

Infezione da HCMV in gravidanza

Lorenzo Zammarchi

Università degli Studi di Firenze

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
CRR Malattie Infettive in Gravidanza, Regione Toscana



PANDORA

ID - 24

TIME TO WEBINAR IN INFECTIOUS DISEASES

9 Settembre 2024

Citomegalovirus umano (HCMV): novità in tema di diagnosi, profilassi e terapia

VIRTUAL EDITION

Infezione da CMV in gravidanza e congenita: *epidemiologia e burden*

CMV in gravidanza

- Sieroprevalenza $\approx$ 60-70% in Italia
- Incidenza infezione primaria (Europa/USA) = 1-2% -> 8%, se contatto con bambini <2 anni
- Incidenza infezione non primaria 10-42%

Burden dell'infezione congenita:

- 25% dei casi di sordità neurosensoriale infantile
- 10% dei casi di paralisi cerebrale
- Prevalenza alla nascita 0.5-2% (più frequente infezione congenita)
 - $\approx$ 58% da infezione primaria (in Europa/USA)
 - $\approx$ 42% da infezione non primaria (in Europa/USA)
 - $\approx$ 15% dei neonati infetti è sintomatico alla nascita



Infezione da CMV in gravidanza e congenita: *trasmissione verticale e rischio di sequele*

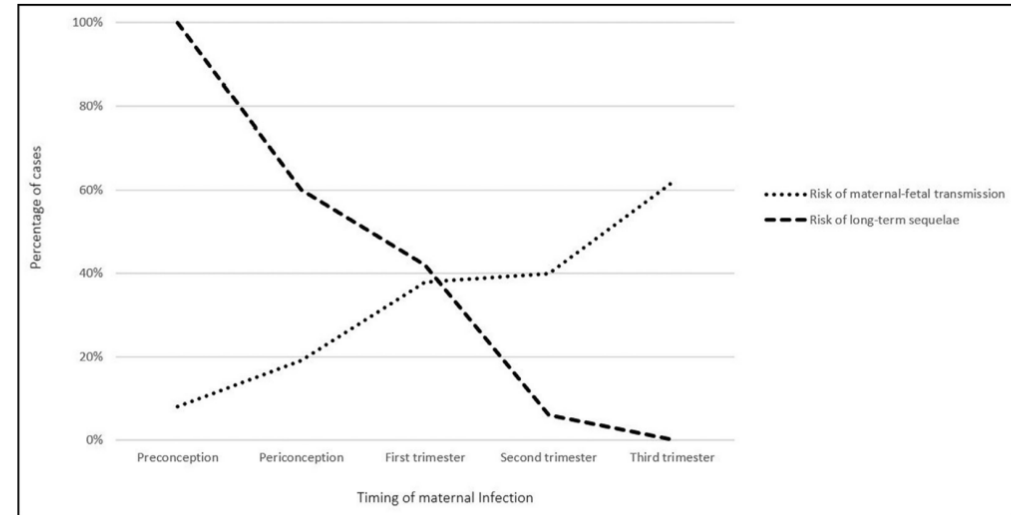
Tasso di trasmissione transplacentare:

- Infezione primaria in gravidanza
 - preconcezionale (2-8 prima del concepimento) 5.5%
 - periconcezionale (± 2 settimane dal concepimento) 21%
 - I trimestre 37%
 - II trimestre 40%
 - III trimestre 66%
- Infezione non primaria: 1-2% (<3.5%)

Rischio di **sequele** nel nascituro, varia in base a:

- Trimestre di trasmissione
 - 28.8% se trasmissione periconcezionale
 - 19.3% se trasmissione nel I° trimestre
 - 0.9% se trasmissione nel II° trimestre
 - 0.4% se trasmissione nel III° trimestre
- Sintomi alla nascita:
 - 50% se infezione sintomatica alla nascita
 - 15% se infezione asintomatica alla nascita

Figure 2. Risk of fetal infection and risk of long-term infant sequelae in relation to gestational age



SOURCE: Adapted from Hutchinson BJ, Palma-Dias R, Walker SP. Universal cytomegalovirus screening: Time for reappraisal? Fetal and Maternal Medicine Review. 2014;25. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/fetal-and-maternal-medicine-review/article/universal-cytomegalovirus-screening-time-for-reappraisal/1A33E7C055351C2BB6AABA71D117C18E>

Leruez-Ville M *Am J of Obstet Gynecol* 2020

Chatzakis C *Am J of Obstet Gynecol* 2020

Trombetta CG *J Prev Med Hyg* 2021

Zelini P *CMI* 2022

Manifestazioni cliniche della prima infezione post-natale (donna in gravidanza)

- 80% asintomatica
- 20% sintomi aspecifici
 - febbre (60.2%)
 - astenia (48.8%)
 - cefalea (26.6%)
 - mialgia (15.1%)
 - Possibile linfocitosi (occhio al'emocromo del I° trimestre!) e ipertransaminasemia



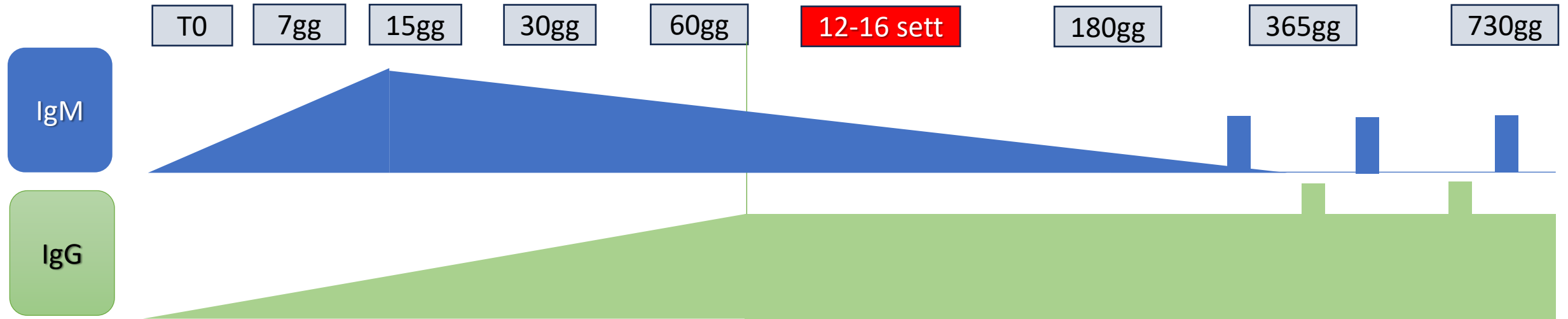
Diagnosi di infezione da CMV primaria o non primaria in gravidanza

- IgG
- IgM
- IgG avidità (secondo livello)
- Ricerca di CMV-DNA in PCR (Utili? Raccomandate?)

