

Prenatale screening op cytomegalovirus: tijd voor herevaluatie?

dr. A. Reuss arts, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Radboudumc Nijmegen en Praxis Central, Essen, Duitsland
drs. K.R.M. van der Meij onderzoeker, afdeling Humane genetica en Amsterdam Reproduction & Development onderzoeksinstituut, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
dr. A.C.T.M. Vossen arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Leiden
dr. E. van Leeuwen perinatoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
prof. dr. L. Henneman hoogleraar Patiëntenperspectief, afdeling Humane genetica en Amsterdam Reproduction & Development onderzoeksinstituut, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
dr. E.A. Sistermans laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, afdeling Humane Genetica en Amsterdam Reproduction & Development onderzoeksinstituut, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
prof. dr. M.C. Cornel hoogleraar community genetics & public health genomics, afdeling Humane genetica, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
dr. B.H.W. Faas laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, afdeling Genetica, Radboudumc, Nijmegen

Screening op cytomegalovirus (CMV)-infectie is in geen enkel land opgenomen in screeningsprogramma's voor zwangeren, onder andere omdat er nog geen bewezen effectieve behandelingsmogelijkheid is. Recente onderzoeken geven echter aanwijzingen voor een potentiële reductie van maternale-foetale transmissie van CMV door farmacologische interventie kort na het optreden van een primo-infectie in de vroege zwangerschap. Hoewel uitgebreider onderzoek naar de effectiviteit van dergelijke vroeginterventies noodzakelijk is, zullen deze ontwikkelingen in de toekomst mogelijk leiden tot het heroverwegen van het opnemen van screening op CMV in het landelijke prenatale screeningsprogramma.

Introductie

Het cytomegalovirus (CMV) wordt overgedragen door nauw contact van slijmvlies en infectieus secreet. Vooral kleine kinderen kunnen grote hoeveelheden virus uitscheiden. Net als andere typen herpesvirussen persisteert het virus na een eerste infectie (primo-infectie) latent levenslang en kan periodiek reactivatie optreden. Ook kan herinfectie met een genetisch andere stam van het virus optreden.

Bij volwassenen verloopt een CMV-infectie meestal asymptomatisch, hoewel een infectie bij personen met een verzwakt immuunsysteem een ernstig beloop kan hebben. De belangrijkste ziektelast van CMV-infecties ligt echter bij de congenitale infecties.

Een congenitale CMV-infectie kan veroorzaakt worden door zowel een maternale primo-infectie als een herinfectie/reactivatie (non-primaire infectie = NPI) tijdens de zwangerschap.¹ De geboorteprevalentie van congenitale CMV in Nederland is 0,5 procent. Dit betekent dat er jaarlijks ongeveer 900 kinderen met een al dan niet symptomatische congenitale CMV-infectie worden geboren: naar schatting 180 houden hier blijvende gevolgen aan over, vooral gehoorverlies, ontwikkelingsachterstand en chorioretinitis.² Congenitale CMV-infectie is de belangrijkste oorzaak voor niet-genetisch sensorineuraal gehoorverlies.

Klinische presentatie van congenitale CMV-infectie

CMV-geïnfecteerde foetussen kunnen zich presenteren met onder andere echodense darmen, ventriculomegalie, intracerebrale afwijkingen en groeiachterstand. Bij de geboorte is -10 procent van de pasgeborenen symptomatisch, ongeveer de helft hiervan heeft langetermijngevolgen. Vijf tot 10 procent van de asymptomatische pasgeborenen ontwikkelt in de eerste zes levensjaren doofheid, chorioretinitis of neurologische ontwikkelingschade, zogenaamde restverschijnselen als gevolg van tijdens de zwangerschap opgelopen schade of postnatale schade ten gevolge van doorgaande virusrepletie en/of hiermee gepaard gaande inflammatie. In totaal is er bij 15-20 procent van de pasgeborenen met congenitale CMV dus langetermijn schade.²

Risico tijdens de zwangerschap

Maternale primo-infecties gaan gepaard met een risico op maternale-foetale transmissie. Dit risico, weergegeven in tabel 1, wordt geschat op -21 procent indien de infectie periconceptueel verworven is, en op -37 procent indien de infectie in het eerste trimester verworven is. Een deel van de transmissies leidt tot embryopathie met ernstige korte- en langetermijngevolgen voor het (ongeboren) kind: deze wordt geschat op -29 procent voor perinataal verworven infecties en op -19 procent voor infecties die in het eerste trimester verworven zijn.^{1,3} Met het toenemen van de zwangerschapsduur stijgt het risico op verticale transmissie, maar zijn de langetermijngevolgen voor het (ongeboren) kind beperkter.

