van congenitale CMV met 1-2% nog hoger. Andere studies rapporteren percentages van congenitale CMV variërend tussen 0.64% in de algehele populatie en 1% bij populaties met een lage socio-economische status. (21) (22) (23)

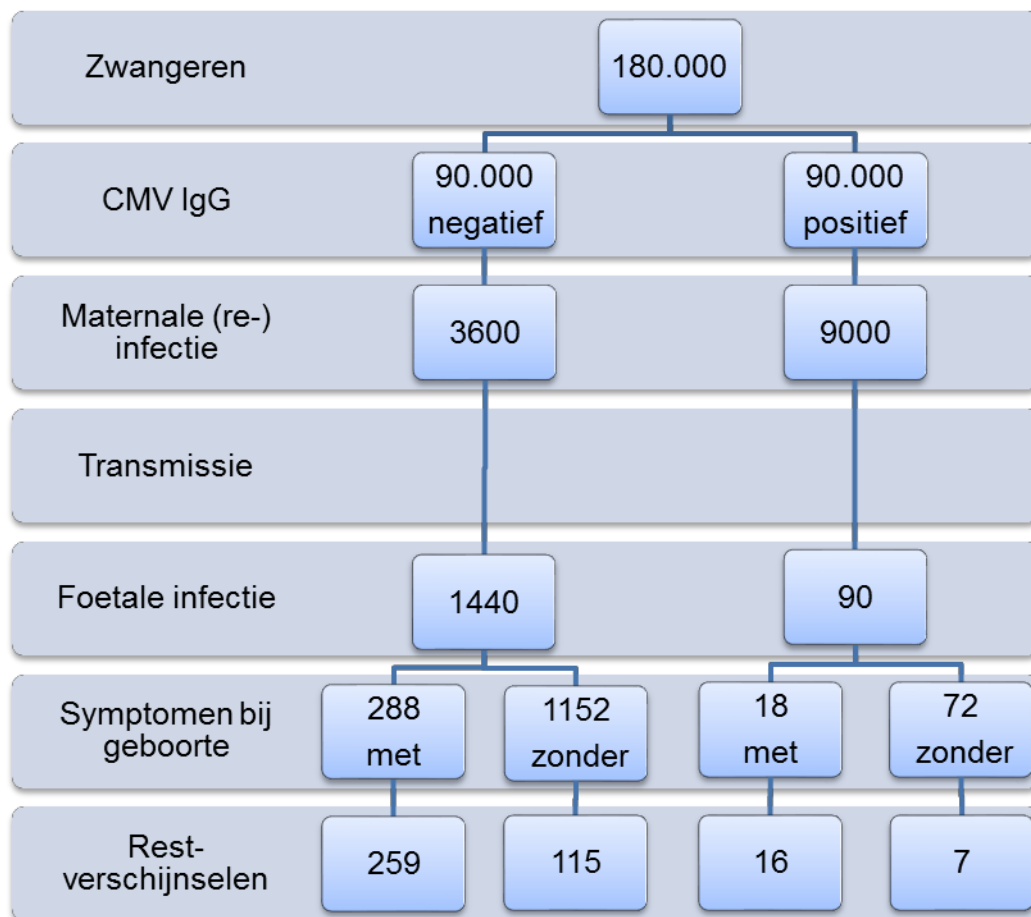
2.3.5. Wat is de kans op transplacentaire CMV-transmissie bij een primo-infectie in de zwangerschap?

De transplacentaire transmissie van moeder naar foetus is 40% na een primaire infectie. (15) (24) Dit wordt bevestigd door een recente studie (16) waarin de kans op foetale transmissie in geval van een primo-infectie in het eerste trimester van de zwangerschap werd gesteld op 36,5%. De kans op foetale transmissie bij een primo-infectie vlak voor de zwangerschap werd door dezelfde groep geschat op 6,5%. De overall kans op verticale transmissie van moeder naar kind werd door Revello *et al.* geschat op 37,1%. (25) De kans op transmissie was het laagst bij preconceptionele infecties (5,6%), lag tussen de 42% en 44% in het eerste en tweede trimester en liep op tot 64,1% in het derde trimester. De lage pre- en periconceptionele kans op transmissie en de oplopende kans op transmissie van het eerste naar het derde trimester wordt bevestigd door

Feldman *et al.* (26) In een recente studie van Picone *et al.* leek de kans op een intra-uteriene transmissie iets lager en lag rond de 25%. (27) De transmissiekans was 8,8%, 19%, 30,6%, 34,1% en 40% in respectievelijk de preconceptionele periode, de periconceptionele periode, en het eerste, tweede en derde trimester van de zwangerschap. Een overzicht van de literatuur in deze laatste studie toonde een overall transmissiekans van respectievelijk 5% in de preconceptionele periode, 16,4% in de periconceptionele periode, 36,5% in het eerste trimester, 40,1% in het tweede trimester en 65% in het derde trimester.

