

PERINATALE CYTOMEGALOVIRUSINFECTIE¹

L. GOOSSENS^{2,4}, M. TEMMERMAN³, P. VANHAESEBROUCK²

Inleiding

Cytomegalovirus(CMV)-infectie is een veelvoorkomende perinatale besmetting. Het merendeel van de kinderen is asymptomatisch bij de geboorte. Zowel bij de symptomatische als de asymptomatische pasgeborene worden op lange termijn vooral neurosensoriële doofheid en psychomotorische retardatie gevreesd als gevolg van de congenitale infectie. Het prenataal opsporen en volgen van de immuunstatus van de moeder kan op verschillende manieren gebeuren. Over het routinematig inbouwen van deze bepalingen in de perinatale zorg zijn de meningen verdeeld. De behandeling van een pasgeborene met een congenitale CMV-infectie wordt op het ogenblik enkel toegepast bij ziekteverschijnselen. Over de behandeling van asymptomatische kinderen bestaan er weinig gegevens.

Epidemiologie

Cytomegalovirusinfectie is de meest voorkomende perinatale besmetting. Zij wordt bij 1 tot 2% van de levend geboren kinderen aangehouden (1). Bij moeders met een primaire CMV-infectie is gemiddeld 30% van de baby's daadwerkelijk besmet. Daarvan zijn er 5 tot 18% symptomatisch bij de geboorte. In deze categorie bedraagt de mortaliteit bijna 30% en onge-

Samenvatting

Cytomegalovirus(CMV)-infectie is een van de meest voorkomende perinatale besmettingen. Een primaire maternale infectie verloopt meestal asymptomatisch en leidt tot een congenitale besmetting in ongeveer 30% van de gevallen. Bij een recurrenente besmetting is het risico van een congenitale infectie zeer laag.

Bij een bewezen maternale seroconversie kan de diagnose van een intra-uteriene CMV-infectie gesteld worden door isolatie van het virus uit het amnionvocht en identificatie van het CMV-DNA middels een polymerasekettingreactietest. Aanvullende onderzoeken op navelstrengbloed kunnen helpen bij de diagnose maar hebben hun beperkingen door het tijdstip waarop de navelstrengpunctie kan uitgevoerd worden en de risico's verbonden aan de ingreep.

Het routinematig nakijken van de CMV-status tijdens de zwangerschap blijft een belangrijk discussiepunt omdat een maternale seroconversie niet noodzakelijk tot een foetale infectie leidt, en een besmette foetus niet per definitie sequelen vertoont. Bij risicogroepen dient de nadruk eerder op preventie gelegd te worden, zowel in de thuis-situatie als op het werk. Het therapeutisch beleid bij een congenitale CMV-infectie is tot op heden enkel beschreven bij symptomatische pasgeborenen. Over de duur en de behandeling zijn studies aan de gang. Een suggestie voor perinataal beleid wordt hier voorgesteld.

¹ „Perinatale Club N° 1” 20 november 2001: Postgraduaat onderwijs georganiseerd door het Perinataal Centrum van het Universitair Ziekenhuis te Gent.

² Vakgroep Pediatrie, Dienst Neonatale Intensieve Zorgen,

³ Vakgroep Uro-Gynaecologie, Vrouwenkliniek, Universitair Ziekenhuis Gent,

⁴ Correspondentieadres: dr. L. Goossens, Dienst Neonatale Intensieve Zorgen, Kliniek voor Kinderziekten „C. Hoof”, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent.

veer 80 tot 90% van de overlevenden heeft ernstige (neurologische) sequelen. Het merendeel van de baby's is echter asymptomatisch bij de

geboorte. Bij 10 tot 15% van deze laatsten ontstaan gezichts- en gehoorproblemen. In het geval van een reacterende infectie tijdens de zwangerschap of bij een neonatale besmetting opgedaan tijdens de geboorte of via borstvoeding, zijn de risico's van ernstige aantasting van de baby zeer beperkt.

CMV-infectie is de belangrijkste gekende virale oorzaak van mentale retardatie en neurosensoriële doofheid (2).

