



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED40

**TRATTAMENTO CON VALACICLOVIR PER LA PREVENZIONE
DELL'INFEZIONE CONGENITA DA CITOMEGALOVIRUS:
STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO (MEGAL-ITALI)**

Presentata da: ANNA SEIDENARI

Coordinatore Dottorato

Prof.ssa Susi Pelotti

Co-Supervisore

Prof.ssa Giuliana Simonazzi

Supervisore

Prof. Gianluigi Pilu

Esame finale anno 2025

INDICE

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	4
OBIETTIVO DELLO STUDIO	8
MATERIALI E METODI	9
RISULTATI	12
DISCUSSIONE	20
CONCLUSIONI	24
BIBLIOGRAFIA	25

ABSTRACT

INTRODUZIONE

L'obiettivo di questo studio osservazionale multicentrico (MEGAL-ITALI) è stato valutare l'impatto dell'introduzione del Valaciclovir (VCV) nella pratica clinica per la prevenzione dell'infezione congenita da CMV (cCMV).

METODI

Gli esiti delle donne trattate con VCV e dei loro feti/neonati sono stati confrontati con quelli di una coorte retrospettiva non trattata, osservata tra il 2010 e il 2020. Sono state incluse le gestanti con diagnosi di infezione primaria da CMV nel periodo periconcezionale o entro la 24^a settimana di gestazione. L'obiettivo primario è stato valutare il tasso di trasmissione materno-fetale al momento dell'amniocentesi. Tra gli obiettivi secondari sono stati inclusi le interruzioni della gravidanza, la diagnosi di infezione congenita alla nascita, l'infezione sintomatica alla nascita e un esito composito (interruzione della gravidanza o trasmissione alla nascita).

RISULTATI

Sono state coinvolte 447 donne in gravidanza provenienti da 10 centri, di cui 205 trattate con Valaciclovir e 242 non trattate. Il trattamento con VCV è stato associato a una significativa riduzione della diagnosi di cCMV al momento dell'amniocentesi (aOR, 0.39; IC al 90%, 0.22-0.68; $p = 0.005$, riduzione relativa 61%), delle interruzioni di gravidanza (aOR, 0.36; IC al 90%, 0.17-0.75; $p = 0.0021$, riduzione relativa 64%), e dell'infezione cCMV sintomatica alla nascita (aOR, 0.17; IC al 90%, 0.06-0.49; $p = 0.006$, riduzione relativa 83%). Il trattamento non ha avuto effetti significativi sul tasso complessivo di diagnosi di cCMV alla nascita (aOR, 0.85; IC al 90%, 0.57-1.26; $p = 0.500$), sebbene l'outcome composito (interruzione della gravidanza o diagnosi di cCMV alla nascita) è stato più frequente nel gruppo senza VCV (aOR, 0.62; IC al 90%, 0.44-0.88; $p = 0.024$).

CONCLUSIONI

I nostri dati confermano che il Valaciclovir riduce significativamente la diagnosi di cCMV al momento dell'amniocentesi e dimostrano che il trattamento è associato a una riduzione delle interruzioni di gravidanza e delle infezioni cCMV sintomatiche alla nascita.

INTRODUZIONE

Il Citomegalovirus è l'infezione congenita più comune e rilevante in gravidanza e colpisce lo 0.2-2.2% dei nati vivi¹⁻³. È la principale causa di ipoacusia neurosensoriale non genetica e può associarsi a disabilità neurologica importante. In caso di trasmissione materno-fetale, circa il 10-15% dei neonati con infezione congenita da CMV sarà sintomatico alla nascita e fino al 25% dei bambini infetti presenterà una disabilità a lungo termine⁴. L'infezione da CMV può essere acquisita per la prima volta durante la gravidanza (infezione primaria) o può derivare dalla riattivazione di una precedente infezione o dalla reinfezione con un ceppo diverso del virus (infezione non primaria). La trasmissione dell'infezione al feto durante la gravidanza è più probabile in seguito ad un'infezione primaria rispetto alla non primaria^{5,6}. I nati da madri con infezione primaria da CMV hanno in media un rischio di infezione congenita del 30-40%, mentre quelli nati da madri dopo un'infezione non primaria hanno un rischio dell'1-2%^{6,7}. In caso di infezione materna primaria, il rischio di trasmissione aumenta all'aumentare dell'epoca gestazionale, passando dal 30% circa nel primo trimestre al 47% circa nel terzo trimestre^{8,9}. Sebbene il rischio di trasmissione materno-fetale sia minore nelle prime fasi della gravidanza, in caso di infezione congenita, il rischio di una sequela grave a lungo termine è più alto nel I trimestre rispetto al terzo trimestre¹⁰.

Diagnosi di infezione materna

Lo screening prenatale dell'infezione da CMV è offerto alle donne in gravidanza solo in alcuni Paesi europei, in Israele, in Australia e negli Stati Uniti. A partire da dicembre 2023, in Italia, l'Istituto Superiore di Sanità raccomanda di effettuare lo screening sierologico per il CMV alla prima visita in gravidanza, e comunque entro il primo trimestre¹¹. Le infezioni materne acquisite nel secondo e terzo trimestre di gravidanza non causano sequele a lungo termine¹⁰, quindi, anche se non esistono linee guida universali, sembra ragionevole eseguire il test almeno fino a 18-20 settimane di gestazione, per identificare le sierconversioni tardive del primo trimestre¹².

Gli obiettivi dello screening sono essenzialmente tre: 1) identificare le pazienti che potrebbero beneficiare dell'utilizzo del Valaciclovir che si è dimostrato efficace nel ridurre la trasmissione materno-fetale^{13,14}; 2) identificare i feti a rischio di sviluppare sequele in caso di infezione congenita; 3) identificare le pazienti sieronegative per il CMV e quindi fornire informazioni sulle misure igieniche e comportamentali per prevenire l'infezione¹⁵.

Lo screening sierologico in gravidanza si basa sul test delle IgM e IgG per il CMV, seguito dal test di avidità delle IgG in caso di positività delle IgM. Il solo test delle IgM ha una bassa specificità per

diagnosticare un'infezione primaria materna¹⁶, per varie ragioni: i) le IgM del CMV possono persistere per oltre 6 mesi dopo un'infezione primaria; ii) può verificarsi una cross-reattività con IgM di altre infezioni virali (es. Epstein-Barr virus); iii) le IgM possono essere il risultato di una stimolazione policlonale non specifica del sistema immunitario¹⁷. Pertanto, è opportuno eseguire il test per le IgG specifiche per il CMV insieme al test per le IgM, oltre al test di avidità delle IgG nelle donne sieropositive, per determinare il timing dell'infezione. In generale, un indice di avidità basso (<30%) è fortemente indicativo di una recente infezione primaria (entro i 3 mesi precedenti), mentre un indice di avidità alto (>60%) è fortemente indicativo di un'infezione pregressa (oltre i 3 mesi precedenti)¹⁶.

L'infezione primaria viene diagnosticata nel primo trimestre in presenza di almeno uno dei seguenti criteri: a) sieroconversione per CMV da IgG negative a IgG positive durante la gestazione, b) rilievo di IgM e IgG positive per CMV associate a bassa avidità delle IgG, c) rilievo di IgM e IgG positive per CMV con avidità intermedia per le IgG associata a positività dei test virologici (PCR per CMV positiva su sangue o su saliva o su urine).