2.3.6. *Wat is de kans op transplacentaire CMV-transmissie bij een reactivatie in de zwangerschap?*

In een studie bij 2.857 vrouwen met bewezen eerder doorgemaakte CMV-infectie was de transmissiekans van moeder naar foetus 1%.



(28)

Op basis van Nederlandse en buitenlandse onderzoeksgegevens en extrapolaties werd het bovenstaande stroomschema samengesteld.

In het stroomdiagram met aantal zwangeren wordt uitgegaan van een prevalentie van 0,5%.

Conclusies ten aanzien van epidemiologie

<i>Conclusie</i>	De prevalentie van congenitale CMV in Nederland ligt rond de 0,5%. Dit is waarschijnlijk een onderschatting.
------------------	--

<i>Conclusie</i>	Bij een primo-infectie in de zwangerschap is de kans op transplacentaire CMV-transmissie 40%. De kans neemt toe met de zwangerschapsduur.
------------------	---

2.4 Diagnostiek

Onderzoek van maternaal serum kan een maternale primo-infectie aantonen, vruchtwateronderzoek kan een foetale infectie aantonen en echoscopie kan foetale afwijkingen aantonen. Door middel van deze testen kan men in het bovenstaande stroomschema het vakje bepalen waarin de patiënt zich bevindt. Van daaruit kan men de kans op een kind met handicaps inschatten.

2.4.1. Wordt er in Nederland bij iedere zwangere getest op CMV?

Op dit moment wordt er niet gescreend op CMV in de zwangerschap, screening in de zwangerschap is controversieel en er zijn valide argumenten tegen screening. (29) Het RIVM stelt dat: "Screening op het doormaken van een CMV-infectie tijdens de zwangerschap is niet geïndiceerd. De interpretatie van de diverse laboratoriumonderzoeken is moeilijk en bovendien zijn er geen mogelijkheden tot secundaire preventie of vroege behandeling." (1)

Ook bij pasgeborenen vindt geen systematisch onderzoek plaats naar de aanwezigheid van het virus, bijvoorbeeld door diagnostiek naar CMV mee te nemen in de hielprik. Wel is er een routine gehooronderzoek geïmplementeerd. Aangezien CMV de voornaamste oorzaak is van congenitale doofheid (die echter soms pas in de loop van het eerste levensjaar ontstaat), kan een aantal gevallen van subklinische congenitale CMV op deze manier worden ontdekt. Het aantonen van CMV in de urine blijft de gouden standaard in de diagnostiek.

2.4.2. Wanneer wordt er wel diagnostiek verricht op CMV in de zwangerschap?

Diagnostiek naar maternale CMV-infectie kan overwogen worden in de volgende situaties:

1. Een zwangere is in contact geweest met recent geïnficeerde familieleden of te verzorgen personen;
2. Er een klinische verdenking is op CMV;
3. Een foetus heeft afwijkingen die passen bij een CMV-infectie, geconstateerd middels echografie.

2.4.3. Hoe verricht je diagnostiek naar primo-infectie CMV in matернаal bloed?

Directe diagnostiek: PCR (Polymerase Chain Reaction)

De gouden standaard voor het aantonen van een CMV-infectie bij de zwangere is het aantonen van CMV-DNA in het bloed van de zwangere met behulp van PCR, alhoewel een negatieve PCR een infectie eerder in de zwangerschap niet uitsluit. Kortom de sensitiviteit is hoog, maar de specificiteit niet.

Indirecte diagnostiek: IgG- en IgM-bepalingen

Een doorgemaakte of actieve primo-infectie met CMV kan worden aangetoond bij het vinden van seroconversie, waarbij CMV-IgG-antistoffen zijn omgeslagen van negatief naar positief. Hierbij kan de aanwezigheid van spijs serum bij de eerste prenatale controle van belang zijn. Helaas zijn er niet altijd twee bloedmonsters van een patiënt aanwezig om seroconversie aan te tonen. Het aantonen van CMV-IgM duidt op een recente infectie maar kan geen onderscheid maken tussen een primo-infectie en een reactivatie van het CMV. Ook is IgM-serologie juist in de zwangerschap vaak fout-positief. Daarnaast zijn IgM-titers niet altijd positief bij een actieve infectie, ook kunnen IgM-titers aantoonbaar blijven tot enkele maanden na een infectie, waardoor het nog onduidelijk is wanneer een infectie is opgetreden. De sensitiviteit van IgM-serologische assays varieert van 50 tot 90%. (30) Het valt te overwegen om IgM- en IgG-antistoffen te laten bepalen op een eerder afgenomen en bewaard bloedmonster van de moeder (bijvoorbeeld een bloedmonster dat routinematig in het 1^e trimester wordt afgenomen) om zo nauwkeurig het tijdstip van infectie te achterhalen.