Het CMV-virus wordt bij geïnfecteerde personen aangetroffen in lichaamsvochten zoals speeksel, bloed, cervixsecreties, sperma en urine. De overdracht gebeurt via nauw contact. Een intra-uteriene besmetting grijpt plaats door transplacentaire overdracht. Een opmerkelijk verschil met andere organismen die congenitale infecties veroorzaken, is het blijvend bestaan van de kans op infectie bij de foetus, zelfs als de moeder specifieke antilichamen heeft (1).

Naast de gekende horizontale transmissie door respiratoire secreties, seksueel contact en urine, bestaat ook de kans op overdracht door bloedtransfusie en weefseltransplantatie.

De meest voorkomende bron van primaire CMV-infectie bij een jonge vrouw in haar reproductieve periode is de intrafamiliale verspreiding van het virus door een jong kind. Kinderen worden meestal besmet in de vroege kleuterjaren. Dit weerspiegelt zich in de prevalentie van CMV-infectie in kinderdagverblijven die 22 tot 57% bedraagt. De kinderen verspreiden het virus via de urine gedurende een lange periode. Daarbij is verspreiding via besmet speelgoed ook mogelijk (1).

Het risico van seroconversie tijdens de zwangerschap bedraagt 1 tot 2% en stijgt met het aantal zwangerschappen. Zwangere vrouwen lopen een groter risico van seroconversie indien zij tewerkgesteld zijn in kinderdagverblijven (1,3). Op kinderafdelingen van ziekenhuizen, in dialysecentra, in instellingen voor mentaal gehandicapten en bij immuungedepimeerde patiënten ziet men geen hogere seroconversie, waarschijnlijk omdat de hygiënische maatregelen daar strikter toegepast worden dan in de thuissituatie en omdat er een lagere prevalentie is van CMV-excreterende kinderen in vergelijking met kinderdagverblijven (3).

Er is een duidelijk verband tussen de titers aan antilichamen en de socio-economische status (1, 3). In de Verenigde Staten heeft 80% van de volwassen vrouwen uit lage sociale milieus CMV-antilichamen, terwijl dit percentage 40 tot

60% bedraagt bij sociaal begunstigde personen. Onafhankelijk van het ras zijn vrouwen op jongere leeftijd meer geïnfecteerd dan mannen. Op 65 jaar is bijna iedereen, onafhankelijk van ras, geslacht of socio-economische status, seropositief voor CMV (1). In Europa is gemiddeld 45% van de vrouwen seropositief bij het begin van de zwangerschap. Tussen de leeftijd van 20 en 40 jaar gebeurt eveneens een groot deel van de overdracht van CMV door seksueel contact. Hierbij lopen vrouwen een groter risico van besmetting dan mannen.

Virologie

Het cytomegalovirus is een dubbelstrengig DNA-virus behorende tot de herpesfamilie, dat zich enkel in menselijke fibroblasten en macrofagen vermenigvuldigt. Er bestaan meerdere serotypen die nog niet allemaal gedefinieerd werden. In de latente fase bevindt het virus zich in monocytën, beenmerg en nierweefsel. Het wordt geïnactiveerd bij een temperatuur van 56°C en is zeer stabiel in urine van 4°C (1).

Maternale infectie

Een primaire maternale CMV-infectie verloopt meestal asymptomatisch en geeft aanleiding tot een congenitale infectie in gemiddeld 30% (spreiding 15 à 50%) van de gevallen. Bij een recurrenente infectie (reactivatie of reinfectie) bedraagt het risico van congenitale infectie 0,15 tot 1%.

Een symptomatische besmetting wordt gekenmerkt door een „mononucleoseachtig” klinisch beeld met koorts, extreme vermoeidheid, spierpijn, milde faryngitis, hoesten, nausea, diarree en hoofdpijn. Dit kan meerdere dagen tot weken aanslepen. Cervicale en veralgemeende lymfadenopathieën komen bijna altijd voor. Zelden is er sprake van hepatomegalie, splenomegalie of rash. Suggestief voor een CMV-infectie zijn mild gestegen levertests, lymfopenie of lymfocytose met een groot percentage aan atypische lymfocytën en trombocytopenie (1).