Over het verticale transmissierisico per trimester bij NPIs is weinig bekend. Wel is duidelijk dat ook NPIs een significante rol spelen bij congenitale CMV-infecties en vergelijkbare risico's geven op symptomen bij geboorte en langetermijn schade. Naar schatting heeft in Nederland minstens de helft van de kinderen met congenitale CMV deze infectie opgelopen ten gevolge van een non-primaire infectie bij de moeder.²

Tabel 1. Zwangerschapsduur ten tijde van maternale primo-infectie gerelateerd aan het verticale transmissierisico, risico op ernstige afwijkingen tijdens de zwangerschap, bij de geboorte en gehoorverlies, volgens Chatzakis et al.³

Tijdstip maternale primo-infectie	Verticaal transmissierisico (%)	Risico op foetale consequenties ³ tijdens de zwangerschap (% ⁴)	Risico op neurologische symptomen tijdens neonatale periode (% ⁴)	Risico op ernstig gehoorverlies of neurologische ontwikkelingsstoornis bij follow-up ⁵ (% ⁴)
Preconceptioneel ¹	5,5			
Periconceptioneel ²	21,0	28,8	1,3	?
1 ^e trimester	36,8	19,3	9,1	22,8
2 ^e trimester	40,3	0,9	0,3	0,1
3 ^e trimester	66,2	0,4	0,4	0

¹ Gedefinieerd als drie maanden voor de laatste menstruatie.

² Gedefinieerd als vier weken voor tot zes weken na de laatste menstruatie.

³ Gedefinieerd als de aanwezigheid van neurologische symptomen bij de geboorte of tijdens de zwangerschap, waarvoor beëindiging heeft plaatsgevonden.

⁴ Percentage van foetussen met bewezen infectie.

⁵ Follow-up variërend van zes maanden tot vijf jaar.

Diagnostiek en screening: huidige stand van zaken

Screening

In Nederland wordt screening niet geadviseerd⁴, maar vindt tijdens de zwangerschap alleen diagnostiek naar maternale CMV-infectie op indicatie plaats (zie Diagnostiek). De reden hiervoor is dat er geen mogelijkheden tot secundaire preventie of vroegbehandeling zijn en dat de ernst van het ziektebeeld bij geïnfecteerde kinderen sterk kan variëren, van gezond tot ernstig aangedaan.

Diagnostiek

Tijdens de zwangerschap vindt momenteel alleen diagnostiek naar maternale CMV-infectie plaats indien er een verdenking is op foetale CMV-infectie op basis van echoscopische bevindingen.

De diagnostiek van maternale infectie bestaat uit het testen op de aanwezigheid van CMV-specifieke IgM- en IgG-antistoffen, eventueel aangevuld met CMV-IgG-aviditeitstesten. Echter, na maternale infectie kan het virus al na 3-4 weken in de placenta aantoonbaar zijn, terwijl de IgM productie pas detecteerbaar is na 4-5 weken.

Door het aantonen van CMV-specifieke IgG-antistoffen in een eerder seronegatieve zwangere (seroconversie), of door het aantonen van CMV-specifieke IgM- en IgG-antistoffen in combinatie met een lage IgG-aviditeit, kan een maternale primo-infectie worden vastgesteld. Een CMV-NPI kan serologisch niet vastgesteld worden.

Het testen op de aanwezigheid van viraal DNA in het maternale bloed lijkt binnen de huidige diagnostische strategie, waarbij alleen getest wordt bij specifieke indicaties, van weinig toegevoegde waarde, aangezien de afwezigheid van viraal DNA, gezien de kinetiek van het virus, een recente actieve infectie niet uitsluit. Daarnaast kan CMV-DNA soms langdurig worden aangetoond na een primo-CMV-infectie en worden gedetecteerd bij seropositieve zwangeren.

Een foetale CMV-infectie wordt vastgesteld door het aantonen van viraal DNA in vruchtwater.

Preventie

Er zijn drie typen van preventie te onderscheiden, te weten:

- Primaire preventie, waarmee het voorkomen van een maternale infectie wordt bedoeld,
- Secundaire preventie, waarmee het voorkomen van foetale infectie wordt bedoeld,
- Tertiaire preventie, waarmee het voorkomen/reduceren van ernstige schade bij bewezen infectie, door middel van antivirale medicatie, wordt bedoeld.