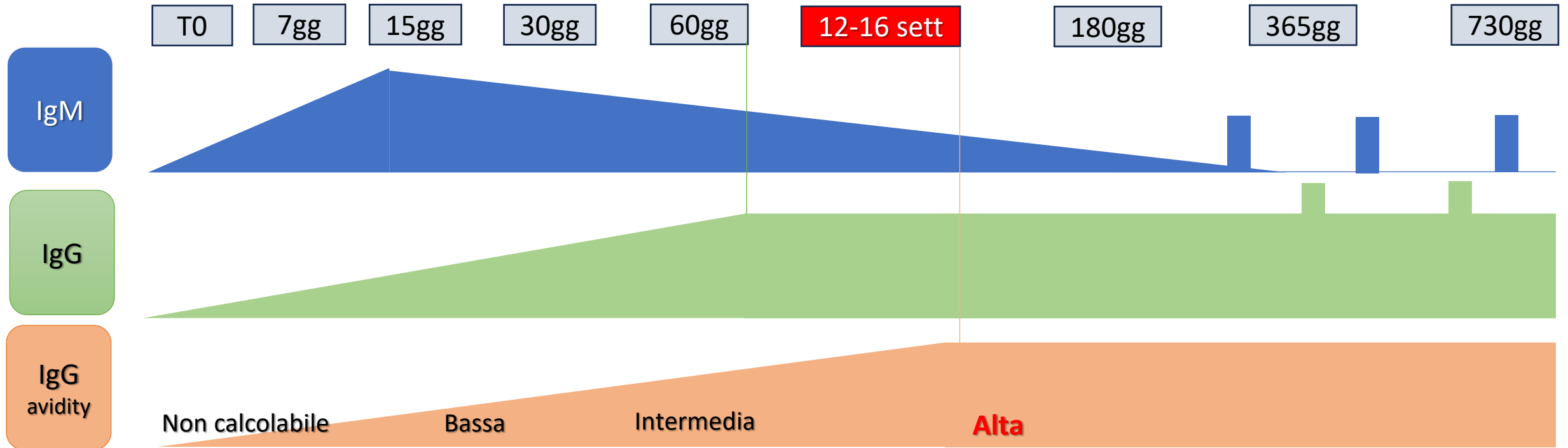
Diagnosi di infezione da CMV in gravidanza: scenari

Scenari	Interpretazione	Management
IgG- IgM-	Soggetto non immune	• Ripete IgG e IgM ogni 4-6 settimane fino a 24 sett di grav (GL ISS 2023) • Ripete una volta sierologia a 35-37 sett di grav • Raccomandate norme igienico-sanitarie
IgG+ IgM-	«Pregressa infezione»	• Non considerare a rischio se eseguito entro 12-14 settimane di grav • Interpretazione non ottimale se eseguito oltre 14 sett di grav
IgG- IgM+	Possibile infezione primaria	• Ripetizione IgG-M dopo 10-14 giorni e (se possibile) CMV-DNA su sangue
IgG+ IgM+	Possibile Infezione primaria o non primaria o movimento IgM aspecifico	• Esecuzione IgG avidity • Eventuali test molecolari (CMV DNA su sangue, saliva, urine)*