Bij zwangere vrouwen met een actieve CMV-infectie kan men het virus kweken uit urine, speeksel, cervicovaginale secreties, amnionvocht, bloed (waaruit het virus snel verdwijnt) en moedermelk. Deze veralgemeende excretie kan meerdere maanden aanhouden.

Ook serologisch kan een maternale CMV-infectie aangetoond worden. Tijdens de acute fase stijgen de titers van CMV-IgM en CMV-IgG-antilichamen in het bloed. Verhoogde titers kunnen seropositieve vrouwen aanwijzen met een gevoeligheid van 99% en een specificiteit van 95%. De beste manier om een primaire CMV-infectie aan te tonen is het vaststellen van een IgG-seroconversie (1,3). Een significante (viervoudige) stijging van de CMV-IgG-titers kan men zowel bij een primo-infectie als bij een reactivatie aantreffen. Soms duurt het vier weken vooraleer een stijging van de titers wordt waargenomen.

Een primaire infectie kan eveneens gedocumenteerd worden door het aantonen van CMV-specifieke IgM-antilichamen die een hoge gevoeligheid maar een eerder lage specificiteit hebben. Daarbij vindt men bij 10% van de vrouwen met een recurrenente infectie eveneens een positieve IgM-antilichaamtiter (1). Bij twijfel (indien men niet over een voorgaand staal beschikt) kan men de aviditeit van het IgG bepalen. Een hoge aviditeit in het eerste trimester (meer dan 80%) wijst op een niet-recente infectie (meer dan 12 weken oud) (3, 4). IgM-antilichaamtiters kunnen tot 18 maanden na een primo-infectie aanwezig blijven. Zij kunnen eveneens bij intercurrente infecties door andere virussen uitgelokt worden (3).

Congenitale infectie

Het risico van ernstige sequelen is groter als de infectie plaatsgrijpt in de eerste zwangerschapshelft (vóór 20 weken) (5). Meestal is er sprake van een transplacentale overdracht van besmette maternale leukocyten naar de foetale circulatie via de navelstrengvaten. Een ander mechanisme van overdracht wordt bepaald door de mogelijkheid van het virus om de placenta te besmetten en op die manier ook de amnioncellen. Geïnfecteerde amnioncellen worden door de foetus ingeslikt en veroorzaken langs deze weg een besmetting (1). In de foetus grijpt replicatie van het virus vooreerst in de nieren plaats, wat de mogelijkheid van massieve verspreiding via de urine van kinderen verklaart.

Omdat bij het merendeel van de zwangeren de primaire CMV-infectie asymptomatisch verloopt, worden congenitale infecties meestal vermoed op grond van de foetale echografische bevindingen. CMV-infectie dient uitgesloten te

worden bij het vaststellen van een niet-immune hydrops (oorzakelijk agens in 2 tot 5% van de gevallen), symmetrische intra-uteriene groeiretardatie, microcefalie, ventriculomegalie, periventriculaire en intrahepatische calcificaties, foetale ascites, pleura- of pericardvocht, hepatosplenomegalie, poly- of oligohydramnion, echo-gene darmen of pseudo-meconiumiluis (1).

De diagnose van een intra-uteriene CMV-infectie kan gesteld worden door isolatie van het virus uit het amnionvocht en identificatie van het CMV-DNA door PCR-technieken (1, 6). Deze laatste genieten de voorkeur omwille van hun hogere gevoeligheid. Een foetale infectie is zeer waarschijnlijk indien men het virus of CMV-specifiek IgM ook kan aantonen in navelstrengbloed of als indirecte tekenen van foetale besmetting aanwezig zijn zoals anemie, trombocytopenie, gestegen leverenzymen, gestegen totaal IgM. Bij de prenatale diagnostiek wordt een gevoeligheid van nagenoeg 100% bereikt door het gecombineerd onderzoek op amnioncellen (aantonen van het virus door middel van kweek en PCR) en foetaal bloed (CMV-DNA of CMV-IgM). De percutane navelstrengpunctie is echter technisch moeilijk uitvoerbaar vóór 20 weken zwangerschap en daarenboven wordt een adequate foetale immunrespons pas ontwikkeld vanaf 22 weken zwangerschap (1). Een intra-uteriene CMV-infectie is bijna zeker uitgesloten indien de resultaten van het onderzoek van amnionvocht en foetaal bloed negatief zijn op CMV en er geen abnormale echografische bevindingen werden vastgesteld op de zwangerschapsleeftijd van 22-23 weken. Mogelijk kan de kwantitatieve bepaling van de hoeveelheid CMV-DNA in het vruchtwater aanduiden of een foetus daadwerkelijk geïnfecteerd is en al dan niet symptomatisch zal zijn bij geboorte (7). Studies op grotere patiëntengroepen zijn echter nodig om dit te bevestigen.

