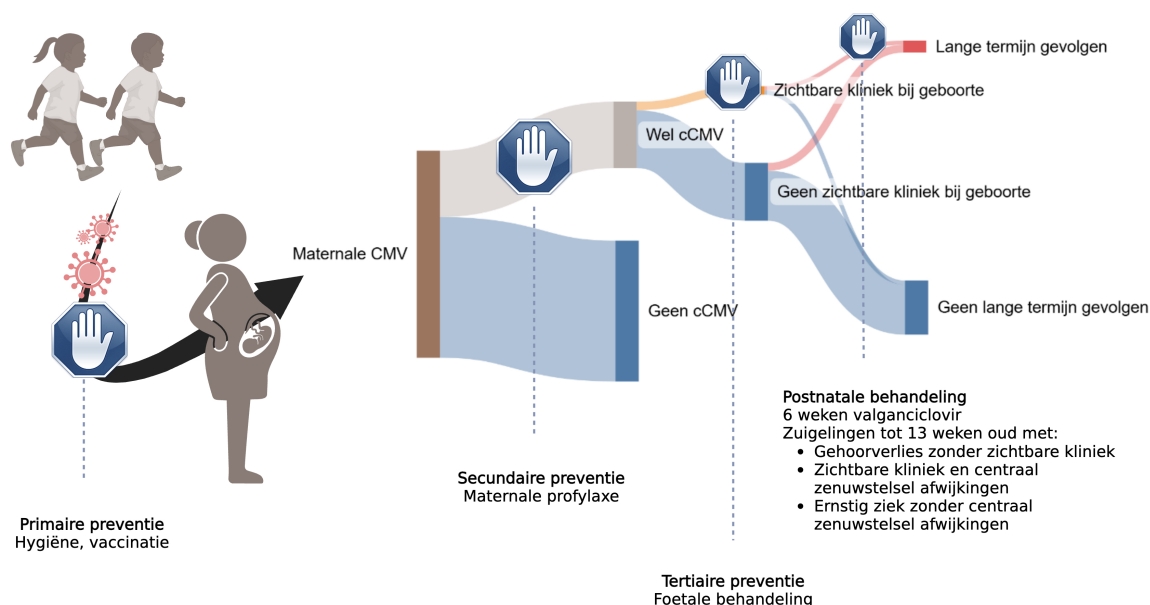


Congenitale cytomegalovirusinfectie

Een overzicht van de behandelmogelijkheden

Kiki Chung, Ann Vossen

Grafische samenvatting



Deze grafische samenvatting illustreert de horizontale en verticale transmissieroutes, de proporties aan (lange termijn) symptomatologie en de potentiële aangrijpingspunten voor verschillende mogelijke maatregelen deze te mitigeren. Secundaire en tertiaire profylaxe zijn experimenteel en nog onvoldoende evidencebased, en worden daarom niet zonder meer aanbevolen.

Definitie van maternale CMV: IgM- en IgG-positief, met een lage IgG-aviditeit en/of PCR-positief voor CMV-DNA (vruchtwaterpunctie). cCMV = congenitale cytomegalovirusinfectie.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden University Center for Infectious Diseases (LUCID), drs. P.K. Chung, arts-microbioloog, dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog, subafdelingshoofd LUCID Medische Microbiologie en Infectiepreventie. Correspondentieadres: P.K. Chung (p.k.chung@lumc.nl)

Samenvatting

Congenitale cytomegalovirusinfectie (cCMV) is wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie en, na genetische oorzaken, de tweede belangrijkste oorzaak van aangeboren gehoorverlies bij kinderen. De meeste pasgeborenen met cCMV worden zonder klinisch zichtbare symptomen geboren, maar van deze kinderen heeft of ontwikkelt een deel gehoorverlies. Recente prospectieve trials naar zowel postnatale als prenatale behandeling van congenitale cytomegalovirusinfecties zullen leiden tot herevaluatie van richtlijnen en screeningsmogelijkheden.