Diagnosi di infezione fetale

La diagnosi di infezione fetale si basa sulla determinazione del DNA del CMV nel liquido amniotico con il test molecolare PCR (Reazione Polimerasica a Catena) real time. La maggior parte delle linee guida raccomanda di eseguire l'amniocentesi dopo la 20^a settimana di gestazione e almeno 6-8 settimane dopo l'infezione materna, al fine di ottenere una sensibilità ottimale^{17,18}. Uno studio recente ha analizzato l'efficacia della PCR per CMV in 2706 casi, dimostrando che questa metodica è affidabile per diagnosticare l'infezione fetale a partire dalla 17^a settimana di gestazione, a condizione che l'amniocentesi venga eseguita almeno 8 settimane dopo l'infezione materna^{19,20}. In tali circostanze, la specificità della PCR per CMV si avvicina al 100% e la sensibilità si attesta intorno all'87-95%²⁰. In una metanalisi di Chatzakis et al.²¹ è stato osservato che l'8% dei neonati risultati infetti dopo un'amniocentesi negativa non presentava sequele nel follow-up a 2-3 anni. Una possibile spiegazione di questi risultati è che la trasmissione verticale potrebbe essersi verificata successivamente a livello della placenta, portando ad un'infezione fetale tardiva. Di conseguenza, la carica virale nel liquido amniotico era troppo bassa per essere rilevata dalla PCR. Essendo l'infezione fetale tardiva non ha portato a conseguenze cliniche rilevanti¹⁰.

Indicatori prognostici prenatali dell'infezione congenita da CMV

I principali fattori che influenzano la prognosi in caso di infezione congenita da CMV sono rappresentati dall'epoca gestazionale al momento dell'infezione e la presenza e il tipo di anomalie fetali identificate all'ecografia¹⁷.

Epoca gestazionale al momento dell'infezione materna

Il rischio di trasmissione materno-fetale aumenta con l'avanzare dell'epoca gestazionale. In media, la probabilità di trasmissione verticale dopo un'infezione materna primaria è del 30-40%, ma cresce progressivamente con l'epoca gestazionale: 0–10% nel periodo preconcepimento, 25–45% nel periodo periconcezionale e nel primo trimestre, 45% nel secondo trimestre e 47–78% nel terzo trimestre¹⁰. L'associazione tra l'epoca gestazionale al momento dell'infezione materna primaria da CMV e l'esito neonatale è ancora poco definita, principalmente perché il timing dell'infezione materna è spesso difficile da determinare con precisione, a causa dell'assenza di un programma sistematico di screening sierologico prenatale e del fatto che il 90% delle infezioni primarie è asintomatico. Tuttavia, emergono sempre più evidenze che un'infezione acquisita nelle fasi iniziali della gestazione (periconcezionale o primo trimestre) sia associata a un rischio più elevato di danni gravi per il feto/neonato, mentre un'infezione materna acquisita prima del concepimento o nel terzo trimestre sembra comportare un rischio molto basso di conseguenze fetali o neonatali^{10,22,23}.

Anomalie ecografiche correlate all'infezione congenita da CMV

In accordo con Ville et al.²⁴ le anomalie ecografiche possono essere classificate come anomalie cerebrali severe, anomalie cerebrali lievi o anomalie extracerebrali. Nella tabella sottostante viene riportata la classificazione.

<i>Anomalie cerebrali severe</i>	<i>Anomalie cerebrali lievi</i>	<i>Anomalie extracerebrali</i>
Ventricolomegalia ≥ 15 mm Iperecogenicità periventricolare Idrocefalo Microcefalia $< -2SD$ Cisterna magna ≥ 8 mm Ipoplasi del verme Poroencefalia Lissencefalia Lesioni cistiche periventricolari della sostanza bianca Agenesia del corpo calloso	Ventricolomegalia ($> 10-15$ mm) Adesioni intraventricolari Calcificazioni cerebrali Cisti subependimali Cisti del plesso coroideo Calcificazioni dei gangli della base	Intestino iperecogeno Epatomegalia Splenomegalia IUGR (< 5 percentile) Oligoidramnios Polidramnios Ascite Versamento pleurico Idrope fetale, edema sottocutaneo Placentomegalia ≥ 40 mm Calcificazioni intraepatiche

Da Ville et al.²⁴

In caso di presenza all'ecografia di anomalie cerebrali severe la prognosi è sfavorevole^{25,26}, mentre è incerta se sono presenti anomalie cerebrali lievi o anomalie extracerebrali¹⁷. Se l'ecografia eseguita in epoca prenatale è normale il rischio di sequele gravi a lungo termine è estremamente basso^{25,26}.

Prevenzione della trasmissione materno-fetale mediante Valaciclovir

Nel 2020 è stato pubblicato su *The Lancet* uno studio randomizzato controllato per valutare l'efficacia di alte dosi di Valaciclovir nella prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da citomegalovirus (CMV)¹³. Lo studio ha coinvolto 90 donne con infezione primaria da CMV acquisita nel primo trimestre di gravidanza o in epoca periconcezionale, randomizzate a ricevere Valaciclovir (8 g/giorno) o placebo. Il trattamento con Valaciclovir ha ridotto del 71% il tasso di trasmissione materno-fetale, dal 29.8% all'11.1% ($p = 0.03$)¹³. Nei casi di infezione primaria acquisita nel primo trimestre, il trattamento è stato associato a una riduzione statisticamente significativa dell'infezione fetale (dal 48% al 22%); tuttavia, nelle infezioni acquisite in epoca periconcezionale, l'effetto non è stato osservato, probabilmente a causa dell'intervallo più lungo tra l'infezione materna e l'inizio della terapia o per le piccole dimensioni del campione¹³.

Altri due studi osservazionali e due metanalisi hanno successivamente confermato l'efficacia del Valaciclovir nella prevenzione dell'infezione congenita da CMV in gravidanza²⁷⁻³⁰.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

In Italia, la gestione dell'infezione da CMV nelle donne in gravidanza e nei loro neonati era basata su un documento di consenso multidisciplinare rilasciato nel 2012, che non raccomandava alcun trattamento materno durante la gravidanza³¹. Tuttavia, alla luce delle evidenze più recenti, a dicembre 2020, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha incluso il Valaciclovir (VCV) nell'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale secondo la legge n.648/1996³². Da allora, l'uso del Valaciclovir è entrato nella pratica clinica come trattamento standard per la prevenzione secondaria dell'infezione fetale da CMV (cCMV) e per il trattamento della malattia fetale da CMV da lieve a moderata durante la gravidanza.

Per monitorare l'efficacia e la sicurezza del Valaciclovir è stato avviato nel 2020 lo studio osservazionale multicentrico MEGAL-ITALI, incentrato sull'infezione da CMV in gravidanza³². L'obiettivo dello studio è valutare e confrontare gli esiti delle gravidanze con infezione primaria da Citomegalovirus acquisita in epoca periconcezionale o nelle prime fasi della gravidanza, e dei loro feti e neonati, prima e dopo l'introduzione del trattamento materno con Valaciclovir in Italia.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico, arruolando donne in gravidanza con infezione primaria da CMV che si sono rivolte ai centri partecipanti tra gennaio 2020 e giugno 2022. In Italia, durante il periodo di arruolamento, lo screening sierologico per il CMV in gravidanza non era raccomandato dalle linee guida nazionali. Tuttavia, veniva comunemente prescritto da ginecologi o medici di base nel primo trimestre.

Criteri di inclusione e dati raccolti

Abbiamo incluso tutte le donne in gravidanza che si sono presentate nei centri partecipanti e che rispettavano i criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento con Valaciclovir (VCV), ossia un'infezione primaria da CMV acquisita nel periodo periconcezionale o entro le 24 settimane di gestazione³³. La definizione di infezione materna primaria da CMV utilizzata è quella indicata dall'AIFA nel documento tecnico sul trattamento con VCV³³: (1) sieroconversione delle IgG specifiche per CMV, definita come un test IgG negativo seguito da uno positivo durante la gravidanza; (2) presenza di IgG e IgM positive con basso indice di avidità delle IgG; e (3) IgG e IgM positive, indice di avidità delle IgG intermedio e presenza di DNA del CMV in almeno un fluido corporeo (sangue, saliva o urine) durante la gravidanza.

