

NEONATAAL BELEID BIJ MATERNALE SEROCONVERSIE VOOR CYTOMEGALOVIRUS TIJDENS DE ZWANGERSCHAP OF NEONATAAL VERMOEDEN VAN CONGENITALE INFECTIE

Consensus CMV werkgroep VVK juni 2022

1. Diagnosestelling bij de pasgeborene

PCR op urine wordt internationaal aanvaard als betrouwbare diagnostische test. Deze wordt afgenomen minstens 24u na geboorte en voor dag 21 en 1 negatief staal is voldoende voor diagnostiek. Deze test is éénmalig terugbetaald in België.

PCR op speekselstaal is ook een mogelijkheid. Bij borstgevoede kinderen wordt het staal best afgenomen vlak voor of minstens 2u na een voeding om kans op contaminatie via de moedermelk te vermijden. Deze test is eveneens éénmalig terugbetaald in België.

Bij negatief resultaat PCR urine/speeksel en klinisch vermoeden van CMV: herhalen.

Alternatieve methodes zoals PCR op bloed als diagnostisch middel zijn nog verder in onderzoek en lijken veelbelovend maar voorlopig nog geen standard of care.

2. Verdere uitwerking van CMV-positieve patiënten

Bij patiënten met bewezen congenitale CMV-infectie is het aanbevolen onderstaande onderzoeken te plannen binnen de eerste levensmaand.

1. Centrale beeldvorming:

1. Echo hersenen door ervaren persoon moet gebeuren bij elke patiënt met bewezen cCMV.
2. MRI hersenen wordt aangeraden bij bewezen eerste en tweede trimester infecties. Een MRI hersenen moet zeker worden uitgevoerd wanneer enige afwijking op echo hersenen wordt gezien of indien enig klinisch symptoom passend bij CMV wordt vastgesteld. Ook indien een prenatale MRI werd uitgevoerd en als normaal geprotocolleerd, wordt aangeraden postnataal een MRI hersenen uit te voeren.
Bij kinderen met gehoorverlies bij geboorte wordt aangeraden bij de MRI hersenen ook coupes door de brughoek aan te vragen om een beeld te krijgen van het binnenoor. Dit om uit te sluiten dat het gehoorverlies het gevolg is van een anatomische afwijking in het binnenoor of een aanlegstoornis van de gehoorszenuw. Dit heeft niet enkel diagnostische maar ook

therapeutische consequenties voor de verdere behandeling van het gehoorverlies.

2. Oogfundus

3. Bloedname

Bloedbeeld, transaminasen, bilirubine, kwantitatieve CMV-PCR (facultatief).

CMV IgM en IgG geven weinig tot geen extra info en hoeven derhalve niet bepaald te worden. Een positieve IgM bewijst de CMV-infectie. Een negatieve CMV IgM sluit dit echter niet uit.

4. Audiologisch

Audiologische screening wordt preferentieel uitgevoerd met een BERA. In geval van tijdsdruk bij bv. laattijdige aanmelding, kan AABR (automatische BERA) een alternatief zijn.

Eens al deze onderzoeken zijn uitgevoerd, kan men de baby als asymptomatisch of symptomatisch klasseren.

De groep symptomatische patiënten wordt opgesplitst in volgende groepen:

Mild

Kinderen met geïsoleerde (maximaal 2) klinisch niet-significante of transiënte bevindingen: IUGR, petechiae, milde hepatomegalie of splenomegalie, biochemische/hematologische afwijkingen (thrombopenie, anemie, leukopenie, mild gestegen AST/ALT, cholestase).

Matig

Kinderen met meer dan 2 'milde' symptomen of met persisterende (> 2 weken) biochemische, hematologische afwijkingen of milde afwijkingen op echo/MRI hersenen (bv. lenticulostriatale vasculopathie, geïsoleerde temporale/germinale matrix cysten)

Ernstig

Kinderen met aantasting van CNS: abnormaal neurologisch (bv. convulsies) of oftalmologisch onderzoek (bv. chorioretinitis), microcefalie of afwijkingen op centrale beeldvorming passend bij CMV (calcificaties, matig tot ernstige ventriculomegalie, multiple cysten, uitgebreide witte stof afwijkingen, cerebellaire of cerebrale hypoplasie, hippocampale dysplasie, migratiestoornissen, polymicrogyrie).

Kinderen met ernstige 'single organ' aantasting (bv. hepatomegalie met leverfalen), met ernstige multi-orgaan aantasting of met levensbedreigende ziekte.

Kinderen met geïsoleerd sensorineuraal gehoorverlies.

3. Wanneer behandeling bespreekbaar maken?

Therapie kan worden aangeboden aan de ernstig symptomatische groep en kan overwogen worden in de matig symptomatische groep na overleg met experts ter zake. Therapie wordt niet aangeboden aan de mild symptomatische en de asymptomatische kinderen.

Therapie wordt met de ouders besproken indien hun kind daarvoor in aanmerking komt. De mogelijke bijwerkingen op korte en lange termijn moeten hierbij vermeld worden. De ouders beslissen tot starten van therapie of niet.