Summary

Congenital cytomegalovirus infection (cCMV) is the most common congenital infection worldwide and is the leading cause of hearing loss in children after genetic causes. In most cases, congenitally infected newborns are born without clinically apparent disease, but some of these children have hearing loss at birth or will develop late onset hearing loss. Recent prospective trials on both postnatal and prenatal treatment of cCMV suggest that a review of guidelines and potential screening methods may be warranted in the near future.

Introductie

Congenitale cytomegalovirusinfectie (cCMV) is wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie en, na genetische oorzaken, de tweede belangrijkste oorzaak van aangeboren gehoorverlies bij kinderen. Naast een beschrijving van het virus zelf, beoogt dit artikel de arts-microbioloog een overzicht te geven van de meest recente ontwikkelingen op het gebied van behandeling van cCMV.

Het virus

Cytomegalovirus

Het cytomegalovirus is een dubbelstrengs DNA-virus behorend tot de familie van *Herpesviridae*. Zoals andere herpesvirussen blijft het virus latent aanwezig na de primaire infectie. Het genetische materiaal van het grote cytomegalovirus is ongeveer 240 kbp lang met 200 open reading frames (ORF) [1]. Ter vergelijking, picornavirussen hebben slechts één enkel ORF. Het cytomegalovirus kan parenchymale en bindweefsel-cellen van bijna elk orgaan infecteren. In

contrast met dit brede tropisme, is een kenmerkend aspect van het cytomegalovirus de species-specificiteit, wat de beschikbaarheid en toepasbaarheid van diersystemen beperkt. Horizontale overdracht van humaan cytomegalovirus (HCMV) vindt plaats door (in)direct contact van slijmvliezen met lichaamsvloeistoffen, zoals urine, speeksel en moedermelk of hiermee besmette fomieten. Regelmatige reactivatie met asymptomatische shedding draagt bij aan constante transmissie onder de gezonde bevolking. Vóór het invoeren van leukocytedepletie bij bloedtransfusies was HCMV ook bloedoverdraagbaar. De seroprevalentie is rond 45 procent in de algehele Nederlandse populatie. Risicofactoren voor seropositiviteit zijn hogere leeftijd, lager opleidingsniveau, eerste generatie migratie-achtergrond, vrouwelijk geslacht en beroepsmatig contact met kinderen onder de 4 jaar [2].

Ziektebeelden

De primaire infectie wordt veelal opgelopen in de kindertijd en verloopt bij gezonde individuen meestal asymptomatisch. Een klein deel heeft griepachtige verschijnselen of mononucleose. Vanuit latentie kan HCMV reacteren, maar ook re-infectie met een nieuwe stam kan optreden. Ook deze non-primaire HCMV-infecties verlopen bij gezonde mensen asymptomatisch. Immuungecompromiteerden, zoals orgaan- of stamceltransplantatiepatiënten, lopen echter risico op een gedissemineerde infectie in verschillende eindorganen, waaronder colitis, pneumonitis en hepatitis. Ook cCMV-infectie kenmerkt zich door een variabele klinische presentatie.

Pathogenese

Diverse eigenschappen van het virus dragen bij aan de variabele manifestaties van infecties:

- Recombinatievermogen: ook binnen één host ontstaat een grote genetische variabiliteit aan stammen door de hoge mutatiefrequentie van HCMV. Dit ligt ten grondslag aan de incomplete immuniteit waardoor re-infectie kan optreden [3].
- Immuunevasie: HCMV interfereert met interferon-inductie, onder andere doordat virale eiwitten, zoals pp65, interferongestimuleerde gen-transcriptie remmen. Activatie van klassieke T-celresponsen via antigeenpresentatie wordt verhinderd door virale eiwitten die interfereren met de MHC-pathway. HCMV ontsnapt vervolgens

aan de natural killer (NK)-celrespons, die normaliter opkomt bij afwijkende of afwezige MHC-I, onder andere door middel van virale MHC-I-homologen [4].

