



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Congenital cytomegalovirus infection : disease burden and screening tools : towards newborn screening**

Vries, J.J.C. de

### **Citation**

Vries, J. J. C. de. (2012, March 29). *Congenital cytomegalovirus infection : disease burden and screening tools : towards newborn screening*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18641>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18641>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/18641> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Vries, Jutte Jacoba Catharina de

**Title:** Congenital cytomegalovirus infection : disease burden and screening tools : towards newborn screening

**Date:** 2012-03-29

**Samenvatting voor de niet  
medisch onderlegde lezer**

**AANGEBOREN CYTOMEGALOVIRUS  
INFECTIE:  
ZIEKTELAST en  
SCREENINGSTESTEN**

*-Op weg naar screening van pasgeborenen-*

## Algemene introductie

### Cytomegalovirus

Virussen bestaan slechts uit een hoeveelheid erfelijk materiaal ingesloten in een omhulsel van eiwit met eventueel vet en hebben daarom een gastheer cel nodig om zich te vermenigvuldigen, in tegenstelling tot bacteriën. Het cytomegalovirus (CMV) behoort tot de Herpesvirus familie, zoals ook het Epstein-Barr virus (de verwekker van de ziekte van Pfeiffer), het herpes simplex virus (de verwekker van de koortslip), en het varicella-zoster virus (de verwekker van waterpokken en gordelroos). CMV komt wereldwijd veel voor en wordt van persoon tot persoon overgedragen via direct contact met lichaamsvloeistoffen waarin het virus wordt uitgescheiden. Met name urine en speeksel van jonge kinderen kunnen grote hoeveelheden CMV bevatten en spelen daarom een grote rol bij overdracht van het virus. CMV wordt niet door hoesten overgedragen. Infectie met CMV bij gezonde volwassenen en kinderen verloopt meestal zonder klachten. In sommige gevallen ontstaat er echter een ziektebeeld vergelijkbaar met Pfeiffer, bestaand uit keelpijn, koorts, en vergrote klieren in de hals. Na infectie blijft CMV (net als alle virussen van de Herpesvirus familie) levenslang in het lichaam aanwezig, maar meestal zonder dat het klachten veroorzaakt. Bij personen met een slechte afweer (patiënten met HIV, kanker, of na een transplantatie) kan CMV zich opnieuw gaan vermenigvuldigen en schade veroorzaken aan het darmstelsel, de lever, de longen, en/of de ogen.

In Nederland is ongeveer de helft van de volwassenen ooit geïnfecteerd geraakt met CMV en heeft als gevolg daarvan afweer tegen het virus. Onder bepaalde bevolkingsgroepen buiten en binnen Nederland heerst er meer CMV, met name als gevolg van frequenter contact met jonge kinderen (bijvoorbeeld in (sub)culturen met grote gezinnen, crèches, en minder hygiënische omstandigheden).

### Aangeboren (congenitale) infectie met CMV

Overdracht van CMV van moeder naar ongeboren kind vindt plaats via de placenta. In tegenstelling tot bijvoorbeeld rodehond kan CMV ook worden overgedragen op het ongeboren kind als de zwangere al vóór de zwangerschap geïnfecteerd is geweest met CMV en afweer heeft tegen het virus. Ongeveer 1 op de 10 pasgeborenen met een in de baarmoeder verworven (ofwel congenitale) infectie met CMV heeft bij geboorte geelzucht, bloedafwijkingen, vergrote lever, en/of schade aan het zenuwstelsel (onderontwikkelde hersenen, slechthorendheid en/of oogontsteking). Ongeveer de helft van de pasgeborenen met afwijkingen bij geboorte zal levenslang beperkingen

ondervinden. Van de congenitaal geïnfecteerde pasgeborenen zonder afwijkingen bij geboorte, zal ongeveer 1 op de 10 in de eerste levensjaren alsnog afwijkingen krijgen (geduid als 'late-onset'). Het meest voorkomend is slechthorendheid, daarnaast kan het mentale achterstand, vertraagde ontwikkeling, slecht zien, en/of epileptische aanvallen betreffen. Pasgeborenen met een moeder die reeds voor de zwangerschap afweer tegen CMV had, zijn meestal minder ernstig ziek. Een congenitale CMV infectie kan worden aangetoond met behulp van urine, speeksel en/of de hielprikkaart van de pasgeborene. In Nederland wordt bij alle pasgeborenen een paar druppels bloed uit de hiel afgenomen en opgevangen op een kaart (de hielprikkaart) voor routine screening op 18 erfelijke (stofwisselings)ziekten. De hielprikkaart wordt niet routinematig getest op CMV. Een pasgeborene met afwijkingen veroorzaakt door congenitale CMV kan worden behandeld met een antiviraal medicijn. Recent onderzoek laat zien dat deze behandeling tevens op de lange termijn slechthorendheid kan voorkomen. Het is nog niet onderzocht of antivirale behandeling ook slechthorendheid kan voorkomen bij congenitaal geïnfecteerde pasgeborenen zonder afwijkingen bij geboorte.

## Dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift was om zowel de noodzaak als de haalbaarheid van screening van pasgeborenen op congenitale CMV in Nederland te onderzoeken. Hiervoor werd respectievelijk de ziektelast van congenitale CMV in Nederland in kaart gebracht en een groot aantal beschikbare testen voor detectie van CMV bij pasgeborenen onderzocht.