Bij zeer ernstig bilateraal gehoorsverlies (bilateraal drempels van > 100 dBnHL op BERA) heeft opstarten van therapie weinig zin omdat het weinig waarschijnlijk is dat een functioneel gehoor zal bekomen worden. Aan deze kinderen wordt geen therapie aangeboden tenzij er andere afwijkingen zijn die therapie rechtvaardigen.

4. Behandeling

Sinds 2011 was er de mogelijkheid tot perorale behandeling van deze patiënten en dit gedurende 6 weken.

Een multicentrische studie in 2015 toonde aan dat langdurige therapie van 6 maanden een statistisch significant positief effect heeft op het gehoor op 12 en 24 maanden. Ook ziet men een verbetering van de Bailey scores op 24 maanden bij langdurige therapie.

Sinds 2018 wordt in Vlaanderen ook 6 maanden therapie voorgeschreven.

*Voor de behandeling van kinderen met geïsoleerd gehoorverlies bestaat er internationaal geen consensus rond de therapieduur (6 weken versus 6 maanden). Voorlopig wordt in Vlaanderen aan deze kinderen 6 maanden therapie aangeboden. We wachten de resultaten van de studie rond therapie bij gehoorverlies bij kinderen uit het Vlaams CMV register af en zullen de therapieduur aanpassen indien dit nodig blijkt.

Ouders moeten worden geïnformeerd over de mogelijke bijwerkingen bij behandeling met valganciclovir. Op korte termijn gaat dit om neutropenie en hepatotoxiciteit. Wat betreft de lange termijn gevolgen zijn enkel gegevens beschikbaar uit dierexperimentele studies, nl. theoretisch risico op gonadotoxiciteit en carcinogeniciteit. Ook al werden deze tot dusver niet beschreven bij mensen, toch wordt aangeraden dit te vermelden in de counseling rond therapie.

Schema:

1. Preferentieel starten binnen de eerste 28 levensdagen.
2. Valganciclovir siroop 16 mg/kg/12u PO gedurende 6 maanden. Siroop wordt in referentiecentra vervaardigd, maandelijks moet door de ouders een nieuw flesje worden afgehaald. Ouders krijgen richtlijnen mee hieromtrent.
3. Aanpassen van de dosis kan per 2 weken gebeuren op basis van gewicht.

Monitoring kan bij de behandelende kinderarts met:

1. Bloedbeeld, bilirubine, transaminasen, creatinine, ureum en elektrolyten.
 - éénmaal per week gedurende de eerste 4 weken van de behandeling.
 - tweewekelijks tijdens de 2^e maand van de behandeling.
 - vanaf 2 maanden is een maandelijkse bloedafname voldoende.
2. Neutrofielen < 500/mm³: stop behandeling tot neutrofielen > 750/mm³. Bij recidief neutropenie: na stop herstarten aan halve dosis. Indien geen recuperatie van neutropenie ondanks verlagen dosis, therapie stopzetten.
3. Transaminasen verhogen tot > 3x uitgangswaarde: dosis halveren tot transaminasen weer dalen.

5. Poliklinische afspraken voor alle CMV-patiënten

Aan alle patiënten wordt volgend opvolgschema aangeboden.

Audiologische follow up

Bij symptomatische patiënten: afspraak op 3 en 6 maanden, daarna halfjaarlijks tot 3 jaar, daarna jaarlijks tot 4 jaar

Bij asymptomatische patiënten: afspraak op 3 en 12 maanden, daarna jaarlijks tot 4 jaar. (Tenzij frequenter op indicatie bv. bij gehoorverlies)

Vestibulaire screening op 6 maanden, follow-up op indicatie bv. bij gehoorsverlies.

Oftalmologische follow up:

Zeker op de leeftijd van 1 jaar. Indien mogelijk jaarlijks tot 4 jaar.

Neurologische follow up:

Afspraak op COS op leeftijd van 4 maanden indien afwijkingen op centrale beeldvorming.

Afspraak op COS op 12 maanden indien normale beeldvorming.

Opvolgafspraken na deze leeftijd worden bepaald door het COS zelf.

Een gedragsevaluatie rond de leeftijd van 4-5 jaar is aangewezen.

Belangrijk:

Kinderen met bewezen congenitale CMV-infectie kunnen geïnccludeerd worden in het Vlaams CMV-register na toestemming van de ouders. Dit register verzamelt de neonatale - en opvolggegevens van de kinderen met congenitale CMV. Sinds 2013 is het mogelijk om de kinderen zelf online in te brengen in het register. Meer info en alle formulieren kan u terugvinden op www.cmvreg.be of via info@cmvreg.be.

Referenties

1. **Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection.** Infect Disord Drug Targets. 2011 Oct; 11(5): 466–474.
2. **Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease.** N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
3. **Current controversies in diagnosis, management, and prevention of congenital cytomegalovirus: updates for the pediatric practitioner.** Pediatr Ann. 2015 May;44(5):e115-25. doi: 10.3928/00904481-20150512-11
4. **Congenital Cytomegalovirus. A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management.** Ped.inf.dis.J 2017 Dec;36(12):1205-13.
5. **Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment.** Brain Dev. 2016 Feb;38(2):209-16. doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.003. Epub 2015 Aug 14
6. **Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection.** Curr Opin Pediatr. 2016 Feb;28(1):81-5. doi: 10.1097/MOP.0000000000000305. Review.
7. **Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy.** Lancet Infect Dis. 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17) 30143-3.