La diagnosi di infezione da CMV congenito (cCMV) alla nascita è stata definita dalla presenza di DNA del CMV nelle urine del neonato entro le prime 2 settimane di vita.

Per ogni donna arruolata, abbiamo raccolto dati sull'epoca gestazionale stimata dell'infezione materna secondo i criteri di Revello et al.³⁴, la presenza di sintomi materni correlati al CMV, i risultati degli esami di laboratorio materni (IgG e IgM CMV, avidità delle IgG e DNA del CMV nel sangue, urine, saliva e liquido amniotico materni), epoca gestazionale dell'amniocentesi, eventuali aborti o interruzioni di gravidanza, epoca gestazionale del parto, l'insorgenza di complicazioni ostetriche, i risultati di laboratorio del neonato (DNA del CMV in urine, sangue o saliva entro 2 settimane dalla nascita), la presenza di sintomi correlati a cCMV nel neonato secondo la definizione della Società Europea per le Malattie Infettive Pediatriche (ESPID)³⁵, e l'eventuale uso di valganciclovir nel neonato. Inoltre, per le donne trattate con VCV, abbiamo raccolto i dati disponibili sul regime di trattamento, la durata della terapia, l'insorgenza di effetti collaterali associati e l'intervallo di tempo tra la data stimata di infezione e l'inizio del trattamento. I dati clinici e di laboratorio sono stati estratti da cartelle cliniche elettroniche o cartacee, in base alla disponibilità dei vari centri partecipanti.

Esiti

L'esito primario era la trasmissione materno-fetale al momento dell'amniocentesi. Gli esiti secondari includevano l'interruzione di gravidanza (IVG), la diagnosi di infezione congenita da CMV alla nascita (presenza di DNA del CMV nelle urine del neonato entro 2 settimane di vita), la presenza di infezione cCMV sintomatica alla nascita (secondo la definizione dell'ESPID) e un esito composito (IVG o diagnosi di cCMV alla nascita).

Trattamento con Valaciclovir e protocollo di follow-up

Secondo le raccomandazioni tecniche dell'AIFA³³, il Valaciclovir (VCV) può essere utilizzato nelle donne in gravidanza che contraggono un'infezione primaria da CMV (come definito in precedenza) nel periodo periconcezionale o entro le 24 settimane di gestazione, con una dose di 2 g ogni 6 ore (8 g al giorno complessivo).

Le gestanti idonee dovrebbero iniziare il trattamento il prima possibile dopo la diagnosi di infezione primaria da CMV. Il trattamento può essere sospeso se la donna si sottopone ad amniocentesi e la ricerca del DNA del CMV è negativa. L'amniocentesi deve essere eseguita almeno 8 settimane dopo l'infezione primaria e non prima delle 20ª settimana di gestazione. Se l'amniocentesi è positiva, il trattamento deve continuare solo in presenza di segni ecografici suggestivi di una malattia fetale lieve o moderata; in caso contrario, deve essere interrotto. Se la gestante rifiuta l'amniocentesi, la terapia viene proseguita fino alla 26ª settimana di gestazione. I criteri di esclusione per il trattamento includono livelli di creatinina superiori a 1,1 mg/dL e una filtrazione glomerulare inferiore a 90 mL/min.

Il monitoraggio durante il trattamento con VCV prevede:

- (1) esami del sangue per la gestante (emocromo completo con formula, transaminasi, gamma-glutamilttransferasi, bilirubina totale e frazionata, creatinina e CMV DNA nel sangue) all'inizio del trattamento, dopo una settimana e ogni 14 giorni successivamente;
- (2) ecografie ostetriche di secondo livello ogni 2-4 settimane;
- (3) amniocentesi per la ricerca del DNA del CMV tramite PCR;
- (4) controlli sul neonato: ricerca del DNA del CMV tramite PCR nelle urine del neonato entro 2 settimane dalla nascita e valutazione clinica.

Le donne in gravidanza non trattate prima dell'autorizzazione del VCV da parte dell'AIFA sono state gestite secondo il documento di consenso nazionale multidisciplinare del 2012, che raccomandava

amniocentesi, ecografia ostetrica e test virologici neonatali con le stesse tempistiche descritte sopra³¹. Nel gruppo delle pazienti non trattate con VCV sono state escluse quelle che hanno ricevuto un trattamento con immunoglobuline durante la gravidanza.

Il protocollo è stato approvato dai comitati etici locali per tutti i centri partecipanti (codice presso il centro di coordinamento 17802_bio; codice centro locale: 1067/2020/OSS/AOUBo).

Analisi statistica

L'analisi descrittiva è stata presentata come media $\pm$ deviazione standard per le variabili quantitative e n/N (%) per le variabili categoriche. Quando appropriato, è stato calcolato l'odds ratio.

Abbiamo valutato l'effetto del trattamento sulla trasmissione materno-fetale al momento dell'amniocentesi, sull'interruzione di gravidanza (IVG), sulla diagnosi di infezione da CMV congenito (cCMV) alla nascita, sull'infezione sintomatica da cCMV alla nascita e su un esito composito (IVG o diagnosi di cCMV alla nascita). Per ottenere una stima accurata dell'effetto del trattamento abbiamo utilizzato un modello strutturale marginale³⁶ con ponderazione per probabilità inversa, che tiene conto del confondimento dovuto alle variabili osservate prima del trattamento, della selezione legata all'assenza di esito e della censura per le IVG (gli esiti neonatali non sono disponibili in caso di IVG). Inizialmente, sono stati costruiti modelli di regressione per stimare i pesi, basati sulla probabilità che ogni partecipante ricevesse il trattamento in base alle sue caratteristiche. Successivamente, questi pesi sono stati utilizzati per calcolare l'odds ratio (OR) aggiustato per ogni esito, confrontando il gruppo di trattamento con il gruppo di controllo.

L'analisi è stata eseguita sia sull'intero dataset sia sui sottogruppi di donne definiti secondo i criteri di arruolamento del trial clinico condotto da Shahar-Nissan et al¹³. Abbiamo inoltre esaminato come il momento dell'insorgenza dell'infezione possa influire sull'effetto del trattamento.

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software statistico Stata (versione 17; StataCorp, College Station, TX).

RISULTATI

Nello studio sono state incluse 447 donne in gravidanza provenienti da 10 centri: 205 pazienti sono state trattate con VCV (gruppo VCV, inclusa 1 gravidanza gemellare), mentre 242 pazienti non hanno ricevuto il trattamento (gruppo senza VCV, incluse 2 gravidanze gemellari). Solo 6 centri sono stati in grado di fornire dati sia per le donne trattate che per quelle non trattate, mentre i restanti centri sono riusciti a fornire solo i dati relativi alle pazienti osservate più di recente a causa di problemi nel recupero di dati retrospettivi. Le principali caratteristiche basali delle donne in gravidanza incluse sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti in gravidanza con infezione primaria da CMV in totale e in base al trattamento ricevuto.