Aviditeit

Als maternale CMV-infectie is aangetoond, is het nuttig om het tijdstip van maternale infectie vast te stellen door middel van de CMV-IgG aviditeitstest. Deze test kan uitsluitend geven over de duur van aanwezigheid van CMV-IgG. Een hoge aviditeit (>60%) van het CMV-IgG wijst op CMV-infectie van meer dan drie maanden geleden. Een lage aviditeit (<30%) van CMV-IgG past bij een recentere infectie, maar soms blijft de aviditeit van CMV-IgG laag. (31) Er wordt inmiddels wel beweerd dat een accurate diagnose van recente maternale infectie mogelijk is met behulp van een éénmalig serummonster. (32) Er is een omgekeerd evenredige relatie tussen de IgM-antistoftiters en de IgG-aviditeit-index. (15) (16) Het is van belang om met redelijke nauwkeurigheid het tijdstip vast te stellen van de maternale primo-infectie, zodat bepaald kan worden of de primo-infectie vóór of tijdens de zwangerschap heeft plaatsgevonden en vanaf wanneer amniocentese een zinvolle aanvulling op de diagnostiek kan bieden.

2.4.4. Hoe verricht je diagnostiek naar CMV bij de foetus?

Met behulp van een amniocentese kan vruchtwater verkregen worden voor het verrichten van een CMV-PCR. De benodigde hoeveelheid vruchtwater is < 2 ml. PCR-onderzoek in vruchtwater naar CMV-DNA voorspelt vrij accuraat de aanwezigheid van het virus in de neonatale urine. Vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit, is vruchtwater PCR de gouden standaard om congenitale CMV-infectie aan te tonen. (33) (34) (35) Om de hoogste sensitiviteit te waarborgen, is het belangrijk dat de amniocentese plaatsvindt minstens 6-7 weken na maternale primo-infectie en bij een zwangerschapsduur van minstens 21 weken, omdat een detecteerbare kwantiteit van het virus pas 5 tot 7 weken na de infectie wordt uitgescheiden door de foetale nieren. (36) (37) In tegenstelling tot wat voorgaande studies lieten verwachten, is de hoogte van de CMV-viral load in het vruchtwater niet voorspellend voor de kans op handicaps. Een lage viral load in het vruchtwater (< 1000 kopieën per 100 000 polymorfonucleairen) heeft ook geen 100% negatief voorspellende waarde voor het bestaan van symptomatische infectie bij geboorte. (38) (39) Men neemt aan dat amniocentese

geen gevaar inhoudt voor CMV-transmissie van moeder naar kind, indien de maternale IgG positief is. Diagnostiek op foetaal bloed wordt niet aangeraden, gezien de hogere risico's geassocieerd met cordocentesis. Bovendien is het testen van vruchtwater op CMV sensitiever dan het testen van foetaal bloed. (40)

2.4.5. Hoe verricht je diagnostiek naar CMV bij de neonaat?

De gouden standaard voor het aantonen van CMV-infectie bij de neonaat is het aantonen van CMV-DNA in de urine van de baby (positieve CMV-PCR).

2.4.6. Welke echoscopische afwijkingen kun je zien bij een intra-uteriene CMV-infectie?

Foetus met intra-uteriene congenitale CMV kunnen zich presenteren met:

- a) milde afwijkingen: milde ventriculomegalie, echogene darmen, hepatosplenomegalie, leververkalkingen;
- b) ernstige afwijkingen: intra-cerebrale afwijkingen (microcefalie, hydrocefalie, cerebrale calcificaties), intra-uteriene groeiachterstand, oligohydramnion.

2.4.7. Wat is de kans op echoscopische afwijkingen bij een congenitale CMV-infectie?

De kans op ernstige (echoscopische) afwijkingen neemt af, naarmate de intra-uteriene infectie later in de zwangerschap optreedt. In de studie van Picone *et al.* (27) werden echoscopische afwijkingen gezien bij 3/3 (100%) congenitaal geïnfekteerde foetus met een primo-infectie in de preconceptionele periode, 9/15 (60%) in de periconceptionele periode, 10/22 (45,4%) in het eerste trimester, 1/14 (7,1%) in het tweede trimester en 0/6 (0%) in het derde trimester.