Het prenataal diagnosticeren van een congenitale CMV-infectie moet volgens sommige auteurs enkel gebeuren wanneer een foetale besmetting vermoed wordt op grond van afwijkende echografische bevindingen (1). Het uitvoeren van een amniocentese of een navelstrengpunctie bij echografisch normale baby's van geïnfecteerde moeders blijft een punt van discussie, omdat de meeste van deze kinderen asymptomatisch zijn en op lange termijn geen verwickelingen vertonen. Het aantonen van een foetale infectie zegt dus niet altijd iets over de

ernst van aantasting van de baby (4, 5). Daarbij kan men met de huidige technieken de prenatale diagnose van een congenitale CMV-infectie moeilijk stellen vóór 21 weken wegens de lage gevoeligheid van de tests (minder dan 50% vóór 20 weken). Een minimaal interval van 6 weken moet in acht genomen worden tussen het vaststellen van de maternale infectie en het uitvoeren van prenatale diagnostiek (3, 5).

Neonatale diagnose

De diagnose van een congenitale CMV-infectie wordt bij de geboorte gesteld aan de hand van virusisolatie uit urine (2, 6, 8) (na de eerste levensdag en binnen de eerste twee à drie levensweken), eventueel samen met het vinden van een specifiek anti-CMV-IgM of -IgA, of van een significante titerstijging van IgG. Het aantonen van specifiek CMV-DNA in urine is duur en overbodig gezien de zeer hoge gevoeligheid en specificiteit van de urinekweek die de 100% benaderen (door kleuring met monoklonale antilichamen) op voorwaarde dat het staal in goede conditie het laboratorium bereikt.

Ongeveer 10% van de baby's met een congenitale CMV-infectie vertoont een „congenitaal CMV-syndroom” met afwijkingen bij de geboorte (1). Als klinische en biochemische afwijkingen beschrijft men intra-uteriene groeiretardatie, hypotonie, convulsies, microcefalie, ventriculomegalie, intracraniale calcificaties (vnl. periventriculair), chorioretinitis, microftalmie, optische atrofie, hepatosplenomegalie, gestegen leverenzymen, icterus, geconjugeerde hyperbilirubinemie, petechieën of purpura en trombocytopenie. Petechieën, icterus en hepatosplenomegalie behoren tot de meest voorkomende symptomen. Bij de ernstig aangedaste kinderen bedragen de mortaliteitscijfers tot 30%. De belangrijkste problemen op lange termijn zijn neurosensorieel gehoorverlies, psychomotorische retardatie, chorioretinitis, optische atrofie, convulsies, taal- en leerproblemen. Vaak worden deze pas duidelijk in de eerste twee levensjaren. Na een symptomatische congenitale CMV-infectie is de kans op een normale neuromotorische evolutie zeer klein (ongeveer 10%).

Een gestegen eiwitgehalte in het lumbaal vocht (meer dan 120 mg/dl) alsook het aantonen van het virus (met PCR) zou mogelijk in verband staan met hersenschade (2). Het stellen van een juiste prognose blijft evenwel moeilijk

aan de hand van specifieke bevindingen in het lumbaal vocht, intracraniale calcificaties of ventriculomegalie. Op het ogenblik blijven de meningen verdeeld. Uit sommige studies besluit men dat bij een congenitale symptomatische CMV-infectie het vinden van microcefalie tezamen met afwijkingen op CT-scan een slechte prognose inhoudt (9). Andere studies hebben het verband niet kunnen aantonen.

Bij 10 tot 15% van de asymptomatische pasgeborenen beschrijft men symptomen van progressieve neurosensoriële gehoor aantasting (uni- of bilateraal), chorioretinitis en neurologische problemen. Een jaarlijks gehooronderzoek wordt dan ook aangeraden om tijdig een behandeling te kunnen instellen (1).

