



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Consequences of congenital cytomegalovirus infection in early childhood

Korndewal, Marjolein

### Citation

Korndewal, M. (2017, January 24). *Consequences of congenital cytomegalovirus infection in early childhood*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45778>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/45778>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45778> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Korndewal, Marjolein

**Title:** Consequences of congenital cytomegalovirus infection in early childhood

**Issue Date:** 2017-01-24

# Samenvatting

## **Gevolgen van aangeboren cytomegalovirus infectie in de eerste levensjaren**

**Cytomegalovirus (CMV)** behoort tot de herpes virus familie, net zoals de virussen die waterpokken en gordelroos (varicella zoster virus), de ziekte van Pfeiffer (Epstein-Barr virus) en een koortslip (herpes simplex virus) veroorzaken. Herpes virussen blijven na de eerste besmetting levenslang in het lichaam aanwezig. Ze kunnen later opnieuw actief worden, bijvoorbeeld als het afweersysteem wordt onderdrukt.

Infectie met CMV geeft meestal geen klachten, hoewel sommige mensen last kunnen krijgen van klachten die lijken op de ziekte van Pfeiffer zoals koorts, vermoeidheid en opgezette klieren. Bij mensen met een onderdrukt afweersysteem, zoals na chemotherapie en na orgaantransplantatie, kan CMV wel tot ernstige ziekte leiden.

CMV kan van mens op mens worden overgedragen door intiem contact. Het virus komt voor in alle lichaamsvloeistoffen, zoals speeksel, urine en moedermelk. Het kan ook tijdens de zwangerschap worden overgedragen van moeder op kind via de placenta (moederkoek). Als een moeder voor het eerst een infectie met CMV doormaakt tijdens de zwangerschap is de kans dat het virus wordt overgedragen ongeveer 1 op 3. Voor zwangere vrouwen die al eerder besmet zijn geraakt met CMV geldt het volgende: Als het virus opnieuw actief wordt (reactivatie) of als de moeder opnieuw een infectie met het virus oploopt (herinfectie) tijdens de zwangerschap dan is de kans dat het virus wordt overgedragen ongeveer 1 op 60. Als het ongeboren kind tijdens de zwangerschap met CMV wordt besmet dan spreken we over een aangeboren CMV infectie (congenitale CMV infectie).

**Aangeboren CMV infectie (cCMV)** is de meest voorkomende aangeboren infectie wereldwijd. In Europa en Amerika komt cCMV voor bij 6 op de 1000 pasgeborenen. In Afrika ligt dit aantal nog hoger.

Kinderen met cCMV kunnen bij de geboorte klachten hebben zoals vroeggeboorte, een te klein hoofd, een te laag geboortegewicht, maar ook een vergrote lever en milt, huidbloedingen, oogafwijkingen en hersenafwijkingen. Ongeveer 1 op de 8 kinderen met cCMV hebben bij de geboorte dit soort problemen. Op lange termijn kunnen deze kinderen ook last krijgen van een ontwikkelingsachterstand, zowel op het gebied van denken (cognitief) als bewegen (motoriek).

Ze kunnen ook epilepsie of spastische verlamming (cerebrale parese) ontwikkelen of doof worden. Bijna de helft van de kinderen die bij de geboorte al klachten heeft, krijgt tijdens de kinderleeftijd met dit soort problemen te maken. Maar ook kinderen die bij de geboorte volledig gezond zijn kunnen tijdens de kinderleeftijd een achterstand oplopen in hun ontwikkeling of slechthorend worden. Dit gebeurt bij ongeveer 1 op de 8 kinderen zonder klachten bij geboorte.

Ondanks dat cCMV redelijk vaak voorkomt en ernstige gevolgen kan hebben is cCMV erg onbekend in Nederland. Dit is onwenselijk, omdat een deel van de aangeboren CMV infecties te voorkómen is. Er zijn een aantal **preventieve maatregelen** die het ontstaan van cCMV kunnen tegengaan. Als tijdens de zwangerschap een (her)infectie met CMV van de moeder kan worden voorkomen dan zal het ongeboren kind het ook niet krijgen.

Met behulp van een aantal hygiënische maatregelen kan het aantal infecties bij toekomstige moeders worden verminderd. Bijvoorbeeld door contact met speeksel en urine van jonge kinderen te vermijden. **Kus een klein kind niet op de mond, stop niets in je mond wat net ook in de mond van een kind is geweest (zoals eten en drinken of een speen) en was je handen na het verschonen van een luier.** Ook een vaccin zou infecties kunnen voorkomen, maar helaas is er op dit moment nog geen vaccin tegen CMV.