Conclusies ten aanzien van diagnostiek

<i>Conclusie</i>	Screening op het doormaken van een CMV-infectie tijdens de zwangerschap wordt in Nederland niet verricht.
------------------	---

<i>Conclusie</i>	Diagnose van maternale primo-infectie in de zwangerschap kan worden aangetoond door een seroconversie van CMV specifieke IgG-antistoffen in het serum van de zwangere vrouw of door het aantonen van CMV specifieke IgM-antistoffen in combinatie met een lage IgG-aviditeit.
------------------	---

<i>Conclusie</i>	Een intra-uteriene CMV-infectie kan worden aangetoond middels PCR-onderzoek op vruchtwater.
------------------	---

Aanbevelingen ten aanzien van diagnostiek

<i>Aanbeveling</i>	Onderzoek naar CMV-infectie tijdens de zwangerschap kan overwogen worden bij een klinische verdenking op CMV, of na contact met CMV-geïnfekteerden of bij echoscopische afwijkingen passend bij CMV.
--------------------	--

<i>Aanbeveling</i>	Bij aangetoonde maternale primo-infectie met CMV is PCR-onderzoek van vruchtwater zinvol op voorwaarde dat de amniocentese 6-7 weken na de maternale primo-infectie en bij een zwangerschapsduur van minstens 21 weken plaatsvindt.
--------------------	---

2.5. Kliniek

2.5.1 Wat is de kans op restverschijnselen bij de neonat met een congenitale CMV-infectie?

Van de met CMV-geïnfekteerde foetus heeft 15%-23% klinische symptomen tijdens de zwangerschap of bij de geboorte. Vroege complicaties van congenitale CMV zijn intra-uteriene groeivertraging, hepatosplenomegalie (45-70%), petechiën (58-70%), geelzucht (62%), chorioretinitis, trombocytopenie (77%) en anemie. (21) (41) (42) (43) (44) (45) Restverschijnselen van congenitale CMV die op latere leeftijd zichtbaar worden, worden vooral veroorzaakt door schade aan het centrale zenuwstelsel. De meest voorkomende late complicaties zijn gehoor- en visusverlies alsmede cognitieve beperkingen.

De belangrijkste voorspellers van geestelijke achterstand, een ernstige motorische handicap of cerebral palsy zijn microcefalie, dat voorkomt in 21-53% van de symptomatische casus, en afwijkende bevindingen bij neuro-imaging bij de geboorte, zoals intracerebrale calcificaties, witte schorsafwijkingen, ventriculomegalie, neuronale migratie stoornissen en corticale atrofie. Er zijn CT-scanafwijkingen aanwezig bij 80% van de kinderen met een congenitale CMV-infectie. (41) De frequentie van lange-termijn-complicaties varieert in de literatuur. Er ontwikkelt zich een gehoorverlies in 50%-65% van de gevallen, terwijl ontwikkelingsstoornissen en cognitieve beperkingen voor kunnen komen in 50-80% van de gevallen en gezichtsverlies in 10%-20%. (22) (23) (41) (46) (47) Een Australische studie rapporteerde dat ongeveer de helft van de kinderen met symptomatische congenitale CMV afwijkingen vertoonden van het centrale zenuwstelsel. (43) Ongeveer 25% van de geïnfekteerde kinderen worden niet opgevoed binnen het eigen gezin, maar verzorgd in een instituut. (21) Daarbij komt dat, hoewel 77%-85% van congenitaal geïnfekteerde neonaten geen symptomen vertoont bij de geboorte, tussen de 5-20% in een later stadium

sequelae ontwikkelt, voornamelijk gehoorverlies (20%) en gezichtsverlies (2%). Ook spraakstoornissen worden gerapporteerd. (47) (48) (49)
 Samenvattend heeft 30% van de congenitaal geïnfecteerde foetus en neonaten permanente neurologische beperkingen.

2.5.2. Wat is de kans op restverschijnselen bij een intra-uteriene CMV-infectie en een echo met niet-afwijkende bevindingen?

Indien bij echoscopisch onderzoek geen afwijkingen worden gezien, dan zal toch naar verwachting 20% van de overlevende neonaten lange-termijn-complicaties ontwikkelen.