Hieronder wordt nader ingegaan op de eerste twee vormen van preventie.

Primaire preventie

Bij afwezigheid van een geregistreerd vaccin betreft primaire preventie vooral het treffen van hygiënemaatregelen om maternale infectie periconceptioneel of tijdens het eerste trimester te voorkomen. Het grootste infectierisico voor zwangere vrouwen wordt gevormd door (hun eigen) kinderen, die het virus in hoge mate kunnen uitscheiden en overdragen. Uit onderzoek is gebleken dat voorlichting over hygiënemaatregelen bij kindwens bij het bekend zijn van een CMV-seronegatieve status het risico op een primo-infectie met 50-85 procent kan verminderen.⁵ Desondanks is er in Nederland relatief weinig aandacht voor deze vorm van preventie.

Momenteel is nog onduidelijk of de NPIs, met risico voor het kind, vooral bestaan uit herinfecties of reactivaties, maar indien herinfecties hier een significante rol in spelen zijn dezelfde maatregelen van belang.

Secundaire preventie

Aangezien actieve NPIs serologisch niet vastgesteld kunnen worden heeft onderzoek naar de mogelijkheden van secundaire preventie zich tot nu toe beperkt tot onderzoek naar preventie bij primo-infecties. Recente studies, samengevat in tabel 2, laten veelbelovende resultaten zien.

Tabel 2. Overzicht van de recent gepubliceerde studies naar de preventie van maternale-foetale transmissie

Referentie nummer	Jaar van publicatie	HIG / Valaciclovir	Type studie	Inclusie ¹	Aantal inclusies	Start en duur behandeling	Aantal transmissies (obv amniocentese)	Bijwerkingen	Opmerkingen
10 ²	2019	HIG (tweewekelijks, 200 IU per kg lichaamsgewicht)	Observationeel	Primo-infectie in eerste trimester, inclusie voor 14 weken	Eerste trimester: 40 Historisch cohort: 108	11.1 weken (gemiddeld) tot amniocentese	1/40 (2.5%) 38/108 (35.2%)	Geen	Voor natuurlijk beloop zijn de data van een historisch cohort gebruikt.
11 ²	2021	HIG (biweekly, 200 IU per kg lichaamsgewicht)	Observationeel	Primo-infectie in eerste trimester, inclusie starten voor 14 weken	Eerste trimester: 53 Periconceptioneel: 100	10.6 weken (median) tot amniocentese	5/53 (9.4%) 5/100 (5%)	Niet klinisch significant	Observationele studie
12	2020	Valaciclovir, 8 g/dag (2x4 g)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde trial	Primo-infectie in eerste trimester of periconceptioneel, inclusie starten voor 16 weken	Eerste trimester: 19 Placebo: 23 Periconceptioneel: 26 Placebo: 24	11.5 weken (median) tot amniocentese	2/19 (11%) 11/23 (48%) 3/26 (12%) 3/24 (13%)	Niet klinisch significant	Zwangeren met een eerste trimester infectie werden korter na de infectie behandeld dan zwangeren met een periconceptionele infectie
13	2021	Valaciclovir, 8 g/dag (2x4 g)	Case-control	Primo-infectie vastgesteld voor 14 weken	Eerste trimester: 37 Controle: 39 Periconceptioneel: 28 Controle: 26	12.71 weken (median) tot amniocentese	7/37 (19%) 17/39 (44%) 1/28 (4%) 2/26 (8%)	Reversibel acuut nierfalen (n=1)	Bijwerkingen hebben mogelijk te maken met de hoge dosis Valaciclovir tweemaal per dag. Auteurs stellen een dosis van 4x2gr per dag voor om bijwerkingen te voorkomen.

¹ In alle publicaties zijn de infecties serologisch vastgesteld met behulp van IgG, IgM en IgG-aviditeitsbepalingen.

² De studie beschreven in referenties 10 en 11 is een voortgaande observationele studie: de veertig inclusies van referentie 13 vormen tevens onderdeel van de studie in referentie 14.