Er zijn onderzoeken gedaan naar het voorkómen van cCMV of de gevolgen van cCMV als moeder al is besmet, bijvoorbeeld door behandeling met medicijnen of antistoffen tijdens de zwangerschap. Op dit moment is er nog geen effectief middel hiervoor ontdekt.

Er is wel een medicijn dat verslechtering van gehoorverlies tegengaat bij baby's die cCMV hebben. Dit medicijn is alleen onderzocht bij kinderen met ernstige klachten bij de geboorte. Het is nog niet duidelijk of het ook werkt bij kinderen zonder klachten bij de geboorte.

### **Dit proefschrift**

Tot nu toe zijn de gevolgen van cCMV tijdens de kinderleeftijd nog niet volledig duidelijk. Daarom hebben wij het CROCUS-onderzoek opgezet. Dit onderzoek heeft als doel de gevolgen van aangeboren CMV infectie tot de leeftijd van 6 jaar in Nederland in kaart te brengen. Hierbij wordt niet alleen gekeken naar de medische gevolgen, maar ook naar de gevolgen voor kinderen en ouders in het dagelijks leven en naar de kosten van cCMV. In dit onderzoek gebruiken wij een andere aanpak dan veel andere onderzoeken tot nu toe hebben gedaan. Een belangrijk verschil is dat wij een groep kinderen zonder cCMV meenemen in het onderzoek, zodat wij deze twee groepen kunnen vergelijken.

In **hoofdstuk 2** is het **voórkomen van cytomegalovirus infectie in Nederland bestudeerd**. In 2006 en 2007 is het PIENTER-onderzoek uitgevoerd in Nederland. Daarvoor zijn er bij een steekproef van Nederlanders (van 0 tot 80 jaar) bloed en vragenlijsten afgenomen om te kijken naar verschillende infectieziekten. Dit bloed is onder andere getest op antistoffen tegen CMV. Hieruit bleek dat bijna de helft van de Nederlanders (45.6%) een infectie met CMV heeft doorgemaakt. Het aantal mensen dat een infectie heeft doorgemaakt ligt hoger bij Westerse (57.3%) en niet-Westerse (76.7%) migranten, vooral bij eerste generatie migranten. Ook neemt het aantal geïnfecteerde personen duidelijk toe met de leeftijd. Bij vrouwen, bij mensen met een lager opleidingsniveau en bij personen die contact hebben met jonge kinderen buiten hun gezin worden ook meer doorgemaakte infecties gezien. Er is in dit onderzoek ook gekeken naar de hoeveelheid antistoffen tegen CMV in het bloed. Een grote hoeveelheid antistoffen in het bloed zou het gevolg kunnen zijn van veel reactivaties (opnieuw actief worden van het virus) of van veel herinfecties (opnieuw geïnfecteerd raken met een ander subtype van het virus). Hierbij werd gezien dat ouderen, vrouwen, personen met jonge kinderen in het gezin, en niet-Westerse migranten meer antistoffen in hun bloed hadden.

In **hoofdstuk 3** is de **opzet van het CROCUS-onderzoek** beschreven. CROCUS staat voor Consequenties en RisicOfactoren van aangeboren CytomegalovirUS infectie. De meeste onderzoeken naar de gevolgen van cCMV hebben een vrij korte periode waarin de kinderen gevolgd en onderzocht worden. Vaak zijn er kleine groepen van kinderen met cCMV en zijn er weinig of geen kinderen zonder cCMV in het onderzoek meegenomen. Verder wordt bij de meeste onderzoeken eerst de diagnose gesteld, vaak al kort na de geboorte, en wordt daarna gekeken naar de gevolgen van cCMV. Doordat onderzoekers dan al weten dat een kind cCMV heeft, kunnen de gevolgen soms vertekend worden door persoonlijke meningen en ideeën. Bij het CROCUS-onderzoek is de diagnose cCMV pas gesteld op de leeftijd van vijf jaar. De medische gegevens van de eerste vijf levensjaren zijn daardoor niet beïnvloed doordat de ouders of de artsen en hulpverleners wisten van de diagnose. Verder vond dit onderzoek plaats in heel Nederland waardoor er een grote groep

kinderen met cCMV kon meedoen. Bovendien deed een twee keer zo grote groep van kinderen zonder cCMV mee aan dit onderzoek.

Hierdoor konden we klachten in de groep kinderen met cCMV vergelijken met klachten die in de algemene bevolking altijd al voorkomen en dus los staan van cCMV. Met dit onderzoek konden we in een korte tijd informatie krijgen over een relatief lange periode en ook over een groot aantal verschillende problemen. De vragenlijsten die ouders hebben ingevuld, maakten het mogelijk te achterhalen wat de kwaliteit van leven van kinderen en ouders en de gevolgen voor het dagelijks leven van deze gezinnen waren.