2.5.3. Wat is de kans op restverschijnselen bij een intra-uteriene CMV-infectie en een afwijkende echo?

Over de sensitiviteit en specificiteit van het echoscopisch onderzoek voor de aanwezigheid van een postnatale afwijking wordt nog steeds gediscussieerd. Echter de kwaliteit van het echoscopisch onderzoek is de laatste jaren enorm verbeterd. Uiteraard zijn sensitiviteit en specificiteit beter indien de CMV-status van de foetus bekend is. Guerra *et al.* rapporteren een positief voorspellende waarde van 78,3% indien bekend is dat de foetus intra-uterien geïnfecteerd is. (50) Bij enkel een primo-infectie is de positief voorspellende waarde 35%. Benoist *et al.* tonen een negatief voorspellende waarde van 93,5% en Picone *et al.* zelfs van 100%. (51) (52) In de studie van Benoist werd bij elk kind postnataal onderzoek verricht (echo, CT of MRI), terwijl dat in de studie van Picone enkel werd verricht bij klinische symptomen.

Indien bij echoscopisch onderzoek afwijkingen worden gezien, ongeacht of dit in het tweede of derde trimester wordt waargenomen, dan zal naar verwachting 90% van de overlevende neonaten lange-termijn-complicaties ontwikkelen. (47)

2.5.4. Is er een toegevoegde waarde voor prenatale MRI?

Er zijn vijf studies die een vergelijking maken tussen de prenatale echografie en prenatale MRI. (51) (52) (53) (54) (55) Farkas *et al.* evalueerden 16 foetussen. (54) In alle gevallen was de prenatale echografie normaal, waarbij in vijf gevallen met een MRI afwijkingen in de witte massa werden gezien. Slechts één kind had gehoorverlies. De auteurs concluderden dat bij een echo zonder afwijkende bevindingen, de MRI van weinig toegevoegde waarde is, aangezien de afwijkingen specifiek zijn en slechts tot onrust kunnen leiden. Lipitz *et al.* bevestigden de gelimiteerde waarde van de prenatale MRI bij een normale echo, in tegenstelling tot Doneda *et al.* Zij vonden dat er ook bij een normale echo aanvullende MRI-afwijkingen konden worden gevonden. (55) (53) De klinische relevantie van de afwijkingen was echter onbekend. Picone *et al.* vinden een MRI enkel nodig in het geval van extracraniële afwijkingen, maar niet bij een normale echo. (52) Tot slot concludeerden Benoist *et al.* dat er eerst sprake moet zijn van standaardisatie van aanvullend MRI-onderzoek, alvorens onderzocht kan worden of dit aanvullende waarde heeft. (51)

Samenvattend lijkt er op dit moment geen plaats voor het verrichten van een prenatale MRI bij een normale echo. Nog los van het feit dat, ook indien er afwijkingen waargenomen worden, dit doorgaans weinig therapeutische consequenties heeft.

Conclusies ten aanzien van kliniek

<i>Conclusie</i>	De meest voorkomende late complicaties zijn gehoor- en visusverlies en cognitieve beperkingen. 30% van de congenitaal geïnfecteerde foetussen en neonaten heeft permanente neurologische beperkingen.
------------------	---

<i>Conclusie</i>	De belangrijkste voorspellers van geestelijke achterstand, een ernstige motorische handicap of cerebraal palsy zijn microcefalie en afwijkende bevindingen bij neuro-imaging bij de geboorte.
------------------	---

<i>Conclusie</i>	Indien bij echoscopisch onderzoek geen afwijkingen worden gezien, dan zal toch naar verwachting 20% van de overlevende neonaten lange-termijn-complicaties ontwikkelen.
------------------	---

<i>Conclusie</i>	Indien bij echoscopisch onderzoek afwijkingen worden gezien, ongeacht of die in het tweede of derde trimester worden waargenomen, dan zal naar verwachting 90% van de overlevende neonaten lange-termijn-complicaties ontwikkelen. (47)
------------------	--

Aanbeveling ten aanzien van kliniek

<i>Aanbeveling</i>	Er lijkt op dit moment geen plaats voor het verrichten van een prenatale MRI bij een echo zonder afwijkende bevindingen.
--------------------	--

2.6 Behandeling

2.6.1. *Is er plaats voor therapie met immunoglobuline voor de behandeling van intra-uteriene CMV-infectie?*

Enkele studies suggereren dat intraveneuze CMV specifieke hyperimmunoglobulines (CMV-HIG) bruikbaar zijn in de preventie van de congenitale CMV-infectie na een primo-infectie in de zwangerschap. De hypothese is dat, in de afwezigheid van maternale CMV specifieke antistoffen, de toediening van intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) de transmissie van CMV van moeder naar foetus en daarmee het risico op ernstige foetale afwijkingen voorkomt. De precieze werking van IVIG is onduidelijk, maar er wordt aangenomen dat IVIG een reductie geeft van placentaire inflammatie, virussen met een hoge aviditeit neutraliseert en de door cytokines geïnduceerde cellulaire immuun respons verlaagt.