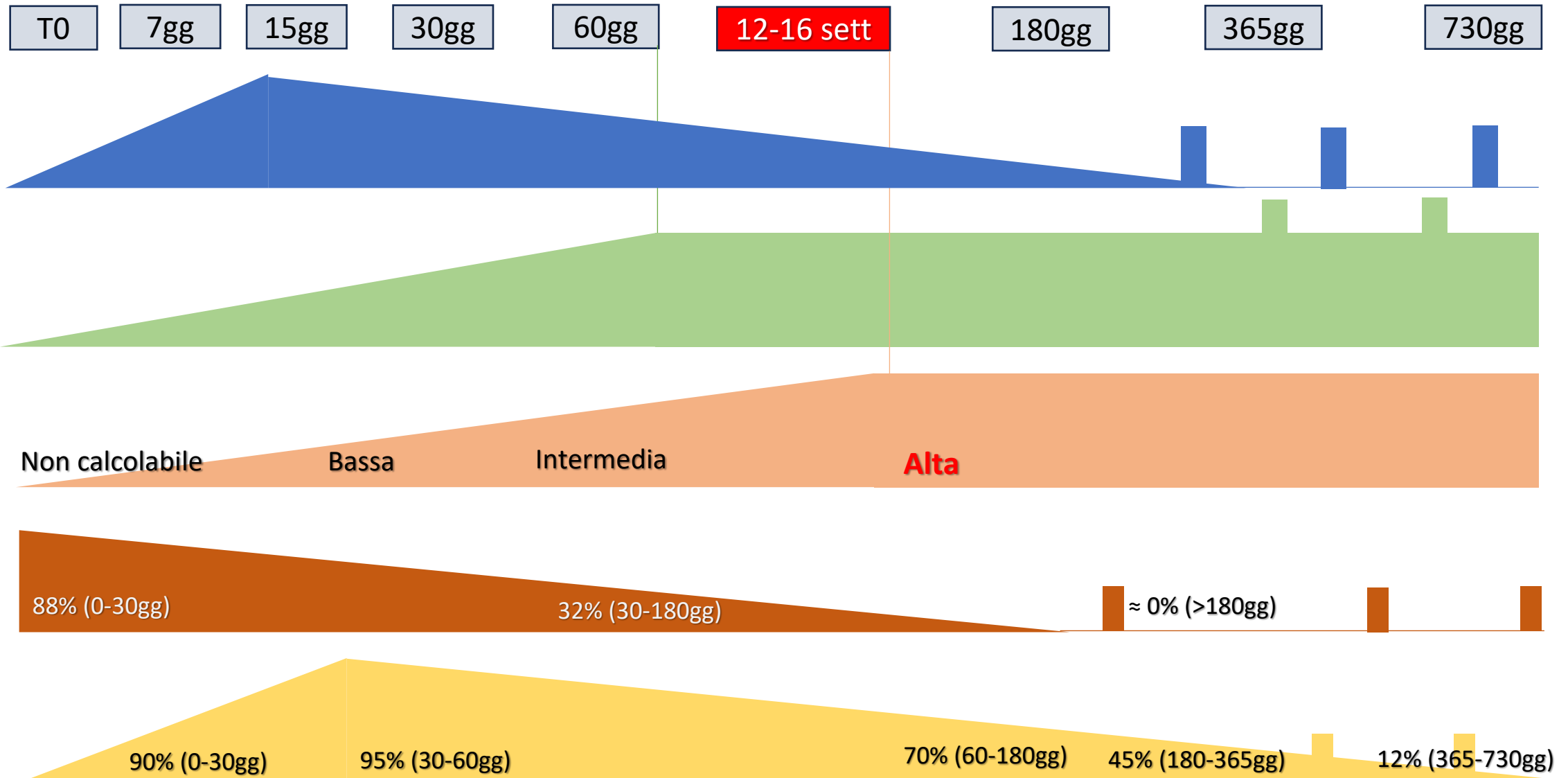
Cinetica sierologica e virologica



Cinetica sierologica e virologica



Cinetica sierologica e virologica



Diagnosi di infezione primaria (IP)

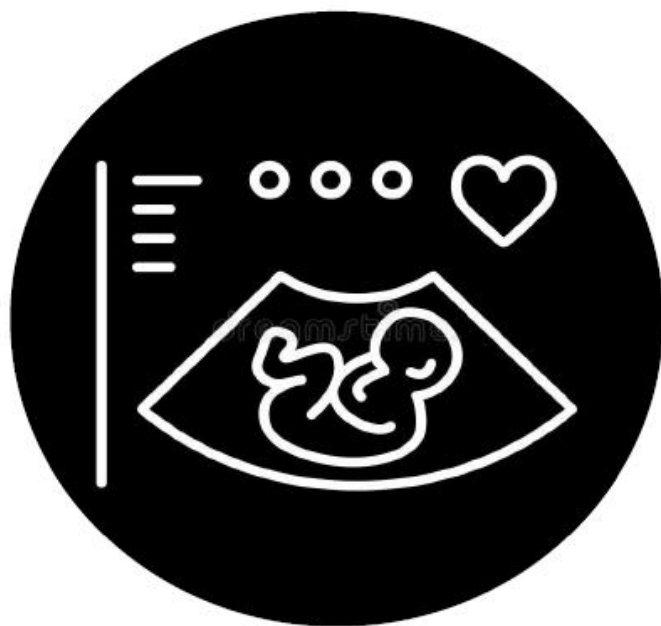
IP costituisce indicazione a terapia con valaciclovir se diagnosticata in:

- epoca periconcezionale
- primo trimestre
- entro 24 settimane (solo raccomandazioni AIFA)

Criteri diagnostici:

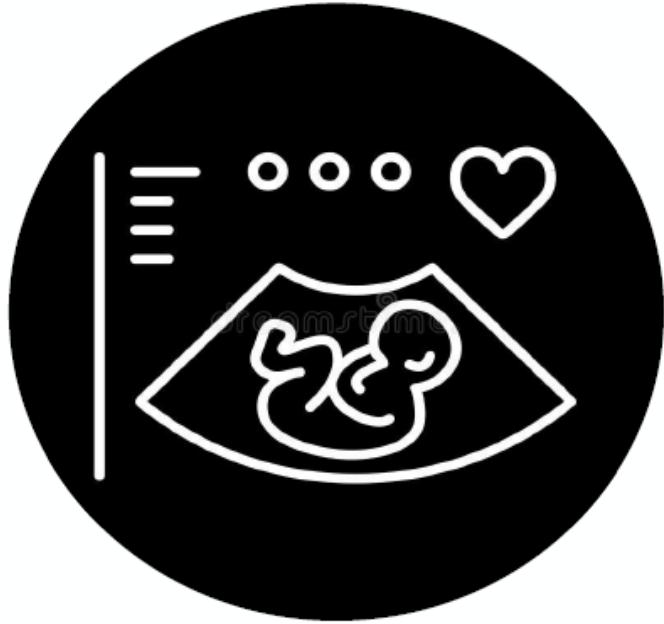
- Sieroconversione di IgG e IgM
- IgG -, IgM + e CMV DNA + su sangue (in attesa di conversione IgG)
- IgG + , IgM + , IgG avidity bassa
- IgG +, IgM +, IgG avidity intermedia* (*due test, di cui uno in lab di riferimento)
- IgG +, IgM +, IgG avidity intermedia, positività CMD-DNA su sangue/urine/saliva [criterio AIFA]

DIAGNOSI PRENATALE STRUMENTALE





ECOGRAFIA OSTETRICA



SOSPETTO DI INFEZIONE

MONITORAGGIO

DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI

L'**ecografia di screening** (2°+ 3°trimestre) identifica il 26% dei feti che poi svilupperanno sequele a lungo termine.

L'**ecografia di riferimento** di un feto che si sa essere infetto ha una sensibilità del 91% e un VPN del 96% nella predizione delle sequele a lungo termine.