Secundaire preventie met hyperimmunoglobulinen (HIG)

CMV hyperimmunoglobuline (HIG) is een preparaat met een hoge antilichaamtiter tegen CMV. Eerdere studies naar het effect van HIG op de verticale transmissie lieten wisselende resultaten zien.^{6,7,8,9} Een recente studie van een groot observationeel cohort met 149 zwangere vrouwen toont echter wel een effect van HIG op de verticale transmissie. In tegenstelling tot de eerdere studies werd door de groep van Kagan^{10,11} vroeg gestart met infusies en een hoge dosis HIG toegediend, met een tweewekelijkse frequentie. Door middel van onderzoek op vruchtwater werd onderzocht of er transmissie had plaatsgevonden: dit bleek het geval te zijn bij 9,4 procent bij eerste trimester infecties (5/53 casussen) en bij 5 procent bij periconceptionele infecties (5/100 casussen). In de studies van Kagan *et al.*^{10,11} werd geen controlecohort onderzocht, maar is de reductie vergeleken met de transmissie van 35,2 procent in een historisch cohort. Doordat de diagnose primo-infectie onder andere werd gesteld door het hebben van een lage IgG-aviditeit in het eerste trimester is niet uitgesloten dat een deel van deze zwangere vrouwen een periconceptionele CMV-infectie had, met van nature een lager transmissierisico (tabel 1).

Dit zou het behandelingseffect kunnen verdunnen. Het nut van vroege en hoog gedoseerde HIG als secundaire profylaxe zou derhalve met gerandomiseerde gecontroleerde studies nader onderzocht moeten worden.

Secundaire preventie met antivirale medicatie

In 2020 werd een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) gepubliceerd naar secundaire preventie met het antivirale middel Valaciclovir.¹² Ook in deze studie werden alleen zwangere vrouwen met een periconceptionele of in het eerste trimester verworven primo-infectie geïncludeerd. Orale inname werd zo snel mogelijk na vaststelling van de infectie gestart (<16^e week) en ook in deze studie werd de maternale-foetale transmissie onderzocht in vruchtwater bij 20 weken. Dit gold voor zowel de behandelde groep als de placebogroep, met in beide groepen 45 zwangeren. In de totale studiegroep werd transmissie gezien in 11 procent van de zwangerschappen, in de placebogroep was dit 30 procent. Echter, als alleen eerste-trimester-infecties werden meegenomen in de analyse, bleek de overdracht in de behandelde groep 11 procent te zijn, vergeleken met 48 procent in de placebogroep. Verder bleek dat bij

de foetussen die ondanks Valaciclovir-behandeling toch geïnfecteerd waren, de behandeling aanzienlijk later na het verwerven van de infectie was gestart dan bij de foetussen waarbij geen transmissie was opgetreden. Een tweede studie van Faure-Bardon *et al.*¹³ laat eveneens zien dat de foetale infectie lager is in de met Valaciclovir behandelde groep. Hoewel deze data van studies uit 2020 en 2021 veelbelovend zijn, betreft het kleine aantallen (zie tabel 2), en aanvullend onderzoek in de vorm van een RCT is zeer wenselijk. In de bovengenoemde studies^{10,11,12,13} waren klinisch relevante negatieve effecten van de behandeling voor de zwangere zelf en de foetus zeer zeldzaam, hetgeen voor Valaciclovir ook blijkt uit de recente analyse van Ville en Leruez-Ville.¹⁴

Toekomstperspectief: screening op CMV voor alle zwangere vrouwen?

In het tijdvenster tussen 2 maanden voor tot 3 maanden na de conceptie (de periode waarin door foetale CMV infectie ernstige embryopathie kan ontstaan) is het voorkomen van een maternale CMV infectie door middel van primaire preventieve maatregelen van groot belang en bestaat, in geval van een bewezen actieve maternale infectie, in de (nabije) toekomst wellicht de mogelijkheid tot secundaire preventie door middel van farmacologische interventies. De resultaten van de onderzoeken naar secundaire preventie zijn veelbelovend, maar hiervoor is het noodzakelijk zwangere vrouwen at risk voor een actieve infectie vroeg in de zwangerschap te identificeren met behulp van screening.

Serologische screening op CMV zou aan het huidige eerste trimester screeningsprogramma Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) toegevoegd kunnen worden. Gescreend kan worden op de aanwezigheid van IgG- en IgM-antistoffen, eventueel aangevuld met een IgG-aviditeitstest om het moment van infectie zo nauwkeurig mogelijk vast te stellen. Met deze screening kan een primaire infectie wel opgespoord worden, maar blijft een actieve NPI onopgemerkt.