De baby's die besmet worden met het cytomegalovirus na een recurrente maternale infectie, zijn meestal asymptomatisch bij geboorte. Zij kennen een normale ontwikkeling niettegenstaande 90% onder hen het virus nog verspreidt via de urine gedurende meerdere maanden tot jaren (1). Eveneens vertoont 10% van deze kinderen gehoorverlies op latere leeftijd.

Als de pasgeborene perinataal geïnfecteerd wordt door cervicale secreten tijdens de bevaling of via borstvoeding, verloopt de besmetting meestal mild door de passief overgedragen maternale antilichamen. Pneumonitis is het meest voorkomende symptoom van een perinatale CMV-infectie. De mortaliteit bedraagt hier 10% (1). Virusexcretie in de urine is meestal pas na 2 à 3 weken aantoonbaar.

Screening en preventie

Bij vrouwen die werken in hoogerisicoafdelingen, is het nuttig om de antilichaamstatus te kennen vóór de conceptie of vroeg in de zwangerschap. Seronegatieve vrouwen moeten strikte hygiënische maatregelen toepassen om het risico van een primaire infectie te beperken. Deze omvatten het zorgvuldig wassen van de handen met water en zeep, het schoonmaken van speelgoed, keukengerief en werkoppervlakken, alsook het vermijden van contact met speeksel of urine van kinderen (1).

Sommige bronnen raden eerder af om iedere zwangere vrouw routinematig te screenen op CMV-antilichamen (1, 5, 10). Om een infectie aan te tonen zijn er vooreerst verschillende bepalingen nodig die uiteindelijk slechts 1 tot 2% van

de vrouwen die risico lopen van een primaire CMV-infectie, kunnen identificeren. Daarbij blijft er de onvoorspelbaarheid van recurrenente infecties aan de hand van de antilichaamtiter. Andere auteurs gaan niet akkoord met deze stelling en zijn voorstander van een systematische preconceptionele en prenatale screening (3, 4).

De Centers for Disease Control (CDC) leggen het accent op het inlichten van zwangere vrouwen over de risico's van CMV-infectie en de mogelijke preventieve maatregelen (10).

Volgens de in 1995 aangepaste wet is het echter mogelijk om profylactisch verlov met vergoeding door het Fonds voor Beroepsziekten aan te vragen (3).

De beste preventie is vaccinatie, maar de vaccins voor CMV zijn nog in het stadium van onderzoek en bijgevolg niet commercieel beschikbaar (1, 3).

Behandeling

Ganciclovir (Cymevene[®]) werd in de literatuur gebruikt bij kinderen met een symptomatische congenitale CMV-infectie met vermoede of bewezen aantasting van het centrale zenuwstelsel waarbij men een verbetering of het verdwijnen vaststelde van de klinische symptomen en de afwijkende laboratoriumresultaten naast een duidelijke (tijdelijke) daling of zelfs afwezigheid van virusuitscheiding (3, 11, 12). Ganciclovir remt het viraal DNA-polymerase af en dringt goed door in het centrale zenuwweefsel. Het National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) voert een fase-III-studie uit waarin voor het eerst patiënten gerandomiseerd worden (11). Aangezien de morbiditeit en de mortaliteit bij een congenitale CMV-infectie met schade aan het centrale zenuwstelsel dermate ernstig is dat de voordelen van de therapie zeker opwegen tegen de nadelen, meent men dat dergelijke patiënten het meest gebaat zijn met een behandeling. De voorlopige resultaten van deze studie wijzen op een verbetering van de neurologische symptomen. De patiëntengroep is echter te klein om definitieve besluiten te trekken. Uit de meest recente studies blijkt dat het toxisch effect van ganciclovir minder uitgesproken is dan oorspronkelijk gedacht werd (12). Bij een langdurige behandeling (één jaar of mogelijk langer) zou het nuttig zijn om over een veilig en effectief peroraal middel te kunnen beschikken.