Variabile	VCV (n=205)	No VCV (n=242)	Totale (n=447)
Età materna (anni), media (SD)	31.6 (5.3)	31.2 (5.5)	31.4 (5.4)
Tipo di gravidanza			
Singola	204 (99.5%)	240 (99.2%)	444 (99.3%)
Gemellare	1 (0.5%)	2 (0.8%)	3 (0.7%)
Presenza di sintomi materni correlati al CMV*	11/206 (5.3%)	10/244 (4.1%)	21/450 (4.7%)
EG infezione da CMV*			
Periconcezionale	36/206 (17.5%)	58/244 (23.8%)	94/450 (20.9%)
Primo trimestre	143/206 (69.4%)	152/244 (62.3%)	295/450 (65.6%)
Secondo trimestre	27/206 (13.1%)	34/244 (13.9%)	61/450 (13.6%)
EG inizio del trattamento			
Primo trimestre	51/205 (24.9%)	—	—
Secondo trimestre	154/205 (75.1%)	—	—
Tempo dall'infezione all'inizio della terapia (settimane), media (SD)	7.9 (4.6)	—	—
Periconcezionale	15.6 (5.5)	—	—
Primo trimestre	8.0 (3.9)	—	—
Secondo trimestre	4.6 (3.1)	—	—
Amniocentesi*			
Positiva	20/206 (9.7%)	37/244 (15.2%)	57/450 (12.7%)
Negativa	116/206 (56.3%)	97/244 (39.8%)	213/450 (47.3%)
Non eseguita	70/206 (34%)	110/244 (45%)	180/450 (40%)
Epoca gestazionale amniocentesi (settimane), media (SD)	20.7 (1.3)	20.9 (1.9)	20.8 (1.6)
Durata terapia con VCV (giorni), media (SD)	57.8 (32)	—	—
Regime di trattamento VCV			
2g, 4 volte al giorno	203/205 (99%)	—	—
4g, 2 volte al giorno	2/205 (1%)	—	—

*Calcolati utilizzando come denominatore il numero dei feti (gruppo VCV = 206; gruppo no VCV = 244).

L'età media, l'epoca gestazionale al momento dell'infezione e la presenza di eventuali sintomi materni correlati al CMV erano simili tra le donne nel gruppo VCV e quelle non trattate. Il tempo dall'infezione all'inizio del trattamento è stato in media di 7.9 settimane e il trattamento è stato avviato nel 24.9% dei casi nel I trimestre, mentre nel 75.1% nel secondo trimestre.

La tabella 2 riporta il tempo medio dalla diagnosi di infezione primaria all'inizio del trattamento, in base al centro, per quanto riguarda le donne trattate con Valaciclovir.

Tabella 2. Tempo medio (in settimane) dalla diagnosi di infezione all'inizio del trattamento in base al centro per quanto riguarda le donne trattate con Valaciclovir.

	Tempo da infezione – trattamento (settimane), media (SD)
Pavia	8.7 (4.8)
Roma INMI	7.7 (5.2)
Brescia	7.1 (3.9)
Firenze	6.4 (3.7)
Bologna	5.8 (3)
Napoli	9.6 (5.5)
Catanzaro	10.4 (2.7)
Roma OPBG	11.8 (4.9)
Bari	9.7 (2.8)
Monza	9.6 (4.2)

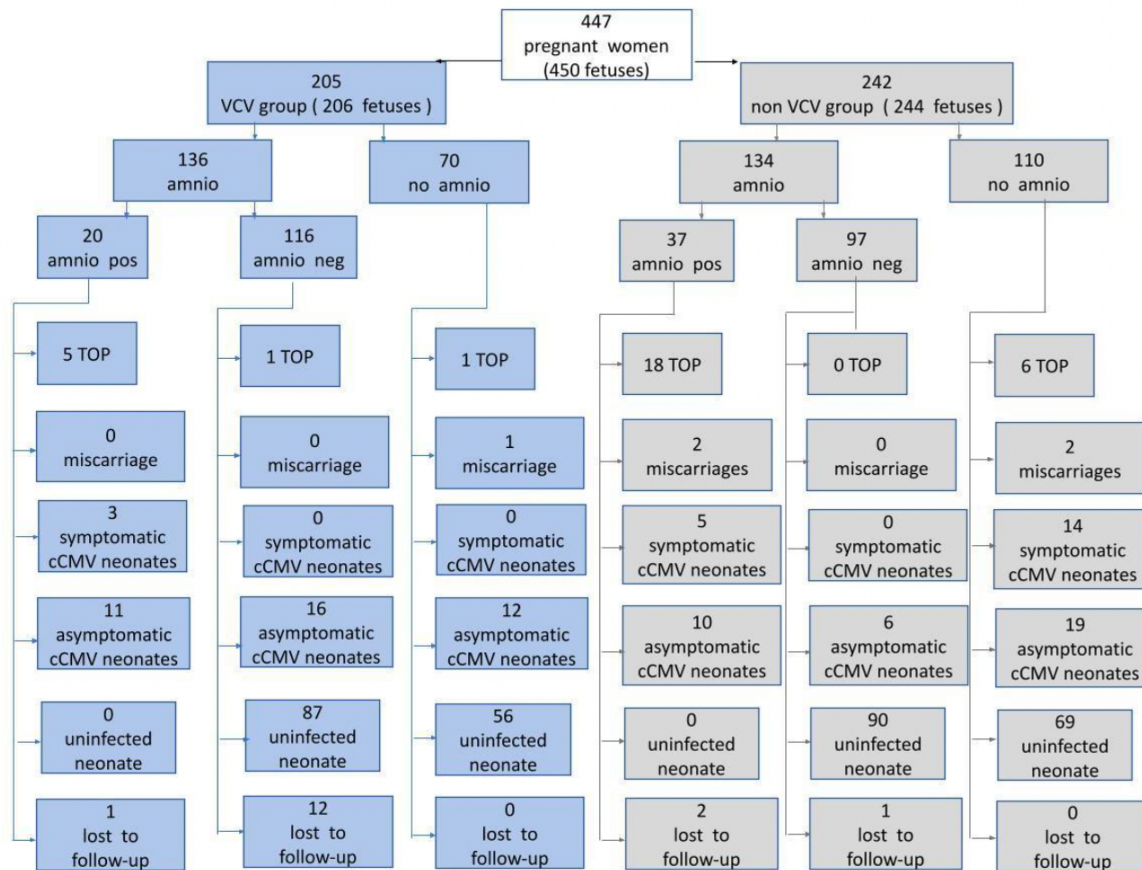
Nella tabella 3 viene riportato il tasso grezzo di trasmissione materno-fetale al momento dell'amniocentesi e alla nascita nei vari centri.

Tabella 3. Tasso di trasmissione al momento dell'amniocentesi o alla nascita secondo il centro (le donne con una gravidanza gemellare sono state conteggiate due volte).

	Gruppo VCV		Gruppo No VCV	
	Amniocentesi positiva n/N (%)	cCMV alla nascita n/N (%)	Amniocentesi positiva n/N (%)	cCMV alla nascita n/N (%)
Pavia	5/34 (14.7%)	14/35 (40%)	1/1 (100%)	2/22 (100%)
Roma INMI	5/28 (17.6%)	8/33 (24.2%)		
Brescia	1/16 (6.2%)	4/32 (12.5%)	3/16 (18.7%)	11/47 (23.4%)
Firenze	3/16 (18.7%)	6/24 (25%)	6/13 (46.1%)	5/19 (26.3%)
Bologna	1/17 (5.9%)	1/26 (3.8%)	5/51 (9.8%)	9/64 (14.1%)
Napoli	1/13 (7.7%)	3/18 (16.7%)		
Catanzaro	1/2 (50%)	2/7 (28.6%)		
Roma OPBG	1/6 (16.7%)	1/4 (25%)		
Bari	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)	20/44 (45.4%)	20/48 (41.7%)
Monza	1/2 (50%)	2/3 (66.7%)	2/9 (22.2%)	7/33 (21.2%)

La Figura 1 mostra gli esiti delle pazienti arruolate, dei loro feti e neonati.

Figura 1. Esiti delle pazienti arruolate, dei loro feti e neonati.