- Latentie: HCMV is met name in CD14+-monocyten latent aanwezig maar ook in de voorlopercellen hiervan, in het beenmerg. Reactivatie berust op differentiatie van deze myeloïde voorlopercellen naar macrofagen of dendritische cellen [4].
- Tropisme: actieve infectie vindt plaats in onder andere epitheelcellen, glad spierweefsel, fibroblasten en neuronen. Dit brede tropisme draagt bij aan de diversiteit aan klachten bij cCMV en immuungecompromitteerden met CMV-infectie, maar ook aan het vermogen van het virus om uitgescheiden te worden in diverse lichaamsvloeistoffen [4].

Congenitale cytomegalovirusinfectie

Ziekte last

De geboorteprevalentie van cCMV in Nederland is ongeveer 0,54 procent [5], wereldwijd wordt deze geschat op 0,64 procent [6]. Ter vergelijking, 1 op de 1000 pasgeborenen komt ter wereld met congenitale syfilis en de wereldwijde prevalentie van downsyndroom was voor invoering van screening ongeveer 1:700. Ongeveer 13 procent van pasgeborenen met cCMV heeft zichtbare verschijnselen, zoals dysmaturiteit, petechiën, icterus, hepatosplenomegalie en neurologische verschijnselen, terwijl de rest ogenschijnlijk onaangedaan ter wereld komt [6]. Van symptomatische pasgeborenen zal ongeveer de helft langetermijngevolgen ondervinden, zoals perceptief gehoorverlies, evenwichtsproblemen, neurologische aandoeningen en ontwikkelingsachterstand. Helaas heeft ook naar schatting 13,5 procent van de grote groep pasgeborenen met cCMV zonder klinische verschijnselen bij geboorte een kans op langetermijngevolgen. In totaal ontwikkelt ongeveer 17 procent van de congenitaal geïnfecteerden langetermijngevolgen. Bij een geboortecijfer van 160.000 levendgeborenen in Nederland worden jaarlijks naar schatting 144 kinderen met cCMV geboren die hier permanente langetermijnbeperking aan overhouden.

Gehoorgeverlies

Perceptief gehoorverlies door cCMV kan zich zowel uni- als bilateraal uiten, waarbij de ernst varieert van mild tot ernstig, en spontane achteruitgang, verbetering én fluctuaties beschreven zijn. Ongeveer 5 procent van alle pasgeborenen met cCMV wordt geboren met gehoorverlies; 10 procent van de horende kinderen met cCMV ontwikkelt echter in de eerste levensjaren alsnog (late-onset) gehoorverlies, wat dus gemist zou worden via neonatale gehoorscreening [7].

Verticale transmissie

Congenitale CMV-infectie ontstaat na transmissie gedurende de zwangerschap. Deze verticale transmissie kan plaatsvinden bij een maternale primaire infectie (MPI), maar ook bij maternale non-primaire infecties (MNPI) die op reactivaties of re-infecties berusten. De seronegatieve zwangere heeft ongeveer 2 procent kans op een MPI gedurende de zwangerschap [8], waarbij de kans op verticale transmissie gemiddeld 32 procent is [9]. De transmissiekans neemt toe naarmate zwangerschap vordert: bij een infectie vlak voor conceptie zou deze rond 5,5 procent liggen, periconceptioneel is dat 21 procent, in het eerste trimester 37 procent, in het tweede trimester 40 procent en in het derde trimester 66 procent [10]. Maternale infectie in het eerste trimester geeft het grootste risico op langetermijngevolgen. Een systematische review uit 2020 rapporteerde dat congenitaal geïnfecteerde pasgeborenen na maternale infecties in het tweede en derde trimester respectievelijk 0,1 en 0 procent risico op gehoorverlies of ontwikkelingsstoornis hadden [10]. De verticale transmissiekans bij MNPI is naar schatting 1,4 procent [9]; MNPI komen echter veel vaker voor. In Nederland is naar schatting de helft van de cCMV-gevallen het gevolg van MNPI [11].