SEGNI ECOGRAFICI COME FATTORI PROGNOSTICI



Ultrasound symptoms related to CMV

Severe US brain abnormalities	Mild US brain abnormalities	Extra-cerebral US abnormalities
Ventriculomegaly* ≥ 15 mm Periventricular hyperechogenicity Hydrocephalus** Microcephaly < -2 DS Increased cisterna magna ≥ 8 mm Vermian hypoplasia Porencephaly Lissencephaly Periventricular cystic lesions of the white matter Agenesis of the corpus callosum	Mild ventriculomegaly*(>10 to 15 mm) Intra-ventricular adhesions Intracerebral calcifications Subependymal cysts Choroid plexus cysts Calcifications of the lenticulostriate vessels in the basal ganglia	****Hyperechogenic bowel ***Hepatomegaly (right lobe ≥ 40 mm) Splenomegaly (longest diameter ≥ 40 mm in the second trimester) Intra-uterine growth retardation (<5 th centile) Oligoamnios (deepest vertical pool < 2.5 cm) Polyhydramnios (deepest vertical pool > 10 cm) Ascites Pleural effusion Fetal hydrops, subcutaneous oedema Placentomegaly ≥ 40 mm Intra-hepatic calcifications

* Ventriculomegaly refers to increased measurement of the lateral ventricles at the level of glomus.

** Hydrocephalus refers to tri- or quadri-ventricular dilatation in relation with micro-encephaly in this case.

*** The right lobe of the liver must be measured in a para-sagittal plane: a measurement >40 mm in the second trimester is considered abnormal.

**** Hyperechogenic bowel was only considered when the echogenicity of the bowel was equal or more intense than that of the fetal bones.

Amniocentesi

- non prima di 20-21 settimane di gestazione
- almeno 6-8 settimane dall'inizio dell'infezione materna
- Ricerca di CMV-DNA su liq amniotico (10mL)
- VPN 94.2%

Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold

M. Enders* , A. Daiminger, S. Exler and G. Enders

Institute of Virology, Infectiology and Epidemiology e.V., Laboratory Prof. Gisela Enders & Colleagues, MVZ, Stuttgart, Germany

*Correspondence to: M. Enders. E-mail: menders@labor-enders.de

Table 1 Diagnostic value of CMV DNA detection in amniotic fluid between 17 + 0 and 22 + 6 WG with an interval >8 weeks between estimated seroconversion and amniocentesis

WG	N	Result PCR	Congenital infection		Sensitivity % (95% CI)	NPV % (95% CI)
			Yes	No		
17 + 0 to 20 + 6	135	Positive	41	0	87.2 (74;95)	93.6 (87;97)
		Negative	6	88		
21 + 0 to 22 + 6	129	Positive	35	0	92.1 (79;98)	96.8 (91;99)
		Negative	3	91		

CI, confidence interval; WG, weeks + days of gestation; NPV, negative predictive value.

Opportunità terapeutiche per infezione da CMV in gravidanza

- 1. Prevenzione dell'infezione fetale dopo infezione materna primaria**
- 2. Terapia dell'infezione / malattia fetale confermata**

Opportunità terapeutiche per infezione da CMV in gravidanza

- 1. Prevenzione dell'infezione fetale dopo infezione materna primaria**
2. Terapia dell'infezione / malattia fetale confermata

Valaciclovir è associato a una riduzione del tasso di trasmissione all'amniocentesi

Studio	Trasmissione all'amniocentesi				
	Disegno	Valaciclovir	No valaciclovir	Riduzione %	p
Shahar-Nissan 2019-2020	RCT	5/45 (11.1%)	14/47 (30%)	- 70%	p=0.027
De Santis J Clin Virol 2020	Observational	2/12 (17%)	-	na	
Faure-Bardon Ultrasound Obstet Gynecol 2021	Propensity score	8/65 (12%)	19/65 (29%)	-59%	p=0.029
Egloff Ultrasound Obstet Gynecol 2022	Propensity score	11/59 (19%)	34/84 (40%)	-52%	p=0.03
Zammarchi AJOG MFM 2023	Propensity score	20/136 (14.7%)	37/134 (27.6%)	-61%	p=0.005



2 cp x 4 dal momento della diagnosi di IP fino a risultato amniocentesi
(o fino a 26 settimane se amnio non effettuata)

Revised Protocol for Secondary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection With Valaciclovir Following Infection in Early Pregnancy

Jacob Amir,¹ G. Chodick,² and Joseph Pardo¹

¹Helen Schneider Hospital for Women, Rabin Medical Center–Beilinson Hospital, Petach Tikva; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and ²Maccabitech Institute for Research and Innovation, Maccabi Healthcare Services, Sackler Faculty of Medicine, School of Public Health, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

- Inclusion of women starting treatment earlier (within 9 - 8 weeks after the presumed infection)
- Amniocentesis positive in 14 women (**7.9%**), significantly ($P < .001$) lower compared with 14 of 47 (30%) in the placebo arm in the previous study.
- Efficacy confirmed for both first trimester and periconceptional infections

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



Christos Chatzakis, MD, MSc, PhD; Karen Shahar-Nissan, PhD; Valentine Faure-Bardon, PhD; Olivier Picone, PhD; Eran Hadar, PhD; Jacob Amir, PhD; Charles Egloff, PhD; Alexandre Vivanti, PhD; Alexandros Sotiriadis, PhD; Marianne Leruez-Ville, PhD; Yves Ville, MD

	Valacyclovir	Placebo OR no treatment	
Positive amnio	24/217 (11.1%)	76/298 (25.5%)	aOR 0.34 (95%CI 0.18-0.61)
Positive test at birth	34/177 (19.2%)	90/219 (41.1%)	aOR 0.34 (95% CI, 0.21-0.54)
TOP	2/218 (0.9%)	14/309 (4.5%)	aOR 0.19 (95% CI, 0.04-0.86)

- **527 women** form 3 studies
- The effect was confirmed in both the periconceptional period and first-trimester
- The overall prevalence of severe side effects was 2.1%.

Possibili problematiche del trattamento con valaciclovir per prevenzione dell'infezione fetale

Tossicità renale?

Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue

Ville Y *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021

- **Osservata fino al 4%**
- **Apparentemente maggiore se dosaggio 4g x 2 versus 2g x 4**
- MEGAL-ITALI (2g x 4): 1.9% (4/205) modesto rialzo creatinina reversibile



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Narrative review

Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valacyclovir?