### Ziektelast

In dit proefschrift werd de ziektelast van congenitale CMV in Nederland bestudeerd op verschillende manieren. Het vóórkomen van congenitale CMV infecties in Nederland werd onderzocht met behulp van een grote steekproef van hielprikkaarten, welke getest werden op aanwezigheid van CMV. In totaal **5 op de 1000 pasgeborenen** in Nederland bleek congenitaal geïnfecteerd te zijn met CMV. Dit betekent dat er in Nederland jaarlijks ongeveer **1000** kinderen geboren worden met congenitale CMV infectie, waarvan ongeveer **180** kinderen lange termijn gevolgen zullen ondervinden, met name slechthorendheid. Een aanvullende analyse van risicofactoren toonde aan dat congenitale CMV infecties vaker voorkomen in regio's met meer jonge kinderen en in regio's met meer immigranten.

De ziektelast van congenitale CMV in Nederland werd tevens bestudeerd door de proportie congenitale CMV infecties onder slechthorende kinderen te bepalen (met behulp van hielprikkarten). In totaal 8% van de slechthorende kleuters, en maar liefst **1 op de 5 dove kleuters** in Nederland bleek congenitaal geïnfecteerd te zijn met CMV. De slechthorendheid op kleuterleeftijd was bij een belangrijk deel (25%) van de kinderen met CMV niet geconstateerd bij de routine gehoorscreening van pasgeborenen.

Tevens werd een schatting gemaakt van het aandeel congenitale CMV infecties onder zwangere vrouwen met reeds voor de zwangerschap afweer tegen CMV, met behulp van een theoretisch model. Paradoxaal genoeg bleek het aandeel congenitaal geïnfecteerde pasgeborenen onder moeders met afweer tegen CMV groter dan het aandeel onder moeders zonder afweer tegen CMV. Waarschijnlijk hebben moeders die al ooit een infectie met CMV hebben opgelopen een groter risico om opnieuw geïnfecteerd te worden door CMV (re-infectie), waarbij leefomstandigheden een rol spelen.

Geconcludeerd kan worden dat de ziektelast van congenitale CMV infecties in Nederland aanzienlijk is. Congenitale CMV is de belangrijkste oorzaak van niet-genetisch bepaald, aangeboren gehoorverlies. Congenitale CMV infecties komen frequenter voor dan het syndroom van Down, open ruggetje, en diverse erfelijke (stofwisselings)ziekten waarop hedendaags gescreend wordt bij zwangeren dan wel pasgeborenen. De restverschijnselen van congenitale CMV infectie zoals slechthorendheid en mentale retardatie zijn ingrijpend en hebben levenslang negatieve gevolgen voor taalontwikkeling, spraakontwikkeling, communicatie en leervermogen, en beïnvloeden de sociale en economische status van de getroffen kinderen en hun families. Kortom, congenitale CMV infecties zijn een belangrijk maatschappelijk gezondheidsprobleem.

### **Screeningstest**

Diverse potentiële screeningstesten voor het aantonen van congenitale CMV bij pasgeborenen met behulp van de hielprikkart werden bestudeerd in dit proefschrift. De capaciteit van deze testen varieerde aanzienlijk afhankelijk van de testmethode. Optimalisatie van de techniek resulteerde in verbeterde capaciteit waarbij ongeveer 80% van alle pasgeborenen met congenitale CMV zouden kunnen worden opgespoord. Andere onderzoekers laten zien dat met behulp van urine en speeksel mogelijk nog meer gevallen opgespoord zouden kunnen worden. Echter, testen gebaseerd op de hielprikkart hebben als voordeel dat gebruik gemaakt zou kunnen worden van de huidige logistiek van de pasgeborenen screening op erfelijke (stofwisselings)ziekten.

Samengevat lijkt screening van pasgeborenen op congenitale CMV technisch steeds meer haalbaar nu potentiële screeningstesten worden geoptimaliseerd.

**Discussie: screening van pasgeborenen**

De optie van screening van pasgeborenen op congenitale CMV wordt in toenemende mate serieus overwogen in de medische wereld. De toegevoegde waarde zou liggen in de identificatie van geïnfecteerde pasgeborenen die niet anderszins (klinische presentatie, gehoorscreening) opgespoord zouden worden, maar wel risico lopen op gehoorschade en andere restverschijnselen in de eerste levensjaren. In de medische wereld wordt het belang ingezien van zowel het beschermend effect van vroege antivirale behandeling op het gehoor van geïnfecteerde pasgeborenen met afwijkingen, als het voordeel van vroege identificatie (en correctie) van gehoorverlies d.m.v. frequente controle van het gehoor van geïnfecteerde kinderen. Congenitale CMV lijkt momenteel te voldoen aan de meeste criteria die zijn opgesteld voor screening. Terwijl de ervaring met antivirale behandeling van geïnfecteerde pasgeborenen bemoedigend is, is het nut van deze behandeling bij geïnfecteerde pasgeborenen zonder verschijnselen nog niet bestudeerd.

Daarom is een grootschalige studie naar de veiligheid en effectiviteit van screening en behandeling van pasgeborenen de eerstvolgende te nemen stap in de langdurige strijd tegen de schade veroorzaakt door congenitale CMV infecties.