Prenatale diagnostiek

In afwezigheid van screeningsprogramma's in Nederland zijn de belangrijkste indicaties voor diagnostiek: foetale afwijkingen, neonatale symptomen en 'falen' van de neonatale gehoorscreening. Bij verdenking op een maternale primo-infectie kan maternale serologie worden verricht. Naast IgM en IgG wordt bij IgM-positiviteit ook IgG-aviditeit verricht, waarbij de voorspellende waarde van de CMV IgG-aviditeit afhankelijk is van de gebruikte test. Een lage

aviditeit (bijvoorbeeld VIDAS® CMV IgG-aviditeit (index < 0,40)) past bij een primaire infectie in de afgelopen drie maanden, terwijl een hoge aviditeit (index > 0,65) deze uitsluit. Intermediaire aviditeit kan nog gevonden worden bij 10 tot 15 procent van de recente infecties, maar ook nog bij 20 tot 40 procent vanaf zes maanden na infectie. Een intermediaire aviditeit dient te worden herbest in een referentielaboratorium of met een ander assay [12]. Bij seropositiviteit en foetale afwijkingen is, ook zonder IgM, een foetale infectie niet uitgesloten, omdat er sprake kan zijn geweest van een primaire infectie vroeg in de zwangerschap met al verdwenen IgM-respons en/of een non-primaire infectie. Wanneer er in dit geval een hoge klinische verdenking is, kan serologie op het 12-weekse serum een vroege primaire infectie aantonen of uitsluiten. Er zijn geen testen die een reactivatie of re-infectie adequaat diagnosticeren. PCR op matернаal bloed heeft de eerste één tot twee weken na infectie een hoge sensitiviteit, maar is niet specifiek omdat de duur van DNA-emie variabel is en zeer lang kan duren [12].

Prenatale foetale diagnostiek vindt plaats via PCR op vruchtwater. Het huidige advies luidt deze vanaf minimaal 21 weken amenorroeduur en zes weken na maternale infectie uit te voeren. Deze termijn kan mogelijk vervroegd worden: een studie van Enders en collega's toont weinig verlies van sensitiviteit en specificiteit bij vruchtwaterpunctie vanaf 17 weken amenorroeduur en minimaal acht weken na maternale infectie [13]. Een negatieve vruchtwaterpunctie sluit een congenitale CMV niet volledig uit. Wel zijn er nu aanwijzingen dat een negatieve PCR een goede voorspeller is voor een gunstige postnatale uitkomst [14]. De gedachte hierbij is dat de PCR negatief is, vanwege een latere verticale transmissie, met daarmee minder langetermijnevolgen.

Postnatale diagnostiek

De gouden standaard voor de diagnostiek van een congenitale infectie is PCR op urine binnen 21 levensdagen. Ook kan PCR op speeksel worden verricht, waarbij positieve uitslagen dienen te worden bevestigd met urine PCR, om foutpositiviteit door borstvoeding uit te sluiten. Na deze periode kan de diagnose worden gesteld via een PCR op hielprikbloed, waarvan de geschatte sensitiviteit bij

optimale uitvoering 84 tot 86 procent is [15,16]. Het in triplo uitvoeren van de PCR op een gehele bloeddruppel zorgt voor optimale sensitiviteit [16].

Behandeling

Primaire profylaxe

Er is nog geen CMV-vaccin beschikbaar, deze zijn wel in ontwikkeling. Uiteraard is primaire preventie door middel van hygiëenadviezen, met name aan multipara, van groot belang.