L. Zammarchi^{1,2,3,*}, T. Lazzarotto⁴, M. Andreoni⁵, I. Campolmi¹, L. Pasquini⁶,
M. Di Tommaso⁷, G. Simonazzi⁸, L.R. Tomasoni⁹, F. Castelli^{9,10}, L. Galli¹¹, B. Borchì^{2,3},
P. Clerici¹², A. Bartoloni^{1,2}, M. Tavio¹³, M. Trotta^{2,3}

11 Aprile 2020



- Commissione Tecnico Scientifica di AIFA
- Segretariato di Supporto e Coordinamento Ufficio Sperimentazione Clinica

OGGETTO: richiesta di inserimento nella lista 648 (legge 648/1996) del farmaco Valacyclovir da utilizzare nelle donne in gravidanza per la prevenzione e il trattamento dell'infezione fetale da citomegalovirus.

TIPO DI RICHIESTA: medicinale da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

SOCIETÀ SCIENTIFICHE RICHIEDENTI:

- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), presidente Dott. Marcello Tavio

Data: 10 aprile 2020

Firma

- Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), presidente Dott. Pierangelo Clerici

Data: 4 aprile 2020

Firma

- Società di Medicina Perinatale (SIMP), presidente Prof. Luca Antonio Ramenghi

Data: 17 aprile 2020

Firma

22 Aprile 2020

SERIE GENERALE

Anno 161° - Numero 322

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Mercoledì, 30 dicembre 2020
 DIREZIONE E REDAZIONE: PRESIDIO DEL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARDEATA, 15 - 00187 ROMA
 AMMINISTRAZIONE: PRESIDIO DELL'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 581 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06-6971 - LINEA DELLO STATO 06-6971
 La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:
 1° Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
 2° Serie speciale: Unione europea (pubblicata il martedì e il giovedì)
 3° Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
 4° Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)
 5° Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)
 La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in Gazzetta Ufficiale, le Amministrazioni sono pregiate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustizia.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).
 Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 18 dicembre 2020, n. 179

Regolamento per l'individuazione dei beni e dei rapporti di interesse nazionale nei settori di cui all'articolo 4, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/453 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 14 marzo 2019, a norma dell'articolo 2, comma 1-ter, del decreto-legge 15 marzo 2012, n. 21, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 maggio 2012, n. 56. (DUG001199) Pag. 1

DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 dicembre 2020, n. 180

Regolamento per l'individuazione degli atti di rilevanza strategica nei settori dell'energia, dei trasporti e delle comunicazioni, a norma dell'articolo 2, comma 1, del decreto-legge 15 marzo 2012, n. 21, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 maggio 2012, n. 56. (DUG00200) Pag. 12

DECRETI PRESIDENZIALI

DELIBERA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 10 dicembre 2020

Proroga dello stato di emergenza nel territorio del Comune di Formazza, in Provincia di Verbano-Cusio-Ossola, interessato dagli eventi meteorologici verificatisi nei giorni 11 giugno e 12 agosto 2019. (DUA07130) Pag. 18

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'economia e delle finanze

Decreto 18 dicembre 2020.
 Adeguamento delle modalità di calcolo dei diritti di usufrutto e delle rendite o pensioni in ragione della nuova misura del saggio di interesse. (DUA07185) Pag. 19

Le Infezioni in Medicina, n. 2, 299-303, 2021

LETTERS TO THE EDITOR

299

Valacyclovir for prevention and treatment of fetal CMV infection: inclusion in the Law 648/96 list and launch of the Italian multicentre observational prospective study "MEGAL-ITALI"

Lorenzo Zammarchi^{1,2,3}, Tiziana Lazzarotto⁴, Mariarosaria Di Tommaso⁵, Lina Tomasoni⁶, Lucia Pasquini⁷, Luisa Galli⁸, Giuliana Simonazzi⁹, Francesco Castelli⁹, Beatrice Borchì^{2,3}, Irene Campolmi^{2,3}, Sara Ornaghi¹⁰, Alessandro Bartoloni^{1,2}, Massimo Andreoni¹¹, Immacolata Pagano¹², Sandra Petraglia¹², Luca Ramenghi¹³, Pierangelo Clerici¹⁴, Marcello Tavio¹⁵, Michele Trotta^{2,3}

1 giugno 2021

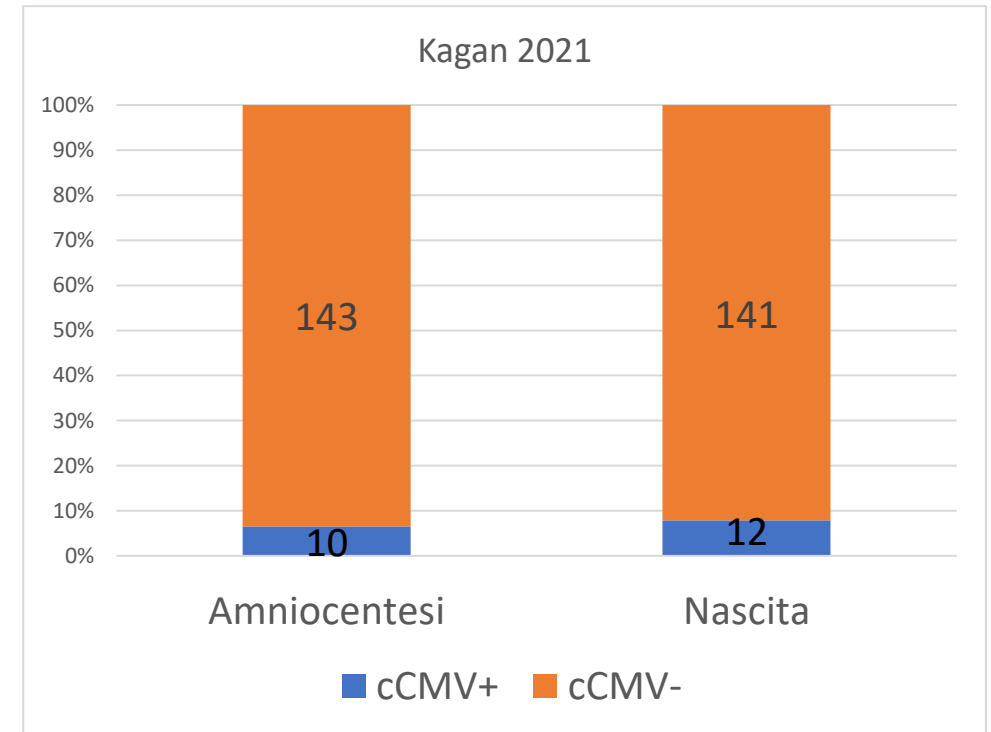
30 dicembre 2020

Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determina

Prevenzione dell'infezione fetale

- Immunoglobuline iperimmuni specifiche (alte dosi)
- Kagan KO *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021:
- Studio osservazionale. Donne con infezione primaria da CMV prima di 14 settimane di gestazione *
- HIG 200UI/kg ev ogni 2sett fino a 18 settimane di gestazione

* low anti-immunoglobulin (Ig)-G levels, low anti-CMV-IgG avidity in the presence of a positive CMV-IgM test and no positive reactivity or just seroconversion anti-gB2-IgG-reactivity.