Recent verschenen enkele publicaties waarbij maternale CMV-viraemie onderzocht werd in data van de niet-invasief prenatale test (NIPT).^{15,16} Met de NIPT-strategie, zoals die in Nederland wordt toegepast voor de screening op foetale trisomie, wordt het celvrije DNA in het maternale plasma gesequenced, en vervolgens wordt alleen het humane DNA geanalyseerd. In de beide genoemde publicaties werd juist het niet-humane DNA onderzocht op CMV-DNA. Beide studies laten zien dat fragmenten van het CMV-genoom inderdaad aangetoond konden worden in de NIPT-data.

Het voordeel van screenen op CMV-DNA met gebruikmaking van NIPT-data is dat de NIPT in Nederland wordt aangeboden aan alle zwangere vrouwen. Bij keuze voor screening op een foetale trisomie met NIPT worden deze data dus zonder extra kosten gegenereerd. Dit betekent dat met het aanbieden van een enkele prenatale screeningstest zowel genetische afwijkingen als maternale infecties opgespoord zouden kunnen worden.

Het nadeel van CMV-screening via de NIPT is dat met NIPT alleen de aan- of afwezigheid van viraal DNA op een specifiek moment bepaald kan worden. Gezien de kinetiek van het

virus zou hiermee een recent actieve infectie, waarbij er geen sprake meer is van viraemie, onopgemerkt kunnen blijven. Anderzijds zou een zeer recente infectie, waarbij er al wel sprake is van viraemie, maar nog niet van IgM-productie, juist wel opgespoord kunnen worden. Bovendien kan een actieve NPI, welke leidt tot viraemie met potentiële risico's voor het ongeboren kind, in tegenstelling tot met serologische testen, wel opgespoord worden.

Overigens kiest minder dan de helft van de zwangere vrouwen voor foetale aneuploïdiescreening met behulp van NIPT.¹⁷ Voor de zwangeren die hier niet voor kiezen, maar wel CMV-screening willen, zal een alternatief voorhanden moeten zijn. De bruikbaarheid van de NIPT-data voor het vaststellen van een maternale primaire danwel nonprimaire CMV-infectie, die gepaard kunnen gaan met verticale transmissie, en daarmee de toepasbaarheid van NIPT als eventuele CMV-screeningstool, alsmede de inpasbaarheid in een eventuele screeningsstrategie, worden momenteel binnen het NIPT Consortium onderzocht.

Tijd voor herevaluatie?

Door de recente ontwikkelingen bestaat er wereldwijd consensus over het belang van extra aandacht voor CMV tijdens de zwangerschap, bij zowel zorgverleners als zwangeren. Bij beide groepen is de kennis over CMV vaak beperkt. Bewustwording van de risico's bij het grote publiek, zwangere vrouwen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en het geven van voorlichting over risicobeperkende maatregelen tijdens de zwangerschap (primaire preventie) is niet alleen van vitaal belang, maar ook realiseerbaar.

Daarnaast zijn, om het effect van middelen als HIG en Valaciclovir als therapieën voor secundaire preventie nader te onderzoeken, grootschalige gerandomiseerde onderzoeken essentieel.

Onderzoek naar mogelijke strategieën heeft zich tot nu toe geconcentreerd op congenitale CMV-infecties ten gevolge van primo-infecties. NPIs zijn hier niet in meegenomen, aangezien actieve NPIs serologisch niet te onderscheiden zijn van latente NPIs. Onderzoek zal moeten uitwijzen of virus detectie met behulp van NIPT-data, al dan niet in combinatie met serologie, een rol kan spelen bij het identificeren van actieve primaire en nonprimaire infecties.

Hoewel in 2017, ten tijde van de NVOG richtlijn *Cytomegalie en Zwangerschap*⁴, terecht geconcludeerd werd dat er geen mogelijkheden voor secundaire preventie of vroegbehandeling voor foetale CMV-infectie waren, werpen de data van enkele recente studies een ander licht op de mogelijkheden van secundaire preventie bij deze congenitale infectie, die met name bij maternale infectie tussen 6 weken voor tot 14 weken na de conceptie ernstige embryopathie kan veroorzaken.^{10,11,12,13} Indien de effectiviteit van deze interventies bevestigd kan worden in studies van hoge kwaliteit, zal routinematige screening op CMV-infectie bij zwangere vrouwen, op welke wijze dan ook, heroverwogen dienen te worden.