Voor dit onderzoek zijn ruim 73.000 ouders gevraagd om mee te doen en er zijn uiteindelijk 31.000 hielprikkaartjes van kinderen, geboren in 2008, onderzocht op cCMV. Bij 156 kinderen werd cCMV vastgesteld. Opmerkelijk is dat van slechts vier kinderen al bekend was dat ze cCMV hadden. Dit betekent dat 97.4% van de kinderen met cCMV niet eerder herkend zijn. Uiteindelijk deden de ouders van 133 kinderen met cCMV en 274 kinderen zonder cCMV mee aan het onderzoek. Zij gaven toestemming voor het opvragen van medische informatie en schoolgegevens en zij vulden meerdere vragenlijsten in.

In **hoofdstuk 4** zijn de **medische gevolgen** van aangeboren CMV infectie beschreven. Van de 133 kinderen met cCMV hadden 26 kinderen (19.6%) last van klachten bij de geboorte, zoals vroeggeboorte, laag geboortegewicht, een kleine hoofdomtrek. In de groep kinderen zonder cCMV hadden 34 van de 274 kinderen (12.4%) last van vergelijkbare klachten bij geboorte. Ook de kans op lange termijn gevolgen is hoger bij kinderen met cCMV. In deze groep hadden 33 van de 133 kinderen (24.8%) één of meer matige tot ernstige medische problemen in de eerste zes levensjaren. Bij kinderen zonder cCMV waren dit 33 van de 274 kinderen (12.5%). Het gaat hierbij om neurologische problemen en klachten op het gebied van gehoor, het zicht, en de cognitieve (denken), motorische (bewegen) en spraak-taal ontwikkeling.

Kinderen met cCMV die bij geboorte klachten hadden, kregen veel vaker lange termijn gevolgen (53.8%) dan kinderen die bij de geboorte geen klachten hadden (17.8%). Verder hebben kinderen met cCMV veel vaker problemen op meerdere gebieden (10.5%), bijvoorbeeld gehoorverlies en een ontwikkelingsachterstand, dan kinderen zonder cCMV (1.8%).

Vooral problemen op gebied van gehoor en ontwikkeling (denkvermogen, beweging en spraak-taal) kwamen vaker voor bij kinderen met cCMV. Tot nu toe is er bij de behandeling van kinderen met cCMV vooral veel aandacht voor gehoorverlies. Dit onderzoek toont aan dat bewegingsontwikkeling en spraak-taalontwikkeling van deze kinderen meer aandacht en begeleiding verdienen.

De gevolgen van aangeboren CMV infectie op het **dagelijks leven van kinderen en hun ouders** worden beschreven in **hoofdstuk 5**. Via een vragenlijst voor ouders werd de ontwikkeling van kinderen onderzocht. Kinderen met cCMV hadden vaker een achterstand in de algemene ontwikkeling (13.8%) en op gebied van spraak-taal ontwikkeling (10.6%) dan kinderen zonder cCMV (algemene ontwikkeling 5.8% en spraak-taal 3.7%). Op basis van de schoolgegevens zagen wij dat kinderen met cCMV die bij geboorte klachten hadden vaker naar speciaal onderwijs gaan en dat zij vaker een lage score behalen bij Cito-toetsen. Daarnaast gaan kinderen met cCMV vaker naar een fysiotherapeut en logopedist dan kinderen zonder cCMV.

Kinderen met cCMV en medische problemen hadden een lagere kwaliteit van leven dan kinderen zonder cCMV met vergelijkbare medische problemen.

Ook bij de ouders werden er gevolgen gezien door de aandoening van hun kind. Ouders van kinderen met cCMV en lange termijn gevolgen gaven aan door de problemen van hun kind meer lichamelijke en concentratie problemen te hebben. Ook de kwaliteit van leven van deze ouders was iets lager dan bij ouders van kinderen zonder cCMV.