Trasmissione all'amniocentesi
6.5% (10/153)

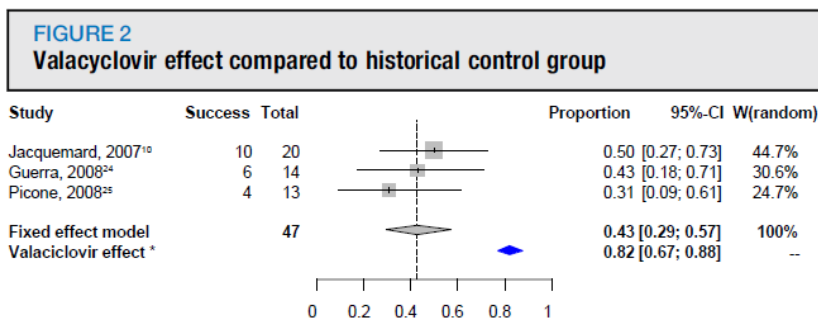
Trasmissione alla nascita
7.8% (12/153)

Opportunità terapeutiche per infezione da CMV in gravidanza

1. Prevenzione dell'infezione fetale dopo infezione materna primaria
2. **Terapia dell'infezione / malattia fetale confermata**

• Trattamento della infezione/malattia fetale

- Studio di fase 2 in aperto
- Criteri di inclusione: gestanti con feto con amniocentesi positiva e segni (ecografici/di laboratorio) di malattia “lieve-moderata”
- Valaciclovir 2g x 4 (=8g/die) (baccio di studio) **versus** non trattamento (coorte **da revisione della letteratura**)
- Inizio trattamento mediana 26 settimane (range 22-35)
- Durata trattamento fino al parto o IVG: mediana 89 giorni (range 41-102 giorni)
- **Neonati asintomatici trattati: 82% (34 su 41), 95%CI (67-88)**
- **Neonati asintomatici non trattati: 43% (20 su 47), 95%CI (29-57)**



Proportion of asymptomatic neonates and 95% confidence interval (CI) were calculated with unbiased estimator.²⁶ In historical control group, we used random effects model to calculate overall proportion of asymptomatic neonates and 95% CI for 43 cases reported in 3 suitable published studies. *Unbiased estimation of binomial probability in multistage design.

Leruez-Ville et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2016.

OBSTETRICS

In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valaciclovir in a multicenter, open-label, phase II study

Marianne Leruez-Ville, MD, PhD; Idir Ghout, MSc; Laurence Bussi eres, PhD; Julien Stirnemann, MD, PhD; Jean-François Magny, MD; Sophie Couderc, MD; Laurent J. Salomon, MD, PhD; Tiffany Guilleminot, BA; Philippe Aegerter, MD, PhD; Guillaume Benoist, MD, PhD; Norbert Winer, MD; Olivier Picone, MD, PhD; François Jacquemard, MD; Yves Ville, MD, FRCOG

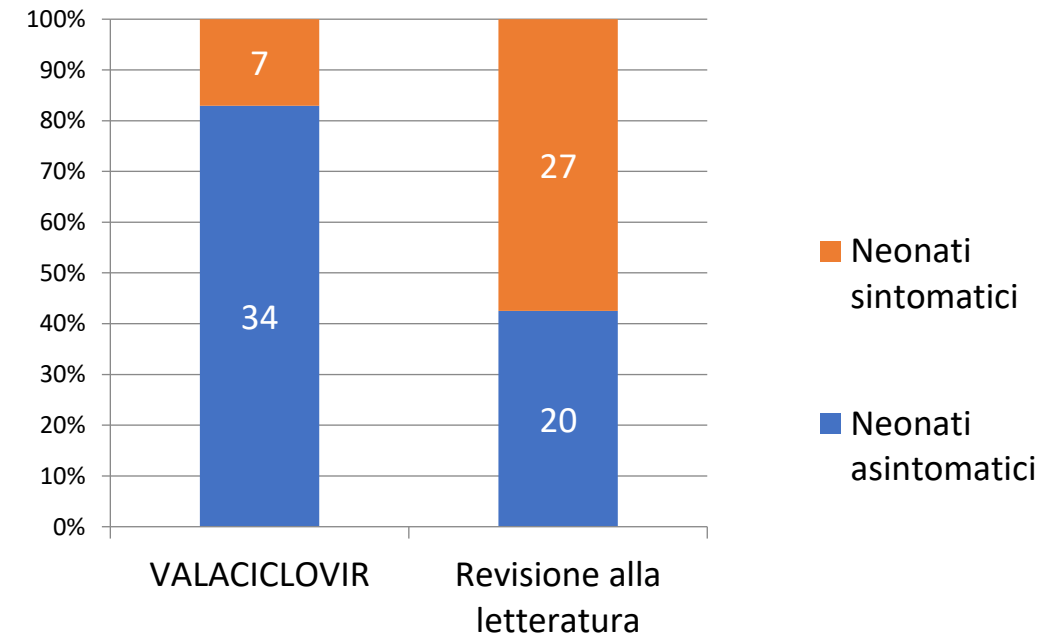


TABLE 1
Main inclusion criteria

At least 1 extracerebral abnormality compatible with fetal CMV infection

Fetal growth restriction ⁴²
Abnormal amniotic fluid volume
Ascites and/or pleural effusion
Skin edema
Hydrops
Placentomegaly > 40 mm ⁴³
Hyperechogenic bowel ⁴
Hepatomegaly > 40 mm ⁴⁴
Splenomegaly > 30 mm ⁴⁵
Liver calcifications