La Tabella 4 riporta, per ciascun esito, la distribuzione osservata in base al trattamento, l'OR grezzo e l'OR aggiustato dall'analisi ponderata, con i rispettivi intervalli di confidenza (CI) al 90%. È stato riportato anche il valore P del test statistico per l'ipotesi nulla di nessun effetto causale del trattamento. Tenendo conto dei confondenti e del possibile bias di selezione legato al fatto che solo una parte delle donne ha eseguito l'amniocentesi, il trattamento riduce del 61% la probabilità di un'amniocentesi positiva rispetto al non trattamento (OR aggiustato, 0.39; CI al 90%, 0.22–0.68; $P=0.005$), suggerendo che il valaciclovir ha avuto un chiaro effetto protettivo.

Il tasso di IVG è stato inferiore nel gruppo VCV rispetto al gruppo senza VCV, con un OR grezzo pari a 0.32. Dopo l'aggiustamento, l'OR è risultato leggermente più alto (OR aggiustato, 0.36; CI al 90%, 0.17–0.75; $P=0.021$). La maggior parte delle IVG sono state decise in seguito al riscontro di positività del DNA del CMV nel liquido amniotico (5/7 [71.4%] nel gruppo VCV e 18/24 [75.0%] nel gruppo senza VCV), mentre i casi di IVG tra le donne con un'amniocentesi negativa al CMV sono legati ad anomalie fetali rilevate all'ecografia, non correlate al CMV. Il tasso di diagnosi di infezione congenita

da CMV alla nascita (DNA del CMV positivo nelle urine entro 2 settimane di vita) è risultato simile nel gruppo trattato con VCV e in quello senza VCV. Bisogna sottolineare che il tasso di diagnosi di infezione congenita da CMV alla nascita dopo un'amniocentesi negativa è risultato più alto nel gruppo VCV rispetto al gruppo senza VCV (16/103 [15.5%] e 6/89 [6.7%], rispettivamente). Questo risultato spiega il tasso aumentato di diagnosi di infezione congenita da CMV alla nascita rispetto alle diagnosi di infezione congenita da CMV al momento dell'amniocentesi. Abbiamo stimato una riduzione dell'83% delle probabilità di sintomi nel neonato se la madre esegue il trattamento (OR aggiustato, 0.17; CI al 90%, 0.06–0.49; P=0.006). Solo 3 su 42 neonati (7.1%) con infezione congenita da CMV nel gruppo VCV erano sintomatici alla nascita rispetto a 19 su 54 neonati (35.2%) con infezione congenita da CMV nel gruppo senza VCV. I 3 neonati sintomatici con infezione congenita da CMV nel gruppo VCV presentavano un'amniocentesi positiva nel II trimestre. Due pazienti nel gruppo trattato con VCV e amniocentesi positiva hanno continuato il trattamento con VCV nel terzo trimestre, come da nota AIFA, per la presenza di segni ecografici suggestivi di malattia fetale lieve o moderata.

Tabella 4. Esiti del trattamento (amniocentesi positiva, IVG, cCMV alla nascita, cCMV sintomatico alla nascita, IVG o cCMV alla nascita).

Esito	VCV n/N (%)	No VCV n/N (%)	OR 90% IC	aOR 90% IC	P value
Amniocentesi positiva per CMV DNA	20/136 (14.7)	37/134 (27.6)	0.45 (0.27-0.75)	0.39 (0.22-0.68)	.005
IVG	7/206 (3.4)	24/244 (9.8)	0.32 (0.15-0.67)	0.36 (0.17-0.75)	.021
cCMV alla nascita	42/185 (22.7)	54/213 (25.3)	0.86 (0.59-1.27)	0.85 (0.57-1.26)	.500
cCMV sintomatico alla nascita	3/185 (1.6)	19/213 (8.9)	0.16 (0.06-0.48)	0.17 (0.06-0.49)	.006
IVG o cCMV alla nascita	51/206 (24.7)	84/244 (34.4)	0.63 (0.44-0.89)	0.62 (0.44-0.88)	.024

Nella tabella 5 sono riportati i dettagli dei 22 neonati sintomatici con infezione congenita. Il trattamento con valganciclovir è stato utilizzato in 23 su 54 neonati (42.6%) con infezione congenita da CMV nel gruppo senza VCV e in 9 su 42 neonati (21.4%) con infezione congenita da CMV nel gruppo VCV (OR, 2.72). Nel complesso, abbiamo trovato un effetto protettivo del trattamento sull'insorgenza dell'evento composito IVG o positività delle urine del neonato entro 2 settimane di vita, con un OR aggiustato pari a 0.62 (CI al 90%, 0.44–0.88; P=0.024).

Tabella 5. Caratteristiche dei 22 neonati sintomatici con infezione congenita da CMV.

Caso	Trattamento VCV in gravidanza	Durata del trattamento (giorni)	Timing infezione primaria materna	CMV DNA nel liquido amniotico (copie/ml)	Sintomi neonatali correlati a infezione cCMV	Trattamento con Valganciclovir
1	Si (fino a 22 settimane)	32	I trimestre	296.210	Cisti periventricolari e alterazioni corticali alla RM cerebrale	Si
2	Si (fino a 33 settimane)	124	II trimestre	526	Vasculopatia lenticolostriatale all'ecografia cerebrale	Si
3	Si (fino al parto)	164	I trimestre	139.000	Ipoacusia monolaterale	Si
4	No	NA	II trimestre	Non eseguita	Emorragia retinica	Si
5	No	NA	I trimestre	566.000	Ritardo di crescita	Si
6	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Iperintensità della sostanza bianca alla RM cerebrale e segni di vasculopatia lenticolostriatale all'ecografia cerebrale	Si
7	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ritardo di crescita, vasculopatia lenticolostriatale e calcificazioni all'ecografia cerebrale	Si
8	No	NA	Periconcezionale	Non eseguita	Ecografia cerebrale: lieve ventricolomegalia, cisti subependimali, iperrecogenicità periventricolare lieve; Eco addome: cisti spleniche; RM cerebrale: alterazioni del segnale della sostanza bianca	Si
9	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ecografia cerebrale: cluster di cisti nel solco caudotalamico sinistro e una cisti nel plesso coroideo sinistro. Area di atrofia corioretinica pigmentata di circa 1 mm di diametro nell'occhio sinistro.	Si
10	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ecografia cerebrale: cluster di cisti a livello del solco caudotalamico di	Si

					destra. Ipoacusia sinistra profonda.	
11	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ecografia cerebrale: cluster di cisti subependimali a sinistra	Si
12	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ecografia cerebrale: cisti congenita e vasculopatia lenticolostriatale; ecografia addome: lieve versamento tra le anse intestinale e presenza di linfonodi nell'ilo epatico. Minima pielectasia bilaterale.	Si
13	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ipoacusia bilaterale	Si
14	No	NA	I trimestre	Non eseguita	Ipoacusia monolaterale	Si
15	No	NA	I trimestre	1,250,000	Ipoacusia monolaterale	Si
16	No	NA	Periconcenzionale	Non eseguita	Ipoacusia monolaterale	Si
17	No	NA	I trimestre	246.420	Ipoacusia monolaterale	Si
18	No	NA	Periconcezionale	Non eseguita	Ipoacusia monolaterale	Si
19	No	NA	I trimestre	800.000	Emorragie retiniche peripapillari, ipoacusia monolaterale	Si
20	No	NA	Periconcezionale	Non eseguita	Cisti subependimali bilaterali alla RM cerebrale. Ipoacusia monolaterale.	Si
21	No	NA	I trimestre	6.200	Cisti setto pellucido. Emorragia nella regione temporale destra e nella regione occipitale cortico-subcorticale sinistra.	Si
22	No	NA	II trimestre	Non eseguita	RM cerebrale: iperintensità della sostanza bianca parietale e frontale anteriore bilaterale. Piccolo strato emorragico extra-assiale nella fossa cranica media sinistra	Si

Restringendo l'analisi alle donne in gravidanza che soddisfano i criteri di inclusione utilizzati nel trial controllato randomizzato di Shahar-Nissan et al.¹³ (ossia, donne con infezione primaria da CMV

acquisita nel periodo periconcezionale o fino a 14 settimane di gestazione e trattamento con VCV iniziato entro 16 settimane di gestazione), l'effetto protettivo del VCV sulla trasmissione al momento dell'amniocentesi, sull'IVG e sull'infezione congenita da CMV sintomatica alla nascita è stato confermato (Tabella 6). Considerando separatamente il gruppo di infezione periconcezionale e quello di infezione nel primo trimestre, l'ipotesi nulla di nessun effetto causale non è stata rigettata, probabilmente a causa del piccolo numero di pazienti nei 2 sottogruppi (Tabella 6).