In de recente literatuur wordt een enkele keer melding gemaakt over de behandeling van asymptomatische pasgeborenen met discrete afwijkingen op schedelechografie. Het vermijden van latere gehoorproblemen werd hier tot doel gesteld (13). Er zijn evenwel geen algemene richtlijnen over de behandeling van asymptomatische kinderen met een congenitale CMV-infectie (1).

Over de dosissen en de duur van de behandeling is eveneens verder onderzoek aan de gang. De voorgestelde doseringen zijn als volgt: 4 tot 6 mg/kg ganciclovir intraveneus (over 1 uur) tweemaal daags gedurende 6 weken of 7,5 tot 10 mg/kg tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 10 mg/kg driemaal maal per week gedurende 3 maanden (12, 14). Er wordt meer effect gezien bij hogere doseringen en/of langere duur van behandeling. Als mogelijke neveneffecten worden beschreven: neutropenie, stijging van leverenzymen en afwijkende nierfunctieparameters. Bij een langdurige behandeling moet een diepe veneuze lijn geplaatst worden.

Besluit

Het prenataal alsook het postnataal beleid bij cytomegalovirusinfectie blijft een punt van discussie (fig. 1). Op dit ogenblik wordt de aanpak voornamelijk bepaald door de persoonlijke overtuiging van de behandelend arts. Volgens de adviezen van de National Centers for Infectious Diseases (CDC) in verband met CMV-infectie tijdens de zwangerschap zou men vooral de klemtoon moeten leggen op een goede persoonlijke handhygiëne (wassen met water en zeep volstaat) na contact met luiers of secreties, in het bijzonder van kinderen uit kinderdagverblijven. Routinematige screening van de immunusstatus van zwangere vrouwen wordt door de CDC niet aanbevolen evenmin als het systematisch overplaatsen van zwangere vrouwen die beroepsmatig in nauw contact komen met baby's of kinderen naar een andere werksituatie.

Voor wat betreft de behandeling van baby's met een congenitale CMV-infectie zijn er adviezen geformuleerd voor kinderen met een symptomatische congenitale infectie met aantasting van het centrale zenuwstelsel. Over de duur en de dosis van een behandeling met ganciclovir lopen gecontroleerde, gerandomiseerde studies.