And/or 1 isolated cerebral abnormality

Moderate isolated ventriculomegaly (< 15 mm)
Isolated cerebral calcification
Isolated intraventricular adhesion
Vasculopathy of lenticulostriate vessels

And/or laboratory findings of generalized CMV infection in fetal blood

Fetal viremia > 3000 copies/mL
Fetal platelet count < 100,000/mm ³

• Terapia della malattia fetale

VALGANCICLOVIR

- Vari dosaggi
 - Il più usato: 450mg x 3
 - Anche 900mg x2 ...
- Varia durata (6 settimane / fino al parto)

28 gestazioni:

- 1 case series (17 gestazioni)
 - Da «poco» dopo la diagnosi di infezione fetale (27 settimane) fino al parto (durata mediana 11 settimane)
- 11 case reports
 - 7 migliorati
 - 1 morte fetale (valganciclovir *via* cordocentesi)
 - 3 neonati sintomatici /sequele

Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus With Valganciclovir: A Case Report

Anna E. DeNoble,¹ Frances M. Saccoccio,² Sallie R. Permar,³ and Brenna L. Hughes¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University, Durham, North Carolina, USA, ²Pediatric Infectious Diseases, University of Florida Shands Children's Hospital, Gainesville, Florida, USA, and ³Department of Pediatrics, Children's Health and Discovery Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA

Med Microbiol Immunol (2017) 206:347–354
DOI 10.1007/s00430-017-0512-3

REVIEW

Screening policies for cytomegalovirus in pregnancy in the era of antivirals

Cytomegalovirus is one of the most common congenital infections, affecting 0.6% of all livebirths globally. The rate of vertical transmission is 30–40% after maternal primary infection throughout pregnancy; 40–60% of infants born with symptomatic congenital cytomegalovirus disease at birth will have long-term sequelae. Antenatal cytomegalovirus screening is offered in only a few countries and is not currently recommended in the UK, where, in addition, a decision against random screening was also recently upheld. We suggest that global and UK policies on cytomegalovirus screening and treatment in pregnancy should now be reviewed in the context of a recent randomised clinical trial, which showed that antiviral medication can reduce the risk of vertical transmission. These landmark data provide a scientific foundation for screening and treatment of cytomegalovirus in pregnancy to protect the unborn baby's legal right to health following similar examples of preventing vertical transmission of other infections such as HIV. Antivirals are currently used in pregnancy mainly for maternal outcomes rather than to protect the unborn child. It is imperative that both maternal and neonatal outcomes are robustly recorded to elucidate clinical efficacy and safety. Current barriers to widening access to cytomegalovirus-specific antiviral therapy in pregnancy include the fact that the studied valganciclovir dose is high (almost triple the usual dose) and ganciclovir is not licensed for use in pregnancy.

The two cases we present here, treated in the last 12 months in our tertiary referral unit in central London, highlight the probable hidden burden of primary cytomegalovirus infection during pregnancy. Indeed, it is estimated that 50% of women booked for antenatal care are cytomegalovirus seronegative and 1–4% of those will develop primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Both women consented to publication.

A pregnant woman presented, at 7 weeks of gestation, with a week-long history of myalgia and fever. In view of a raised alanine aminotransferase, cytomegalovirus serology was performed, indicating primary cytomegalovirus infection (IgM and IgG positive of low avidity). Valganciclovir 8 g daily (given in four divided doses) was initiated, however, transmission was not avoided—amniocentesis, at 21 weeks of gestation, was positive for cytomegalovirus. The woman opted to continue antiviral therapy for a total of 20 weeks. Monitoring (maternal blood tests, serum valganciclovir concentrations, fetal ultrasounds) was unremarkable. Headaches for 1 week at initiation and an elevated mean corpuscular volume in the full blood count, which resolved at cessation, were observed. The woman reported five non-COVID-19 lower respiratory tract infections in the year following treatment, all requiring antimicrobials, and seven mastitis requiring hospital admission. Despite testing positive on urinary cytomegalovirus PCR, the baby had normal MRI brain imaging and required no antiviral treatment. The baby continues to receive neurodevelopmental and hearing follow-up. By 19 months of age, the baby displayed no signs of cytomegalovirus disease.

A woman was referred to our service following a cytomegalovirus PCR-positive amniocentesis at 21 weeks of gestation, which was prompted by an abnormal fetal ultrasound (ascites, cardiomegaly, echogenic bowel, echogenic halo sign around both lateral ventricles, and small cerebellum). The family elected to carry the fetus to term with extensive multidisciplinary counselling. Serial serology indicated that, although maternal infection occurred early in the first trimester, the woman remained significantly viraemic (blood cytomegalovirus viral load 5500 IU/mL at 20 weeks of gestation). Consequently, off-licence antiviral treatment with valganciclovir (900 mg twice daily) was initiated after discussions with the multidisciplinary team, for a total of 6 weeks in the acute phase of presumed fetal myocardiitis. No maternal side effects were experienced, and safety blood tests (including drug concentrations and biochemistry) were in range. The baby was discharged home after birth, and the audiology and neuroimaging results are awaited.

A phase 3 cytomegalovirus vaccine trial is currently underway. However, it is unlikely that any vaccine candidate will achieve licensure without larger studies in cytomegalovirus-seropositive populations and without obtaining a range of epidemiological data to support implementation. There is an urgent public health need to create a unified and equitable approach to screening, surveillance, and treatment, especially as some pregnant women are receiving inconsistent care across countries, following different policies. An approach similar to the Antiretroviral Pregnancy Registry is imperative if we are to generate evidence to inform future practice.

We declare no competing interests. Members of the UCL Congenital Cytomegalovirus Multidisciplinary Team (UCL-COMV-MDT) are listed in the appendix. Acknowledgements are listed in the appendix.