Tabella 6. Esiti del trattamento includendo solo le pazienti che soddisfano i criteri del RCT di Sharan-Nissan¹³ (amniocentesi positiva, IVG, cCMV alla nascita, cCMV sintomatico alla nascita, IVG o cCMV alla nascita).

Pazienti che soddisfano i criteri del RCT di Sharan-Nissan et al. ¹³ , 2020 (n=333)					
Esito	VCV n/N (%)	No VCV n/N (%)	OR 90% IC	aOR 90% IC	P value
Amniocentesi positiva per CMV DNA	13/98 (13.3)	35/132 (26.5)	0.42 (0.23-0.76)	0.48 (0.26-0.88)	.047
IVG	6/123 (4.9)	26/210 (12.4)	0.36 (0.17-0.78)	0.35 (0.16-0.78)	.030
cCMV alla nascita	25/107 (23.4)	36/181 (19.9)	1.23 (0.76-1.99)	0.86 (0.48-1.54)	.669
cCMV sintomatico alla nascita	2/107 (1.9)	17/181 (9.4)	0.18 (0.05-0.64)	0.17 (0.03-0.96)	.093
IVG o cCMV alla nascita	31/123 (25.2)	62/210 (29.5)	0.80 (0.53-1.23)	0.81 (0.52-1.24)	.410

Pazienti che soddisfano i criteri del RCT di Sharan-Nissan et al. ¹³ , 2020 (solo infezioni periconcezionali) (n=88)					
Outcome	VCV n/N (%)	No VCV n/N (%)	OR 90% IC	aOR 90% IC	P value
Amniocentesi positiva per CMV DNA	3/25 (12.0)	10/32 (31.2)	0.30 (0.09-0.99)	0.33 (0.09-1.23)	.164
IVG	3/30 (10.0)	8/58 (13.8)	0.69 (0.21-2.26)	0.74 (0.22-2.51)	.688
cCMV alla nascita	3/22 (13.6)	9/49 (18.4)	0.70 (0.21-2.30)	1.06 (0.23-4.92)	.947
cCMV sintomatico alla nascita	0/22 (0)	4/49 (8.2)	—	—	—
IVG o cCMV alla nascita	6/30 (20.0)	17/58 (29.3)	0.60 (0.25-1.46)	0.77 (0.30-1.93)	.638

Pazienti che soddisfano i criteri del RCT di Sharan-Nissan et al. ¹³ , 2020 (solo infezioni del I trimestre) (n=245)					
Outcome	VCV n/N (%)	No VCV n/N (%)	OR 90% IC	aOR 90% IC	P value
Amniocentesi positiva per CMV DNA	10/73 (13.7)	25/100 (25.0)	0.48 (0.24-0.94)	0.57 (0.28-1.15)	.191
IVG	3/93 (3.2)	18/152 (11.8)	0.25 (0.10-0.81)	0.25 (0.08-0.75)	.039
cCMV alla nascita	22/85 (25.9)	27/132 (20.5)	1.35 (0.79-2.33)	0.96 (0.48-1.95)	.934
cCMV sintomatico alla nascita	2/85 (2.3)	13/132 (9.9)	0.22 (0.06-0.79)	0.23 (0.04-1.35)	.172
IVG o cCMV alla nascita	25/93 (26.9)	45/152 (29.6)	0.87 (0.54-1.42)	0.84 (0.51-1.39)	.570

Delle 205 donne trattate, 19 (9.3%) hanno riportato una reazione avversa potenzialmente correlata al trattamento con VCV (cefalea in 5 casi, problemi gastrointestinali in 5 casi, tossicità renale in 4 casi, astenia in 3 casi e vertigini in 2 casi), classificata come lieve in 17 casi e moderata in 2 casi (entrambi casi di tossicità renale). Le 4 donne (1.9%) con tossicità renale (3 donne trattate con 2 g 4 volte al giorno e 1 trattata con 4 g 2 volte al giorno) hanno presentato un lieve aumento del livello di creatinina (livello massimo di creatinina di 1.5 mg/dL in 1 paziente), che è risultato reversibile dopo la sospensione del trattamento. In 2 donne con aumento del livello di creatinina, il trattamento è stato interrotto prima del previsto.

DISCUSSIONE

Risultati principali

Il trattamento con VCV nelle donne in gravidanza con infezione primaria da CMV riduce significativamente il tasso di amniocentesi positive, interruzioni volontarie di gravidanza e infezioni sintomatiche da cCMV alla nascita. Il VCV non ha ridotto il tasso di neonati con diagnosi di infezione cCMV alla nascita.

Interpretazione dei risultati

La riduzione della trasmissione materno-fetale del CMV diagnosticata tramite amniocentesi è risultata inferiore rispetto ai dati riportati nello studio clinico di Shahar-Nissan et al.³⁷ (61% contro 70%). Le cause di questa discrepanza non sono del tutto chiare, ma potrebbero essere legate a diversi fattori. In primo luogo, lo studio ha raccolto dati dalla pratica clinica in contesti regionali diversi, dove il test del CMV e i percorsi di riferimento per le donne con infezione primaria non sono ben definiti. L'intervallo di tempo tra l'infezione materna e l'inizio del trattamento è stato relativamente lungo (7.9 settimane) e ha mostrato una notevole variabilità tra i vari centri. Lo studio precedente di Shahar-Nissan et al.¹³ ha evidenziato come l'efficacia del trattamento possa dipendere dal tempo intercorso tra l'infezione materna e l'avvio della terapia. Si stima che la sequenza di eventi che portano all'infezione fetale richieda circa 7-8 settimane. Nel nostro studio non abbiamo osservato un'efficacia significativamente differente del VCV, considerando il timing dell'infezione materna, i criteri di arruolamento e il ritardo stimato dell'inizio del trattamento. Solo le donne con infezione acquisita nel secondo trimestre di gravidanza hanno mostrato un tasso significativamente più basso di neonati con diagnosi di cCMV alla nascita, rispetto ai controlli non trattati. Questo risultato potrebbe essere attribuito a un certo grado di imprecisione nella stima del momento dell'infezione materna, dovuto alla varietà di test di laboratorio effettuati nei diversi centri e alle diverse tempistiche di esecuzione degli esami nelle donne in gravidanza, a causa dell'assenza di un programma di screening nazionale al momento dell'arruolamento³⁸. Recentemente, Amir et al.³⁹ hanno pubblicato i risultati di un protocollo per la prevenzione secondaria dell'infezione da cCMV con Valaciclovir, dopo un'infezione contratta nelle prime fasi della gravidanza. Limitando l'inizio del trattamento a un massimo di 9 settimane dal momento presunto dell'infezione, l'effetto protettivo del VCV è stato osservato non solo per le infezioni acquisite nel primo trimestre di gravidanza, ma anche per quelle periconcezionali³⁹.