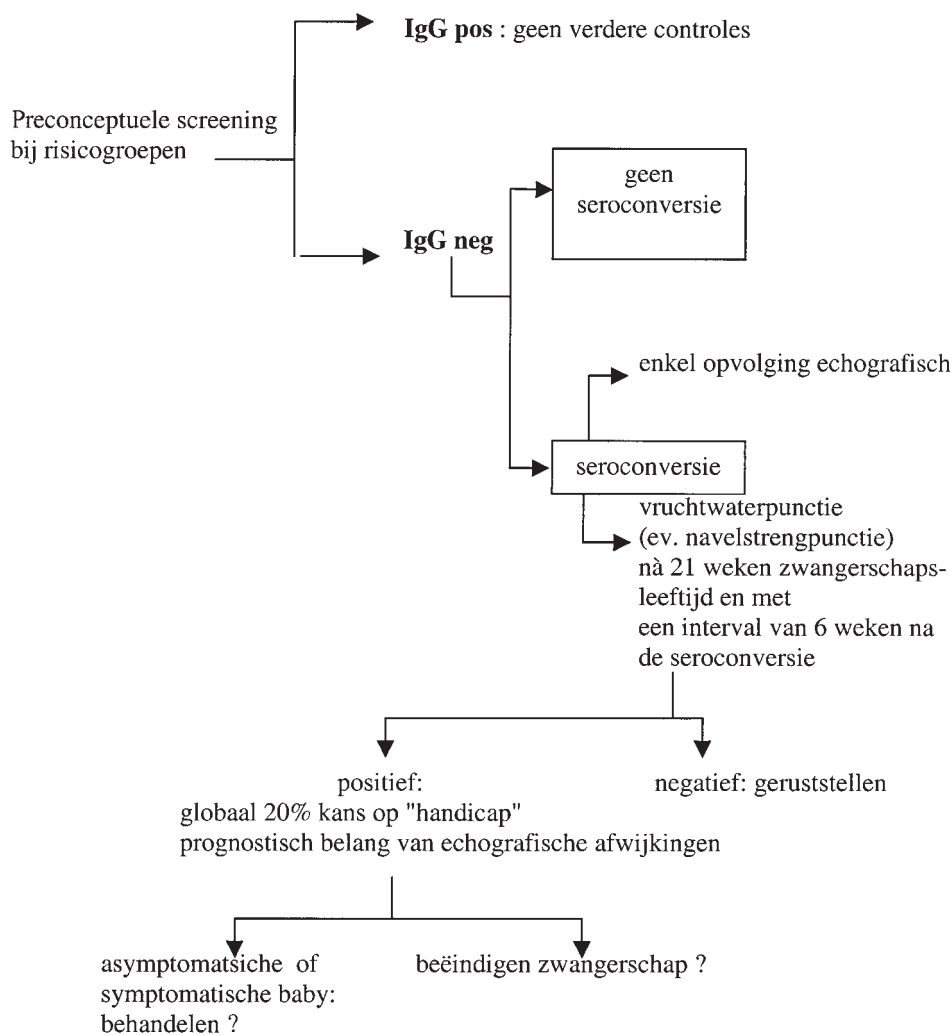


Fig. 1. Voorstel van aanpak cytomegalovirusproblematiek

Over de behandeling van de asymptomatische pasgeborenen met een congenitale CMV-infectie ontbreken vooralsnog algemene richtlijnen.

Abstract

Perinatal cytomegalovirus infection

Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common perinatal infections. A pri-

mary maternal infection is usually asymptomatic and will lead to a congenital infection in about 30% of the cases. If recurrent CMV infection develops during pregnancy, the risk of a congenital infection is very low.

When seroconversion during pregnancy is proven, the isolation and identification of the virus in the amniotic fluid by PCR (Polymerase Chain Reaction) may yield more information about the likelihood of a congenital infection of the fetus. There should be at least a time lapse

of 6 weeks between the maternal infection and the prenatal diagnosis. Fetal blood sampling could procure additional information but is not routinely used.

Screening for CMV infection during pregnancy remains controversial. It seems more effective

to identify high-risk groups and to prevent transmission of CMV by an effective hygiene.

Treatment of congenital CMV infection is only described in symptomatic babies. Further studies, however, are needed to determine the duration and doses of the therapy.

LITERATUUR

1. BROWN HL, ABERNATHY MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 1998; 22: 260-266.
2. BOPANA SB, PASS RF, BRITT WJ, STAGNO S, ALFORD CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-99.
3. DEVOS T, SPITZ B, PEETERMANS W. Het risico op congenitale cytomegalovirusinfectie bij zwangere gezondheidswerkers. *Tijdschr Geneesk* 2001; 57: 936-942.
4. AZAM AZ, VIAL Y, FAWER CL, ZUFFEREY J, HOHLFELD P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 443-448.
5. BODEUS M, GOUBAU P. Cytomegalovirus en zwangerschap. *Tijdschr Geneesk* 2000; 56: 101-104.
6. TRINCADO DE, RAWLINSON WD. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 187-192.
7. LAZZAROTTO T, VARANI S, GUERRA B, NICOLOSI A, LANARI M, LANDINI MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000; 137: 90-95.
8. KIEZEBRINK-LINDENHOVIUS HH, VAN DEN BERG YL, SPRIKKELMAN AB, WEEL JF, VEENHOVEN RH. Cytomegalovirusinfectie: congenitaal of postnataal verworven? Rol voor het hielprikkaartje. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1259-1261.
9. NOYOLA DE, DEMMLER GJ, NELSON CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138: 325-331.
10. Centers for Disease Control. National Center for Infectious Diseases. Cytomegalovirus (CMV) infection. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cmv.ht>
11. SCHIMMEL MS, FISHER D, SCHLESINGER Y. Congenital cytomegalovirus infection (CMV). *J Perinatol* 2001; 21: 209-210.
12. WHITLEY RJ, CLOUD G, GRUBER W, 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: 1080-1086.
13. LAGASSE N, DHOOGHE I, GOVAERT P. Congenital CMV-infection and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 431-436.
14. NIGRO G, SCHOLZ H, BARTMANN U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *J Pediatr* 1994; 124: 318-322.