Secundaire profylaxe

Tot voor kort was de indicatie voor maternale serologische screening beperkt, in afwezigheid van duidelijke profylaxemogelijkheden. In toenemende mate verschijnt ondersteuning voor secundaire antivirale profylaxe bij het vaststellen van vroege maternale primo-infectie om daarmee verticale transmissie te voorkomen. In 2020 verscheen een RCT over het effect van valaciclovir 8g/dag tot aan de vruchtwaterpunctie, op verticale transmissie bij MPI verworven in de periconceptionele fase of in het eerste trimester van de zwangerschap [17]. Er werden significant minder positieve vruchtwaterpuncties gezien in de behandelde groep: 5/45 (11 procent) vs 14/47 (30 procent) ($p = 0,027$; OR 0,29, 95 procent CI 0,09-0,90). Foetale of neonatale symptomen werden gezien in 3/44 (7 procent) en 7/43 (16 procent) van de valaciclovir-respectievelijk placebogroep. De belangrijkste bijwerking is reversibel acuut renaal falen bij de zwangere, wat is beschreven bij 2 tot 4 procent en wat afhankelijk lijkt te zijn van de dosering, waarbij viermaal daags 2gr de voorkeursdosering is [18]. Op basis van deze data is secundaire profylaxe bij aangetoonde MPI opgenomen in een consensus richtlijn [12]. Deze werkwijze is zeker nog niet overal geïmplementeerd [19].

Tertiaire profylaxe: foetale behandeling

In experimentele setting is ervaring met tertiaire profylaxe, ook wel prenatale of foetale behandeling genoemd. In een studie in 2016 werden 41 zwangeren met een positieve vruchtwaterpunctie en in aanwezigheid van één of meer extracerebrale en/of één cerebrale echografische afwijking en/of een

afwijking in het foetale bloed (trombocytopenie of hoge CMV DNA virale load) behandeld met 4dd 2g valaciclovir. Ernstige foetale afwijkingen of asymptomatische foetussen werden geëxcludeerd. Het primaire eindpunt was de proportie asymptomatische neonaten, onder meer gedefinieerd als afwezigheid van ernstige cerebrale afwijkingen. Vergeleken met een historisch cohort van 47 soortgelijke geïnfecteerde foetussen uit de literatuur, werden na behandeling significant meer asymptomatische neonaten gevonden [20]. Er zijn echter geen robuuste data over de effectiviteit van deze foetale behandeling; daarom adviseert ook de eerdergenoemde recente consensusrichtlijn dat mogelijke toepassing in een expertiseteam dient te worden besproken [12].

Postnatale behandeling

Ondanks de relatief hoge prevalentie en aanzienlijke ziektelast, is er vanwege de relatief lage en onvoorspelbare morbiditeit en mortaliteit geen geregistreerde postnatale behandeling voor cCMV. De behandelindicatie na postnatale diagnose wordt niet altijd makkelijk gesteld; hierbij wordt idealiter een multidisciplinair team betrokken.

Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde komen symptomatische zuigelingen in aanmerking voor postnatale behandeling met (val)ganciclovir [21]. Dit beleid is gebaseerd op de uitkomsten van twee studies. In 2003 toonde een RCT aan dat zes weken intraveneus ganciclovir bij symptomatische pasgeborenen met neurologische verschijnselen verdere gehoorverslechtering voorkomt [22]. De studiegroep publiceerde in 2015 opnieuw een RCT, waarin zes weken met zes maanden oraal valganciclovir werd vergeleken zonder onbehandelde groep [23]. De studie toonde in de aangepaste analyse een bescheiden maar significant verschil aan in verslechtering van gehoor, in het voordeel van de groep die zes maanden oraal valganciclovir kreeg. Deze studie was in de meeste landen aanleiding voor de implementatie van een behandelduur van zes maanden. In de Nederlandse richtlijn wordt zes weken aangehouden wegens het ontbreken van robuuste statistische onderbouwing voor zes maanden [21].

De Nederlandse CONCERT-studie, een prospectieve

niet-gerandomiseerde, gecontroleerde trial, toonde bij zuigelingen met cCMV en gehoorverlies zonder klinisch zichtbare verschijnselen, een effect van zes weken valganciclovir aan [24]. In tegenstelling tot de gerandomiseerde trials werd behandeling binnen 12 weken gestart. Op basis hiervan kan de postnatale behandelindicatie dus mogelijk verruimd worden, zowel qua populatie als qua startperiode, hetgeen al navolging kreeg in de Red Book, de richtlijn van de *American Academy of Pediatrics* [25]. Een recente RCT toonde geen effect van nog later starten van behandeling [26]. Er is onvoldoende bewijs voor het behandelen van asymptomatische zuigelingen [27].