Sophie Louise Roberts, Giles S Kienaldi, Sarah Edwards, Pranas Pandey, Donald Forbes, *Eleni Ntzani, on behalf of the UCL COMV-MDT s.nantou@ucl.ac.uk

Department of Clinical Pathology (UCL) and Infectious Medicine Unit (PIC) (UCL) University College London Hospital NHS Trust, London, UK; Department of Infectious, Virology and Immunology, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London; WCHN HSU, UK (PIC); Centre for Perinatal Brain Protection and Repair, Department of Obstetrics and Gynaecology (UCL); UCL Institute of Women's Health (PIC); and Department of Science, Technology, Engineering and Public Policy (PIC), University College London, London, UK

Lancet 2022

Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature

Vera Seidel^{1,3}  · Cornelia Feiterna-Sperling² · Jan-Peter Siedentopf¹ · Jörg Hofmann⁴ · Wolfgang Henrich¹ · Christoph Bühner² · Katharina Weizsäcker¹

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz247>

In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir: an observational study on safety and effectiveness

Nicolas Bourgon ^{1,2*}, Remi Lopez¹, Jacques Fourgeaud ^{3,4}, Tiffany Guillemint^{3,4}, Laurence Bussières^{1,4}, Jean-François Magny^{4,5}, Yves Ville^{1,3} and Marianne Leruez Ville^{3,4}

¹Obstetrics and Fetal Medicine Unit—Hôpital Necker Enfants Malades, GHU Paris Centre, AP-HP, Paris, France; ²INSERM UMR-1163, Institut Imagine, Université Paris Cité, Paris, France; ³Virology Laboratory—Hôpital Necker Enfants Malades, GHU Paris Centre, AP-HP, Paris, France; ⁴URP « FETUS » 73-28, Université Paris Cité, Paris, France; ⁵Neonatal Medicine and Intensive Care Unit—Hôpital Necker Enfants Malades, GHU Paris Centre, AP-HP, Paris, France

Assessing the risk of adverse pregnancy outcomes and birth defects reporting in women exposed to ganciclovir or valganciclovir during pregnancy: a pharmacovigilance study

Adrien Contejean ^{1,2}, Marianne Leruez-Ville^{3,4}, Jean-Marc Treluyer^{1,5,6}, Vassilis Tsatsaris ^{1,7}, Yves Ville^{1,8,4},
Caroline Charlier ^{1,2,9,10*}† and Laurent Chouchana ^{5,6}†

Studio farmacovigilanza (VigiBase)

- 1037 gravidanze esposte a GCV o VGCV: 34 (3%) reazioni avverse
- 5143 gravidanze esposte a VCV (comparator): 217 (4%) reazioni avverse
- Nessuna evidenza di aumentato rischio di aborto, MIF, SGA, parto pretermine, difetti alla nascita
- 4 casi di atresia esofagea/ anorettale nelle esposte a GCV/VGCV potenzialmente legate ad altri farmaci concomitanti (necessari ulteriori studi)

Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Versus Valaciclovir (CYMEVAL3-step2)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

Letermovir

Maternal daily administration of 240 milligrams of letermovir (1x240 mg-tablets) up-until delivery or TOP
Placebo of Valaciclovir ; daily administration of 8 grams of valaciclovir (2 g (4 x500 mg-tablets) every 6 hours) up-until delivery or TOP

VS

Valacyclovir

Maternal daily administration of 8 grams of valaciclovir (2 g (4 x500 mg-tablets) every 6 hours) up-until delivery or TOP
Placebo of letermovir : (1x240 mg-tablets) up-until delivery or TOP

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05446571

Recruitment Status ⓘ : Not yet recruiting

First Posted ⓘ : July 6, 2022

Last Update Posted ⓘ : February 13, 2023

See [Contacts and Locations](#)[View this study on the modernized ClinicalTrials.gov](#)

Tracking Information

First Submitted Date ⓘ	June 7, 2022
First Posted Date ⓘ	July 6, 2022
Last Update Posted Date	February 13, 2023
Estimated Study Start Date ⓘ	April 2023
Estimated Primary Completion Date	February 2029 (Final data collection date for primary outcome measure)
Current Primary Outcome Measures ⓘ (submitted: July 5, 2022)	- CMV PCR in neonatal blood collected [Time Frame: up to 3 days of life] Negative CMV PCR (<500 IU/ml) in neonatal blood - CMV PCR in neonatal blood collected [Time Frame: At Termination of pregnancy] Negative CMV PCR (<500 IU/ml) in cord blood

Primary outcome:

negative CMV-DNA on neonatal / cord blood

Prevenzione primaria

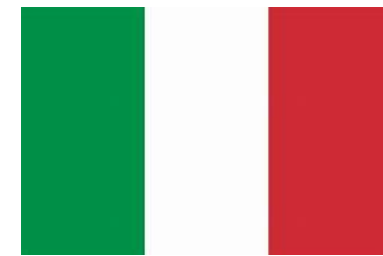


Tasso di sieroconversione:

- 1.2% in donne a cui erano state raccomandate misure igieniche
- 7.6% in donne senza raccomandazioni
- Delta = 6.4%; 95% CI 3.2–9.6; $P < 0.001$



Prevenzione secondaria (screening)



Raccomandazione 2023

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza con stato sierologico non noto o negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) alla prima alla prima visita e comunque entro il primo trimestre e ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) sino a 24 settimane di gravidanza.

(raccomandazioni forti, prove di qualità moderata-alta)

Linea Guida 1/2023, SNLG

Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI)



Marianne Leruez-Ville,^{a,b,u,*} Christos Chatzakis,^{c,d,u} Daniele Lilleri,^{e,v} Daniel Blazquez-Gamero,^{f,v} Ana Alarcon,^g Nicolas Bourgon,^c Ina Foulon,^h Jacques Fourgeaud,^{a,b} Anna Gonce,ⁱ Christine E. Jones,^j Paul Klapper,^k André Krom,^l Tiziana Lazzarotto,^{m,n} Hermione Lyall,^o Paulo Paixao,^p Vassiliki Papaevangelou,^q Elisabeth Puchhammer,^r George Sourvinos,^s Pamela Vallely,^k Yves Ville,^{a,c,w} and Ann Vossen^{t,w}



Grazie per l'attenzione!