Referenties

- Leruez-Ville M. & Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1671-1680.
- de Vries J.J.C., Korver A.M.H., Verkerk P.H., Rusman L., Claas E.C.J., Loeber J.G., et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: Birth prevalence and risk factors. *J. Med. Virol.* 2011;83:1777-1782.
- Chatzakis C., Ville Y., Makrydimas G., Dinas K., Zavlanos A. & Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):870-883.
- NVOG-richtlijn Cytomegalievirus (CMV) en zwangerschap, 2017.
- Revello M.G., Tibaldi C., Masueli G., Frisina V., Sacchi A., Furione M., et al. Prevention of primary Cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2 2015;1205-1210.
- Nigro G., Adler S.P., Ia Torre R. & Best A.M.. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1350-1362.
- Pollo E., Parruti G., D'Arcangelo F., Tracanna E., Clerico L., Savini V., et al. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of standard intravenous immunoglobins in pregnant women with primary Cytomegalovirus infection. *Clinical and Vaccine Immunol.* 2012;1991-1993.
- Revello M.G., Lazzarotto T., Guerra B., Spinillo A., Ferrazzi E., Kuster-mann A., et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1316-1326.
- Hughes BL. Randomized Trial to Prevent Congenital CMV. *YMOB.*
- Kagan K.O., Enders M., Schampera M.S., Baeumel E., Hoopmann M., Geipel A., et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):383-389.
- Kagan K.O., Enders M., Hoopmann M., Geipel A., Simonini C., Berg C., et al. Outcome of pregnancies with a very recent primary cytomegalovirus infection in the first trimester treated with hyperimmunoglobulin: an observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):560-567.
- Shahar-Nissan K., Pardo J., Peled O., Krause I., Bilavsky E., Wiznitzer A., et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10253):779-785.
- Faure-Bardon V., Fourgeaud J., Stirnemann J., Leruez-Ville M. & Ville Y. Secondary prevention of congenital CMV infection with valaciclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; first published: 16 May 2021 <https://doi.org/10.1002/uog.23685>.
- Ville Y. & Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. First published: 01 September 2021 <https://doi.org/10.1002/uog.24753>.
- Chesnais V., Ott A., Chaplais E., Gabillard S., Pallares D., Vauloup-Fellous C., et al. Using massively parallel shotgun sequencing of maternal plasmatic cell-free DNA for cytomegalovirus DNA detection during pregnancy: a proof of concept study. *Sci Rep.* 2018;12;8(1):4321.
- Peddu V., Bradley B.T., Casto A.M., Shree R., Colbert B.G., Xie H., et al. High-resolution profiling of human cytomegalovirus cell-free DNA in human plasma highlights its exceptionally fragmented nature. *Sci Rep.* 2020;28;10(1):3734.
- van der Meij K.R.M., de Groot-van Mooren M., Carbo E.W.S., Pieters M.J., Rodenburg W., Siermans E.A., et al. Dutch NIPT Consortium. Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: A national population-based register study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100:1265-1272.

Samenvatting

Hoewel congenitale cytomegalovirus (CMV)-infectie wereldwijd de meest voorkomende congenitale virale infectie is met potentieel ernstige klinische consequenties voor de foetus/pasgeborene, is screening op CMV bij zwangere vrouwen in geen enkel land opgenomen in screeningsprogramma's. Hoewel de meeste CMV-infecties voor de zwangere zelf asymptomatisch verlopen, kan voor de foetus met name een actieve infectie voor het tweede trimester ernstige consequenties hebben. Recente onderzoeken suggereren een reductie van de maternale-foetale transmissie door farmacologische interventies. Uitgebreider onderzoek naar de effectiviteit van dergelijke therapieën, als basis voor een zinvolle heroverweging omtrent opname van screening op CMV in het landelijke prenatale screeningsprogramma, is essentieel.

Trefwoorden

cytomegalovirus, CMV-screening, secundaire preventie

Summary

Even though congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the most common congenital viral infection worldwide with potentially serious clinical consequences, CMV screening in pregnant women is not offered routinely. Most maternal CMV infections are asymptomatic. Fetal infections, however, especially those resulting from active maternal infections before the second trimester, can lead to serious complications in fetuses and infants. Recent studies suggest the possibility to reduce the maternal-fetal transmission by timely pharmacological interventions. Larger RCTs are needed to further investigate the effectiveness of these therapies, the results of which can be used for re-evaluating the integration of CMV screening in national prenatal screening programmes.

Keywords

cytomegalovirus, CMV-screening, secondary prevention

Contact

dr. B.H.W. Faas, brigitte.faas@radboudumc.nl

Belangenverstrengeling

Auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.