In **hoofdstuk 6** is gekeken naar de **kosten van aangeboren CMV infectie**. Op basis van het aantal bezoeken aan het ziekenhuis, de huisarts en andere zorgverleners kon worden ingeschat hoeveel de kosten voor de zorg ongeveer waren. De gemiddelde zorgkosten voor kinderen met cCMV in de eerste zes levensjaren zijn € 6,113. Dit is bijna twee keer zo veel als de gemiddelde zorgkosten voor kinderen zonder cCMV (€ 3,546). Als je dit verschil doortrekt naar de hele groep kinderen die in 2008 geboren is dan bedragen de extra kosten als gevolg van cCMV in Nederland zo'n 2,4 miljoen euro per jaar. Vooral de kosten voor fysiotherapie, logopedie en bezoeken aan een revalidatiecentrum zijn hoger bij de kinderen met cCMV. Het verschil in kosten tussen beide groepen is relatief groot maar niet wezenlijk verschillend. Niet alle kosten zijn echter in dit onderzoek meegenomen. Als andere kosten zouden worden meegerekend, zoals de kosten van psychosociale zorg, toekomstige kosten en ook kosten door minder kunnen werken van ouders, dan zal het verschil tussen beiden groepen waarschijnlijk veel groter worden en wel substantieel zijn.

### **Discussie en conclusie**

De opzet van het CROCUS-onderzoek was anders dan veel eerdere onderzoeken, om een aantal **problemen in het onderzoek** te vermijden. Zo was er in andere onderzoeken vaak sprake van een klein aantal kinderen met cCMV en geen of weinig kinderen zonder cCMV. Verder richtte deze onderzoeken zich vaak op maar één of twee specifieke medische gevolgen. Veel van deze problemen werden voorkomen in het CROCUS onderzoek, maar in dit onderzoek waren er weer andere problemen die mogelijk nadelig kunnen zijn. Als de groep mensen die meedoet aan het onderzoek heel anders is dan de groep mensen die niet meedoet aan het onderzoek dan kan dit de uitkomst van het onderzoek verstoren. Dit is mogelijk ook het geval bij het CROCUS-onderzoek, maar het effect hiervan op de uitkomst is lastig in te schatten. Het is wel waarschijnlijk dat in dit onderzoek het aantal kinderen met cCMV iets is onderschat. Dit heeft te maken met de test die is gebruikt voor het opsporen van cCMV. Er kunnen enkele kinderen met cCMV gemist zijn door deze test. Verder is een deel van de gegevens van dit onderzoek niet compleet, dit komt omdat we gebruik maken van gegevens die in het verleden zijn vastgelegd. Soms zijn deze gegevens niet volledig en daarom kan dit de uitkomst van het onderzoek verstoren.

Als we de **resultaten van het CROCUS-onderzoek vertalen** naar alle kinderen in Nederland, dan zijn er, in 2008, 915 kinderen met cCMV geboren. Hiervan hebben 179 (19.6%) klachten bij de geboorte en 736 (80.4%) geen klachten bij de geboorte. In totaal hebben 227 van de 915 kinderen met cCMV op lange termijn medische gevolgen, waarvan het merendeel (131 kinderen) bij de geboorte geen klachten had. Daarnaast ondervinden deze kinderen gevolgen in hun dagelijks leven. Bovendien beïnvloedt het hebben van een kind met cCMV het leven van ouders. Dus de gevolgen van cCMV voor de kinderen, hun families en de maatschappij zijn aanzienlijk.

Ons onderzoek maakt duidelijk dat meer aandacht moet uitgaan naar het toepassen van preventieve maatregelen om de ziektelast ten gevolge van cCMV zo veel mogelijk te beperken. Deze maatregelen bestaan vooral uit voorlichting en hygiënische adviezen aan zwangere vrouwen. Ook de behandeling van kinderen met cCMV en neurologische klachten bij de geboorte met antivirale medicijnen is een manier om de ziektelast te verminderen. Dit laatste gebeurt al in Nederland, het eerste (voorlichting en advies) wordt helaas nog te weinig gedaan.

Het **advies** op basis van dit proefschrift is dan ook om zwangere vrouwen beter voor te lichten. Daarnaast zouden kinderen met cCMV vaker gecontroleerd en begeleid moeten worden op hun bewegingsontwikkeling en hun spraak-taal ontwikkeling. Verder is aandacht van de behandelaren voor de gevolgen van cCMV in het dagelijks leven belangrijk.

**Toekomstig onderzoek** naar cCMV zou gericht moeten zijn op voorspellende factoren, zodat al bij een baby kan worden bekeken wat de gevolgen op lange termijn zullen zijn. Maar ook onderzoek naar preventieve maatregelen en de bijdrage van bijvoorbeeld vaccinaties bij herinfecties en reactivaties van personen die al eerder een infectie met CMV hebben doorgemaakt kan in de toekomst veel voordeel opleveren. Ten slotte is het heel belangrijk dat de kinderen van het CROCUS-onderzoek ook in de toekomst nog gevolgd en onderzocht worden, zodat we straks ook weten wat de effecten zijn van cCMV op de leeftijd van 10 of 15 jaar.