Il nostro studio ha inoltre evidenziato che il trattamento con VCV è associato a una significativa riduzione delle interruzioni volontarie di gravidanza (riduzione relativa del 64%), soprattutto grazie al minor numero di amniocentesi positive per CMV DNA. Sebbene la prevalenza dell'infezione da cCMV alla nascita fosse simile tra i neonati di donne trattate e non trattate, abbiamo riscontrato una riduzione della prevalenza dell'infezione sintomatica da cCMV alla nascita. Alcuni neonati asintomatici con cCMV sono stati trattati con Valganciclovir, nonostante né le linee guida italiane né quelle internazionali lo raccomandino. In questi casi, il trattamento neonatale è stato probabilmente somministrato a causa di una forma lieve della malattia, caratterizzata da segni isolati o transitori alla nascita, che non rientravano nei criteri ESPID per la malattia sintomatica da cCMV alla nascita. La mancanza di differenza nel tasso di neonati con cCMV alla nascita è principalmente dovuta all'elevato numero di infezioni diagnosticate alla nascita dopo un'amniocentesi negativa nel gruppo VCV. È importante sottolineare che tutti i 16 neonati con diagnosi di cCMV alla nascita, successiva a un'amniocentesi negativa, erano asintomatici. Inoltre, il maggior numero di interruzioni di gravidanza dopo un'amniocentesi positiva per CMV DNA nel gruppo non trattato con VCV ha ridotto la frequenza di neonati con cCMV in questo gruppo. L'esito composito (IVG o diagnosi di cCMV alla nascita) è risultato significativamente più frequente nel gruppo no-VCV (34.4%) rispetto al gruppo trattato con VCV (24.7%).

Tra le 103 donne con amniocentesi negativa, per le quali erano disponibili i dati neonatali, il tasso di diagnosi di cCMV alla nascita è stato del 15.5%, rispetto al 6.7% osservato tra le donne non trattate della nostra coorte. Nel trial clinico di Shahr-Nissan et al.¹³, gli autori hanno riportato un tasso di diagnosi di infezione da CMV alla nascita del 20%, con un 10% tra le donne con amniocentesi negativa. Nel loro studio osservazionale, De Santis et al.³⁸ hanno invece segnalato un tasso di infezione da CMV alla nascita del 42% nelle donne trattate con VCV fino all'amniocentesi, con un tasso del 30% tra coloro che avevano l'amniocentesi negativa. Uno studio precedente, condotto in assenza di trattamento con VCV, ha dimostrato che il rischio di diagnosi di infezione da CMV dopo un'amniocentesi negativa era circa l'8%⁴⁰, un valore simile a quello rilevato nel nostro studio tra le donne non trattate. Egloff et al.⁴¹, nella loro serie di donne in gravidanza trattate con VCV, hanno riportato un risultato leggermente diverso, descrivendo solo 1 caso di infezione da CMV alla nascita su 44 donne con amniocentesi negativa (2%). Tuttavia, in quello studio, la durata del trattamento con VCV non era chiaramente specificata e, in alcuni casi, potrebbe essere stata prolungata fino al parto.

In conclusione, queste osservazioni suggeriscono che l'uso del VCV potrebbe influenzare il decorso della malattia, ritardando la trasmissione materno-fetale fino a dopo l'amniocentesi, quando il trattamento viene interrotto. L'aumento del tasso di diagnosi di infezione da CMV alla nascita (cCMV) dopo un'amniocentesi negativa potrebbe essere legato a una ripresa della replicazione virale dopo la sospensione del farmaco, come osservato in altri tipi di pazienti affetti da CMV^{42,43}. Un recente caso clinico ha sollevato la possibilità che il trattamento con VCV, durante l'infezione primaria da CMV, possa ritardare la risposta immunitaria adattativa materna⁴⁴, contribuendo così a spiegare l'inaspettato aumento del tasso di diagnosi di cCMV alla nascita dopo un'amniocentesi negativa. La rilevanza clinica della diagnosi di infezione da cCMV dopo un'amniocentesi negativa è probabilmente minima o nulla, come suggerito dalle conclusioni di una recente revisione sistematica e meta-analisi²¹, che però si basa su studi condotti su donne non trattate con VCV. Pertanto, è giustificato un follow-up a lungo termine per questi neonati.

Il tasso di cCMV sintomatico alla nascita nei neonati nati da donne non trattate (35.2%) appare più elevato rispetto a quanto generalmente riportato in letteratura (<15%)^{7,45,46}. Tuttavia, la classificazione del cCMV sintomatico è notoriamente complessa⁴⁷, e in letteratura esistono risultati variabili. Altri studi indicano che l'infezione sintomatica da cCMV alla nascita si verifica nel 29-37% dei neonati affetti da cCMV^{22,48,49}.

Per quanto riguarda gli eventi avversi legati al VCV, questi sono stati osservati nel 9.3% dei casi, risultando generalmente lievi. In particolare, è stata rilevata una lieve tossicità renale reversibile nell'1.9% dei pazienti, sia con il regime a 4 dosi giornaliere sia con quello a 2 dosi giornaliere. Complessivamente, il rischio di tossicità renale è simile a quello riportato in una recente revisione sistematica (1.7%)⁵⁰.

Implicazioni cliniche e di ricerca

Il nostro studio conferma che il VCV è un'opzione terapeutica efficace per l'infezione primaria da CMV acquisita nelle prime fasi della gravidanza, essendo in grado di ridurre il tasso di trasmissione verticale al momento dell'amniocentesi, le interruzioni volontarie di gravidanza e l'infezione sintomatica da cCMV alla nascita, con effetti collaterali minimi.

Alla luce delle nuove evidenze sull'efficacia del VCV, in Italia, le linee guida della gravidanza fisiologica (2023) suggeriscono di offrire lo screening sierologico dell'infezione da CMV a tutte le donne in gravidanza con stato sierologico non noto o negativo (anticorpi IgM e IgG negativi) alla prima visita

e comunque entro il primo trimestre di gravidanza. Lo screening sierologico deve essere ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo, fino a 24 settimane di gestazione.

Diversi modelli stanno attualmente esplorando il potenziale rapporto costo-efficacia del trattamento con VCV durante la gravidanza, ottenendo risultati variabili a seconda delle ipotesi considerate e del contesto specifico in cui vengono applicati⁵¹⁻⁵⁵.

Infine, stanno emergendo dati promettenti sull'uso delle immunoglobuline iperimmuni ad alte dosi (200 UI/kg bisettimanali) come strategia di trattamento per la prevenzione secondaria dell'infezione congenita da CMV durante la gravidanza. Tuttavia, questa strategia risulta significativamente più costosa rispetto al VCV e attualmente mancano dati provenienti da studi clinici randomizzati a supporto di questo approccio^{56,57}. Nei prossimi anni, è probabile che avremo a disposizione ulteriori evidenze riguardo ad altri trattamenti farmacologici per l'infezione da CMV in gravidanza. Al momento, è in corso un RCT sull'uso di letermovir, un antivirale specifico per il CMV, per il trattamento prenatale dell'infezione fetale confermata⁵⁸.

Punti di forza e limiti

I principali punti di forza di questo studio sono il disegno multicentrico e l'ampia dimensione del campione, che comprende donne in gravidanza con infezione primaria da CMV trattate con VCV nel contesto dell'introduzione a livello nazionale di terapie finanziate con fondi pubblici per la prevenzione secondaria del cCMV. Tuttavia, lo studio presenta alcune limitazioni legate principalmente al suo disegno retrospettivo, che ha comportato la mancanza di dati completi sui dettagli dei test di laboratorio e sui risultati delle ecografie ostetriche. Inoltre, i casi e i controlli non erano abbinati, e le procedure di laboratorio non erano centralizzate né standardizzate, il che potrebbe aver causato una certa imprecisione nella datazione dell'infezione primaria da CMV, soprattutto nel gruppo di controllo storico. A complicare ulteriormente la situazione, l'utilizzo di test di laboratorio differenti nei vari centri e i tempi diversificati in cui sono stati effettuati i test nella coorte complessiva sono stati influenzati dall'assenza di un programma di screening nazionale che garantisse un protocollo standardizzato durante la gravidanza.

CONCLUSIONI

Lo studio conferma l'efficacia del VCV nel ridurre il rischio trasmissione verticale al momento dell'amniocentesi, sebbene la riduzione osservata nel nostro studio sia inferiore a quella riportata in alcuni studi precedenti. Inoltre, il trattamento con VCV sembra contribuire a una diminuzione della frequenza delle interruzioni volontarie di gravidanza e dei casi di cCMV sintomatico alla nascita.

BIBLIOGRAFIA

1. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis.* 1993;168(3):552-556. doi:10.1093/INFDIS/168.3.552
2. 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):355-363. doi:10.1002/RMV.544
3. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253-276. doi:10.1002/RMV.535
4. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases.* 2013;56(9):1232-1239. doi:10.1093/CID/CIT018
5. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Preconceptional Immunity. *New England Journal of Medicine.* 2001;344(18):1366-1371. doi:10.1056/NEJM200105033441804
6. Simonazzi G, Curti A, Cervi F, Gabrielli L, Contoli M, Capretti MG, Rizzo N, Guerra B, Farina A, Lazzarotto T. Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):138-142. doi:10.1159/000477168
7. Dollard S, Grosse S, Ross D. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355-363.
8. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *Journal of Clinical Virology.* 2006;35(2):216-220. doi:10.1016/J.JCV.2005.09.015
9. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Incidence, Transmission to Fetus, and Clinical Outcome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1986;256(14):1904-1908. doi:10.1001/JAMA.1986.03380140074025
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):870-883.e11. doi:10.1016/J.AJOG.2020.05.038
11. Gravidanza fisiologica - ISS. Accessed October 28, 2024. <https://www.iss.it/-/gravidanza-fisiologica>
12. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez-Ville M. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 2020;8. doi:10.3389/FPED.2020.00013
13. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, al. et. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396:779-785.
14. Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, Picone O, Hadar E, Amir J, Egloff C, Vivanti A, Sotiriadis A, Leruez-Ville M, Ville Y. 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):109-117.e2. doi:10.1016/J.AJOG.2023.07.022
15. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015;2(9):1205. doi:10.1016/J.EBIOM.2015.08.003

16. Sarasini A, Arossa A, Zavattoni M, Fornara C, Lilleri D, Spinillo A, Baldanti F, Furione M. Pitfalls in the Serological Diagnosis of Primary Human Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Due to Different Kinetics of IgM Clearance and IgG Avidity Index Maturation. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3). doi:10.3390/DIAGNOSTICS11030396
17. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones C, Malinge G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;56(1):128-151. doi:10.1002/UOG.21991
18. 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). *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024;40:100892. doi:10.1016/J.LANEPE.2024.100892/ATTACHMENT/010B85B7-B46B-402A-AE50-E3F82481BFEC/MMC1.DOCX
19. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn*. 2017;37(4):389-398. doi:10.1002/PD.5025
20. 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):940-942. doi:10.1002/PD.5107
21. 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;61:158-167.
22. Faure-Bardon V, Magny J, Parodi M, al. et. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1526-1532.
23. Lipitz S, Yinon Y, Malinge G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, Rantzer R, Weisz B. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):508-514. doi:10.1002/UOG.12377
24. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):342.e1-342.e9. doi:10.1016/J.AJOG.2016.03.052
25. Faure-Bardon V, Millischer AE, Deloison B, Sonigo P, Grévent D, Salomon L, Stirnemann J, Nicloux M, Magny JF, Leruez-Ville M, Ville Y. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG*. 2020;127(3):355-362. doi:10.1111/1471-0528.15935
26. Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y, Weissbach T, De-Castro H, Hoffman C, Katorza E, Weisz B. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;56(4):572-578. doi:10.1002/UOG.21946
27. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valgacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58:576-581.
28. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, al. et. New data on efficacy of valgacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61:59-66.

29. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(4):436-444. doi:10.1002/UOG.26136
30. Fitzpatrick A, Cooper C, Vasilunas N, Ritchie B. Describing the Impact of Maternal Hyperimmune Globulin and Valacyclovir on the Outcomes of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(8):1467-1480. doi:10.1093/CID/CIAC297
31. Associazione A(, Clinici M. Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia" Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia CITOMEGALOVIRUS. Published online 2012.
32. Zammarchi L, Lazzarotto T, Tommaso M Di, al. et. 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. *Infez Med*. 2021;29:299-303.
33. Gazzetta Ufficiale. Accessed October 28, 2024. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-12-30&atto.codiceRedazionale=20A07138&elenco30giorni=true
34. Revello M, Lazzarotto T, Guerra B, al. et. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370:1316-1326.
35. Luck S, Wieringa J, Blázquez-Gamero D, al. et. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:1205-1213.
36. Robins J, Hernán M, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11:550-560.
37. Shahr-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, Hadar E, Amir J. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10253):779-785. doi:10.1016/S0140-6736(20)31868-7
38. De Santis M, Apicella M, De Luca C, D'Oria L, Valentini P, Sanguinetti M, Lanzone A, Scambia G, Santangelo R, Masini L. Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission: A case-series. *J Clin Virol*. 2020;127. doi:10.1016/J.JCV.2020.104351
39. Amir J, Chodick G, Pardo J. Revised Protocol for Secondary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection With Valaciclovir Following Infection in Early Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):467-471. doi:10.1093/CID/CIAD230
40. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Cena C, Arossa A, Montanari L, Rognoni V, Spinillo A, Gerna G. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol*. 2011;50(4):303-307. doi:10.1016/J.JCV.2010.12.012
41. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, Hawkins-Villarreal A, Houhou-Fidouh N, Mandelbrot L, Vivanti AJ, Picone O. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(1):59-66. doi:10.1002/UOG.26039
42. Gardiner B, Chow J, Price L, Nierenberg N, Kent D, Snyderman D. Role of secondary prophylaxis with valganciclovir in the prevention of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2000-2007.
43. Chee S, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe S, Cheng C, Tan B. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:834-840.

44. Brosh-Nissimov T, Benshalom-Tirosh N, Bucris E, Morad H, Zuckerman N, Oikawa MT. Recurrent congenital cytomegalovirus infection in a sequential pregnancy with severe sequelae, and a possible association with prophylactic valacyclovir treatment: a case report. *Int J Infect Dis*. 2022;125:93-95.
45. Kenneson A, Cannon M. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:253-276.
46. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:330-349.
47. Capretti M, Marsico C, Guidi SG, al. et. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2017;97:59-63.
48. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, al. et. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*. 2006;117:e76-e83.
49. Ahlfors K, Ivarsson S, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis*. 1999;31:443-457.
50. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61:436-444.
51. Aoki H, Bitnun A, Kitano T. The cost-effectiveness of maternal and neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in Japan. *J Med Virol*. 2023;95:e28391.
52. Fisher S, Miller E, Yee L, Grobman W, Premkumar A. Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valaciclovir prophylaxis in pregnant persons: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4.
53. Seror V, Leruez-Ville M, Özek A, Ville Y. Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG*. 2022;129:301-312.
54. Grosse S, Dollard S, Ortega-Sanchez I. Economic assessments of the burden of congenital cytomegalovirus infection and the cost-effectiveness of prevention strategies. *Semin Perinatol*. 2021;45.
55. Cahill A, Odibo A, Stamilio D, Macones G. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:466.
56. Kagan K, Enders M, Schampera M, al. et. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53:383-389.
57. Kagan K, Enders M, Hoopmann M, al. et. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:560-567.
58. Researcher View | Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Letemovir Versus Valaciclovir | ClinicalTrials.gov. Accessed October 27, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05446571?tab=table>