In een niet-gerandomiseerde prospectieve cohortstudie die zwangere vrouwen met bewezen primo-infectie met CMV evalueerde, ondergingen 45 vrouwen een vruchtwaterpunctie en 84 vrouwen niet. In de amniocentese-groep met bewezen CMV ontvingen 31 vrouwen intraveneuze CMV-HIG (200 U per kilogram) en weigerden 14 vrouwen deze behandeling. Symptomatische CMV bij de geboorte daalde van 50% (7/14) naar 3,2% (1/31) na toediening van CMV-HIG. Van de 84 vrouwen die geen amniocentese wensten ontvingen 37 vrouwen elke maand tot aan de bevalling 100 U CMV-HIG per kilogram lichaamsgewicht. De overige 47 vrouwen weigerden behandeling. In deze groep daalde het percentage symptomatische kinderen van 40% in de onbehandelde groep tot 16% in de behandelde groep. (56) Een recente retrospectieve studie heeft het off-label-gebruik van CMV-HIG ter preventie van congenitale CMV geëvalueerd. Er werden 42 vrouwen en met hen 43 foetussen geïnccludeerd in deze studie en allemaal werden zij behandeld met CMV-HIG. Alle vrouwen hadden een bewezen seroconversie van CMV. De 'treatment'-groep bestond uit vier vrouwen met een positieve CMV-PCR op vruchtwater. De 'multinomial'-groep bestond uit

twee vrouwen met een negatieve CMV-PCR op vruchtwater en 36 vrouwen (37 foetus) die geen amniocentese hadden ondergaan. De vier kinderen in de 'treatment'-groep waren postnataal positief voor CMV, waarvan één kind symptomatisch (25%). Negen kinderen in de 'multinomial'-groep waren postnataal positief voor CMV (23%), acht kinderen waren asymptomatisch en één zwangerschap was afgebroken. (57)

Daarnaast zijn er nog een aantal case reports die suggereren dat IVIG effectief kan zijn in de preventie van congenitale CMV. (58) (59) (60) (61)

Twee recente case control studies hebben de lange-termijn-effecten geëvalueerd van kinderen geboren uit moeders met een primaire CMV-infectie in de zwangerschap. Lichamelijk onderzoek op de leeftijd van 1 jaar toonde dat er in 4 van de 31 (13%) kinderen van behandelde moeders en 16 van de 37 kinderen (43%) van onbehandelde moeders sprake was van gehoorverlies of neurologische afwijkingen. (62) Uit een aanvullende cohortstudie van 32 congenitaal geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 1-5 jaar, bleek dat 27 van de 32 moeders (84%) geen behandeling met CMV-HIG hadden gekregen. (63) In een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel blinde trial werd de effectiviteit van hyperimmuun globuline geëvalueerd. (64) In totaal werden 124 zwangere vrouwen binnen 6 weken na een primaire CMV-infectie en tussen 5 en 26 weken zwangerschapsduur gerandomiseerd tussen hyperimmuun globuline of placebo. Het medicijn werd elke 4 weken toegediend. De primaire uitkomstmaat was een congenitale CMV-infectie gediagnostiseerd middels amniocentese of na de geboorte. In totaal werden 123 vrouwen geïnccludeerd in deze trial. Het percentage kinderen met een congenitale infectie was 30% (18/61) in de hyperimmuun globuline-groep en 44% (27/62) in de placebogroep (95%CI -3 tot 31;p0,13). De auteurs concluderen dat behandeling met hyperimmuun globuline tijdens de zwangerschap het beloop van een primaire CMV-infectie niet significant verandert. Echter de power in deze studie was berekend op een absolute reductie van 24% (60% relatieve reductie). Het betrouwbaarheidsinterval was -3 tot +31%. Dit sluit een potentieel klinisch

relevant effect niet uit. Deze studie lijkt derhalve onvoldoende power te hebben en een grotere studie is nodig om definitieve conclusies te trekken. (65)

Op dit moment lopen er twee studies die het effect van CMV-HIG onderzoeken, te weten: een Duitse studie gestart in 2007 en een Amerikaanse NIH-studie gestart in 2012. De resultaten van deze studies worden niet verwacht voor 2019.