Screening

Om cCMV te detecteren zijn verschillende screeningsprogramma's denkbaar: 1) maternale screening op primo-infecties, 2) universele screening van alle pasgeborenen, 3) 'targeted screening' of diagnostiek van risicogroepen, zoals neonaten met gehoorverlies. Wereldwijd is geen van de screeningsvormen landelijk geïmplementeerd. Naast ervaringen in studieverband in bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk en Australië, wordt universele screening toegepast in een aantal Canadese en Amerikaanse staten en targeted screening in 12 Amerikaanse staten [28]. De mogelijkheden, kosten en opbrengsten van verschillende screeningsvormen zijn afhankelijk van de lokale situatie en logistieke overwegingen.

Conclusie

Enkele recente inzichten zullen aanleiding geven tot herevaluatie van bestaande richtlijnen.

Vruchtwaterpunctie kan op zijn vroegst worden uitgevoerd bij een amenorroeduur van 17 weken en minimaal acht weken na MPI. Een negatieve CMV-PCR op tijdig afgenomen vruchtwater is geassocieerd met een gunstige langetermijnuitskomst. Er is in toenemende mate ondersteuning voor maternale profylaxe en dus ook maternale screening. Het retrospectief testen van het 12-wekens serum kan bijdragen aan de risico-inschatting voor langetermijngevolgen. Daarnaast suggereert een recente prospectieve studie dat de indicatie voor de postnatale behandeling verruimd kan worden, wat het belang van tijdige postnatale diagnostiek onderschrijft.

Referenties

1. Stern-Ginossar N, Weisburd B, Michalski A, et al. Decoding human cytomegalovirus. *Science*. 2012;338(6110):1088-93.
2. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol*. 2015;63:53-8.
3. Permar SR, Schleiss MR, Plotkin SA. A vaccine against cytomegalovirus: how close are we? *J Clin Invest*. 2025;135(1).
4. Schenk T. Human cytomegalovirus. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 3252008.
5. de Vries JJ, Korver AM, Verkerk PH, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *J Med Virol*. 2011;83(10):1777-82.
6. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(5):355-63.
7. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*. 1999;135(1):60-4.
8. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol*. 2010;20(5):311-26.
9. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76.
10. 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):870-83 e11.
11. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol*. 2013;23(4):241-9.
12. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024;40:100892.
13. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenat Diagn*. 2017;37(9):940-2.
14. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(2):158-67.
15. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J*. 2015;12:60.
16. de Vries JJ, Claas EC, Kroes AC, Vossen AC. Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4:S37-42.
17. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valacyclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10253):779-85.
18. Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, et al. The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(2):109-17 e2.
19. Rincon-Guevara O, Leung J, Sugerman DE, Lanzieri TM. Is valacyclovir being used for cytomegalovirus infection during pregnancy? *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;167(1):468-70.
20. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):462 e1-e10.
21. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Congenitale Cytomegalovirus Infectie (postnataal beleid) 2022 [updated 04/27/2022. Available from: <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/>
22. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):16-25.
23. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43.
24. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, et al. Valganciclovir in Infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Nonrandomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2024;268:113945.
25. David W. Kimberlin M, FAAP; Ritu Banerjee, MD, PhD, FAAP; Elizabeth D. Barnett, MD, FAAP; Ruth Lynfield, MD, FAAP; Mark H. Sawyer, MD, FAAP. Red Book: 2024 2027 Report of the Committee on Infectious Diseases (33rd Edition)2024.
26. Kimberlin DW, Aban I, Peri K, et al. Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2024;268:113934.
27. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, Dhooge I. The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2022;132(11):2241-50.
28. National CMV Foundation. [updated March 2024. Available from: <https://www.nationalcmv.org/about-us/advocacy>.