2.6.2 Is er plaats voor antivirale therapie voor de behandeling van intra-uteriene CMV-infectie?

Het antivirale middel ganciclovir passeert de placenta, is actief tegen CMV en is in zeldzame gevallen ook toegediend tijdens de zwangerschap. De met dit middel gepaard gaande toxiciteit, onder andere ernstige neutropenie bij moeder en foetus, vormt echter een contra-indicatie. Er is nog geen uitzicht op derivaten die wel kunnen worden toegepast in de zwangerschap.

Jacquemard *et al.* hebben in een pilotstudie van 21 prenatale cases met congenitale CMV-infectie en neurologische afwijkingen, de farmacologische effectiviteit van orale valacyclovir laten zien (8 g/dag). (66) Er werden therapeutische concentraties bereikt in maternaal en foetaal bloed. Bovendien daalde de viral load significant na 1 tot 12 weken behandeling. Twintig zwangerschappen en 21 foetussen werden bij een mediaan van 28 weken behandeld (range 22 tot 34 weken zwangerschapsduur) gedurende 7 weken en 10 kinderen tussen de 1 tot 5 jaar oud ontwikkelden zich normaal. Twee kinderen (beiden 2 jaar) hadden ernstige geïsoleerde unilaterale doofheid. Een neonaat had een microcefalie en ernstige doofheid. In de overige 7 zwangerschappen toonden de foetussen progressie van intra-uteriene neurologische afwijkingen en eindigden in een intra-uteriene vruchtdood of zwangerschapsafbreking. Ter vergelijking, bij 24 onbehandelde symptomatisch geïnfecteerde foetussen resulteerde de zwangerschap in 14 gevallen (58%) in een zwangerschapsafbreking, IUVD of ernstige congenitale infectie van de neonaat. De overige 10 kinderen zijn gezond. Op dit moment loopt er een fase II-trial: 'In utero treatment of cytomegalovirus congenital infection with Valacyclovir (CYMEVAL)'.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01651585.

Conclusies ten aanzien van behandeling

<i>Conclusie</i>	Er geen plaats is voor intra-uteriene behandeling van congenitale CMV-infectie met immunoglobulinen.
------------------	--

<i>Conclusie</i>	Er geen plaats is voor intra-uteriene behandeling van congenitale CMV-infectie met antivirale middelen.
------------------	---

3. Organisatie van zorg

3.1 Door wie wordt de zwangeren gecounseld met een congenitale CMV-infectie?

Counseling gebeurt in eerste instantie door de perinatoloog in de 3^e lijn. Het wordt aanbevolen om iedere zwangere met congenitale CMV-infectie een prenataal gesprek met een kinderinfectioloog of neonatoloog aan te bieden.

REFERENTIES

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu MvV, Welzijn en Sport. LCI-richtlijn Cytomegalie. 2001.
2. Bloedtransfusie CR. 2011. p. 37-8.
3. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(4):485-91.
4. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet I, Senat MV, Frydman R, 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. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;46 Suppl 4:S49-53.
5. Ross DS, Dollard SC, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. *Journal of women's health (2002)*. 2006;15(3):224-9.
6. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Reviews in medical virology*. 2013;23(4):241-9.
7. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(4):322-7.
8. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, et al. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(3):326-31.
9. Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Current opinion in pediatrics*. 2006;18(1):48-52.
10. Kerrey BT, Morrow A, Geraghty S, Huey N, Sapsford A, Schleiss MR. Breast milk as a source for acquisition of cytomegalovirus (HCMV) in a premature infant with sepsis syndrome: detection by real-time PCR. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006;35(3):313-6.
11. Nijman J, de Vries LS, Koopman-Esseboom C, Uiterwaal CS, van Loon AM, Verboon-Macielek MA. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012;97(4):F259-63.
12. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1937-45.
13. Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccine development. *Current topics in microbiology and immunology*. 2008;325:361-82.
14. Schleiss MR, Buus R, Choi KY, McGregor A. An Attenuated CMV Vaccine with a Deletion in Tegument Protein GP83 (pp65 Homolog) Protects against Placental Infection and Improves Pregnancy Outcome in a Guinea Pig Challenge Model. *Future virology*. 2013;8(12):1151-60.
15. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2011;18(11):1895-9.
16. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(10):1428-35.

17. Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA, Melchers WJ, Sporcken JM, Oosterbaan HP, et al. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. *Journal of medical virology*. 2005;76(1):71-5.
18. de Vries JJ, Korver AM, Verkerk PH, Rusman L, Claas EC, Loeber JG, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *Journal of medical virology*. 2011;83(10):1777-82.
19. Johansson PJ, Jonsson M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Svanberg L, Guthenberg C. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1997;29(5):465-8.
20. Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougateg A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *Journal of perinatal medicine*. 1999;27(2):116-21.
21. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *European journal of pediatrics*. 2006;165(11):773-8.
22. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17(4):253-76.
23. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17(5):355-63.
24. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1986;256(14):1904-8.
25. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;50(4):303-7.
26. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptual, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):342.e1-6.
27. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*. 2013;33(8):751-8.
28. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(8):1008-11.
29. Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Kacet N, Dewilde A, Puech F. Routine CMV screening during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;114(1):3-11.
30. Stagno S, Tinker MK, Elrod C, Fuccillo DA, Cloud G, O'Beirne AJ. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *Journal of clinical microbiology*. 1985;21(6):930-5.
31. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *The Journal of infectious diseases*. 1997;175(4):944-6.
32. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Seminars in perinatology*. 2007;31(1):10-8.
33. Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, La Torre R, Antonelli G, Cosmi EV. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(6):909-14.
34. Hohlfeld P, Vial Y, Maillard-Brignon C, Vaudaux B, Fawer CL. Cytomegalovirus fetal infection: prenatal diagnosis. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(4):615-8.

35. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(4):680-715.
36. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(6 Pt 1):881-8.
37. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2004;29(2):71-83.
38. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*. 2006;117(1):e76-83.
39. Picone O, Costa JM, Leruez-Ville M, Ernault P, Olivi M, Ville Y. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid of infected fetuses. *Prenatal diagnosis*. 2004;24(12):1001-6.
40. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstetrics and gynecology*. 1997;89(5 Pt 1):763-7.
41. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(2):93-9.
42. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):663-7.
43. Munro SC, Trincado D, Hall B, Rawlinson WD. Symptomatic infant characteristics of = congenital cytomegalovirus disease in Australia. *Journal of paediatrics and child health*. 2005;41(8):449-52.
44. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(1):84-8.
45. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;52(3):244-6.
46. Korver AM, de Vries JJ, Konings S, de Jong JW, Dekker FW, Vossen AC, et al. DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;46 Suppl 4:S27-31.
47. Yinon Y, Farine D, Yudin MH, Gagnon R, Hudon L, Basso M, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2010;32(4):348-54.
48. Zhang XW, Li F, Yu XW, Shi XW, Shi J, Zhang JP. Physical and intellectual development in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal cohort study in Qinba mountain area, China. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2007;40(3):180-5.
49. Karltorp E, Hellstrom S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansen E, Carlsson PI, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infection - a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(8):e357-62.
50. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):380.e1-7.
51. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(7):823-9.

52. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(8):753-8.
53. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology*. 2010;255(2):613-21.
54. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenatal diagnosis*. 2011;31(4):360-6.
55. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(6):709-17.
56. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *The New England journal of medicine*. 2005;353(13):1350-62.
57. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlosser RL, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *Journal of perinatal medicine*. 2012;40(4):439-46.
58. Nigro G, La Torre R, Anceschi MM, Mazzocco M, Cosmi EV. Hyperimmunoglobulin therapy for a twin fetus with cytomegalovirus infection and growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(5):1222-6.
59. Moise KJ, Wolfe H. Treatment of second trimester fetal cytomegalovirus infection with maternal hyperimmune globulin. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(3):264-5.
60. Moxley K, Knudtson EJ. Resolution of hydrops secondary to cytomegalovirus after maternal and fetal treatment with human cytomegalovirus hyperimmune globulin. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(2 Pt 2):524-6.
61. Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K, Kikuchi Y. Intrauterine therapy for a cytomegalovirus-infected symptomatic fetus. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2004;111(7):756-7.
62. Visentin S, Manara R, Milanese L, Da Roit A, Forner G, Salviato E, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(4):497-503.
63. Nigro G, Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, et al. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(2):215-27.
64. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *The New England journal of medicine*. 2014;370(14):1316-26.
65. van Leeuwen E, Oude Rengerink K, Pajkrt E. Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(26):2543-4.
66. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(9):1113-21.

Colofon © 2017 *Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld op d.d. 1 juni 2017.

Deze richtlijn is opgesteld door prof. dr. F.P.H.A. Vandenbussche en dr. E. Pajkrt, vanuit de Otterlo Werkgroep.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is.

De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening, 1 juni 2017

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl>