

Stato dell'arte e nuove direzioni della terapia in utero e post-natale del citomegalovirus

SARA ORNAGHI^{1,2}, PATRIZIA VERGANI^{1,2}

RIASSUNTO: Stato dell'arte e nuove direzioni della terapia in utero e post-natale del citomegalovirus.

SARA ORNAGHI, PATRIZIA VERGANI

Il citomegalovirus (CMV) è la più comune infezione virale congenita a livello mondiale. È la causa principale di sordità neurosensoriale non ereditaria in neonati e bambini e l'agente eziologico virale più frequentemente responsabile di anomalie cerebrali e alterazioni dello sviluppo neurocognitivo infantile. L'infezione congenita da CMV può essere sintomatica, con differenti gradi di severità fino alla letalità, o asintomatica. Sia i neonati sintomatici che quelli asintomatici sono a rischio per lo sviluppo di sequele neurocognitive a lungo termine, fra cui principalmente la sordità. Data l'assenza ancora a oggi di un vaccino anti-CMV efficace, le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate unicamente da farmaci antivirali con intrinseco potenziale teratogenico e tossico. Ciò determina importanti limitazioni per il loro utilizzo in donne gravide e nei neonati, ovvero durante il delicato periodo di sviluppo fetale intrauterino e neonatale dopo la nascita.

In questo lavoro, procediamo a una dettagliata revisione dello stato attuale dell'arte delle terapie per il CMV congenito. Inoltre, tramite un'analisi approfondita della letteratura disponibile, forniamo un accurato aggiornamento riguardo nuovi potenziali approcci terapeutici a tale patologia, con possibilità di utilizzo sia durante la vita intrauterina che quella postnatale.

SUMMARY: State of the Art and New Directions of In-Utero and Post-Natal Therapy for Cytomegalovirus.

SARA ORNAGHI, PATRIZIA VERGANI

Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital infection worldwide. It is the leading cause of non-hereditary hearing loss in neonates and children and the most frequent viral cause of brain anomalies and abnormal neurocognitive development. Congenital CMV can be symptomatic or asymptomatic. Symptomatic infection can be severe and life-threatening. Both symptomatic and asymptomatic neonates are at risk of developing long-term neurocognitive sequelae, of which neurosensory hearing loss is the most common. No effective vaccine is currently available. Although antiviral drugs approved to treat CMV show some efficacy, their use is limited during pregnancy and in newborns due to substantial teratogenic and toxic potential. Here we provide a detailed and updated review of the state of the art and novel directions of therapy for congenital CMV.

KEY WORDS: Citomegalovirus - Infezione - Congenito - Terapia - Sintomi - Sordità.
Cytomegalovirus - Infection - Congenital - Therapy - Symptoms - Hearing loss.

Premessa

Il citomegalovirus (CMV) rappresenta la causa principale di sordità neurosensoriale non ereditaria in neonati e bambini e l'agente eziologico virale più frequentemente responsabile di difetti dello sviluppo cerebrale e neurocognitivo fetto-neonatale e infantile (1-6).

Il trattamento dell'infezione da CMV ha l'obiettivo di prevenire o attenuare tali complicanze severe e come tale può interessare due categorie di pazienti estremamente delicate: la donna gravida con il suo feto e il neonato (7). Data l'assenza ancora a oggi di un vaccino anti-CMV efficace (8), le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate unicamente da farmaci antivirali con intrinseco potenziale teratogenico e tossico (2, 9). Ciò determina importanti limitazioni per il loro utilizzo durante il delicato periodo di

sviluppo fetale intrauterino e neonatale dopo la nascita. Recentemente, due linee guida per la diagnosi e terapia dell'infezione congenita da CMV in gravidanza e nel neonato sono state pubblicate da parte di esperti nel campo (10, 11). La prima pubblicazione rappresenta il pensiero di esperti operanti prevalentemente negli Stati Uniti e in Australia (11), mentre la seconda pubblicazione riporta il consenso ottenuto tra esperti europei (10).

Terapia in utero

Quando parliamo di terapia in utero per l'infezione congenita da CMV, dobbiamo in primo luogo identificare i potenziali beneficiari di tale terapia. A seguire, è necessario definire i motivi per cui il trattamento debba essere considerato in tali individui e i potenziali metodi farmacologici a disposizione per eseguirlo nel migliore dei modi.

Il primo potenziale paziente della terapia in utero è rappresentato dalla donna gravida che acquisisce l'infezione da CMV durante la gestazione. L'obiettivo della terapia risulta quello di prevenire il passaggio transplacentare del virus in circolo nel sangue materno e pertanto di prevenire l'infezione del feto. In particolare, l'attenzione si concentra su don-

¹ Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, U.O.S. di Ostetricia, Fondazione MBBM, Monza, Italia

² Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Monza, Italia
Autore per la corrispondenza: Sara Ornaghi, e-mail: sara.ornaghi@gmail.com

ne con infezione primaria da CMV in gravidanza, in quanto tale condizione risulta caratterizzata da un rischio molto maggiore di infezione fetale in utero rispetto ai quadri di infezione materna non primaria (40% *versus* 0.5-2%) (12). Il secondo potenziale paziente della terapia in utero è invece rappresentato dal feto che ha acquisito l'infezione da CMV (13, 14). Infatti, nel momento in cui il passaggio transplacentare del virus è avvenuto e ha determinato un'infezione fetale, risulta possibile considerare la somministrazione di una terapia anti-CMV al fine di controllare la replicazione virale nel distretto fetale e possibilmente prevenire o ridurre gli effetti avversi a questa legati. In tale contesto, è stato riportata la somministrazione di farmaci sia alla madre, con l'obiettivo di raggiungere in ultima istanza il compartimento fetale, che direttamente al feto, mediante metodiche invasive quali l'amniocentesi e la funicolocentesi che permettono il superamento diretto della barriera placentare (15-17).

Il razionale di eseguire una terapia anti-CMV nella donna con infezione virale primaria è facilmente comprensibile, ovvero evitare l'infezione fetale in utero e quindi prevenire il problema dell'infezione congenita. Nel caso di un feto infetto, l'obiettivo della terapia è quello di controllare e possibilmente sopprimere la replicazione virale in organi nobili target dell'infezione, come il sistema nervoso centrale (SNC) (10, 11). Il controllo dell'attività replicativa del CMV nel SNC fetale in un momento critico di sua attiva crescita e sviluppo è di fondamentale importanza per prevenire o quantomeno ridurre gli effetti deleteri del CMV sullo sviluppo anatomico e funzionale cerebrale (18).

Stato dell'arte della terapia in utero - Prevenzione del passaggio transplacentare del CMV

Per quanto concerne la prevenzione del passaggio transplacentare del virus e quindi dell'infezione fetale a seguito dell'infezione primaria materna, differenti sono i composti con attività anti-CMV studiati nel corso degli anni.

Il primo importante studio a riguardo ha visto coinvolte le immunoglobuline iperimmuni specifiche per il CMV (CMV-IgI), in quanto dimostratesi in grado di ridurre la viremia materna e la carica virale a livello placentare attraverso un effetto di neutralizzazione diretta del virus (17). Tale studio, di tipo interventistico non randomizzato, ha generato risultati molto incoraggianti dimostrando una drastica riduzione del passaggio transplacentare del virus dal 40% al 16% nelle donne che avevano accettato il trattamento rispetto alle pazienti che lo avevano rifiutato. Tali dati hanno quindi rappresentato la base per la costituzione di uno studio clinico multicentrico italiano, randomizzato e in doppio cieco, confrontante le CMV-IgI con un placebo (i.e., soluzione fisiologica) in pazienti gravide con infezione primaria da CMV (19). Sfortunatamente, tale studio clinico non ha confermato i risultati del primo lavoro, smentendo un potenziale beneficio della terapia con CMV-IgI per la prevenzione dell'infezione fetale. Tali dati hanno però generato alcune critiche. In particolare, la prima critica fa riferimento all'insufficiente numerosità della popolazione di studio del trial randomizzato. Infatti, sulla base di quanto riportato da Nigro e collaboratori, ovvero una riduzione di 24 punti percentuali del passaggio transplacentare del CMV nel gruppo di donne trattato rispetto al gruppo non trattato, Revello e colleghi hanno calcolato di dover reclutare almeno 120 pazienti al fine di poter raggiungere una significatività stati-

stica nel caso di un reale effetto benefico delle CMV-IgI. Il trial randomizzato ha quindi arruolato 123 pazienti (61 nel gruppo CMV-IgI e 62 nel gruppo placebo) ma la riduzione del passaggio transplacentare del CMV osservata nel gruppo CMV-IgI è stata solo di 14 punti percentuali (dal 44% al 30%, p -value=0.13), quindi di minore entità rispetto quanto riportato da Nigro. Un'ulteriore critica si è rivolta invece al dosaggio e frequenza di somministrazione delle CMV-IgI, che nello studio randomizzato avveniva una volta al mese a 100 UI/Kg di peso materno. Secondo alcuni autori che sostengono l'ipotesi di un'emivita delle immunoglobuline di circa 14 giorni in donne gravide nel secondo e terzo trimestre, tale schedula di somministrazione sarebbe insufficiente a garantire il mantenimento di stabili livelli anticorpali nel circolo materno e quindi a permettere un'efficacia terapeutica delle CMV-IgI (20). D'altra parte, come fanno notare gli autori dello studio randomizzato (19), non solo non si è dimostrata un'efficacia delle CMV-IgI nel ridurre l'incidenza di infezione fetale (obiettivo primario), ma non si è dimostrata neanche un'efficacia negli obiettivi secondari, come la stimolazione della risposta anti-CMV T cellulo-mediata, la riduzione della viremia materna, e l'induzione di una potente risposta anticorpale anti-CMV. Inoltre, la somministrazione delle CMV-IgI è risultata associata a un incremento sostanziale, anche se al limite della significatività, di eventi avversi ostetrici, fra cui la preeclampsia, la restrizione di crescita fetale intrauterina, e il parto prematuro (13% *versus* 2%, p -value=0.06).

Pertanto, considerando che 1) i risultati dell'unico studio randomizzato disponibile ad ora sull'uso delle CMV-IgI per la prevenzione dell'infezione fetale da CMV nei casi di infezione materna primaria sono negativi (19) e che 2) l'infezione fetale può verificarsi sia nel caso di infezione materna da CMV primaria che non primaria con rischio simile di sintomatologia alla nascita (21-25), l'esecuzione dello screening universale per il CMV in gravidanza non risulta raccomandato (10, 11). In modo simile, non risulta raccomandato né l'uso di CMV-IgI né la somministrazione di farmaci antivirali specifici per il CMV in donne gravide infette al fine di prevenire il passaggio transplacentare del virus e l'infezione fetale.

Nella realtà dei fatti, sia in Italia che in altri stati europei e contrariamente a quanto suggerito dalle linee guida sopra menzionate, lo screening per il CMV in gravidanza viene frequentemente eseguito. Questo porta alla possibilità di identificare quadri di infezione primaria che, in alcuni casi, vengono sottoposti a trattamento con utilizzo off-label di CMV-IgI, immunoglobuline aspecifiche, o farmaci antivirali come il ganciclovir (GCV) e il valganciclovir (valGCV), con il fine di prevenire l'infezione fetale (16, 20, 26, 27). Risulta però di vitale importanza sottolineare che l'uso di composti con efficacia terapeutica non provata in popolazioni delicate come quella delle donne gravide debba essere ponderata con estrema attenzione. Infatti, un incremento del rischio di eventi avversi ostetrici è stato osservato in relazione all'uso di CMV-IgI. Inoltre, farmaci antivirali come il GCV e il valGCV si sono mostrati, in molteplici modelli animali, caratterizzati da un potenziale tossico e teratogenico (16, 28).

Nuove direzioni della terapia in utero - Prevenzione del passaggio transplacentare del CMV

Per quanto riguarda nuovi potenziali sviluppi della terapia

in utero per il CMV congenito, esistono due studi randomizzati, uno appena completato e un altro ancora in corso, che esplorano differenti approcci terapeutici per la prevenzione dell'infezione fetale nei quadri di infezione materna primaria da CMV.

Lo studio appena completato e di cui siamo in attesa della pubblicazione dei risultati, è il trial americano sponsorizzato dall'Istituto Nazionale della Salute e dello Sviluppo Infantile (NIHCD) sull'uso delle CMV-IgI per prevenire l'infezione fetale (NCT01376778). Tale studio, il cui reclutamento è iniziato nel 2012, poco dopo la chiusura dell'arruolamento nel trial italiano (19), presenta un disegno sovrapponibile allo studio di Revello e colleghi. La principale differenza sussiste in un obiettivo di reclutamento di popolazione di studio molto più grande, 800 pazienti (400 per gruppo) *versus* le 123 pazienti arruolate nel trial italiano.

In relazione all'identificazione di un potenziale nuovo approccio terapeutico per la prevenzione dell'infezione fetale in donne con infezione primaria, risulta ad oggi in corso un ulteriore studio che analizza il ruolo del farmaco antivirale valaciclovir (NCT02351102). Il valaciclovir è il pro-farmaco dell'aciclovir, farmaco di elezione per il trattamento dell'infezione da Herpes Simplex Virus (HSV). Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato una sua capacità inibitoria anche nei confronti della replicazione del CMV (29, 30) e, in considerazione della sua relativa sicurezza d'uso in gravidanza (31, 32), è stato proposto come alternativa al GCV e al ValGCV per il trattamento dell'infezione da CMV in pazienti gravide (15, 33). Lo studio ha base in Israele e prevede la randomizzazione di donne gravide con diagnosi di infezione da CMV peri-concezionale o nel primo trimestre di gravidanza a terapia con valaciclovir (8 gr/giorno, 16 cp, per os) *versus* placebo sino all'esecuzione dell'amniocentesi per la diagnosi di infezione fetale in utero. Il reclutamento delle pazienti è iniziato a novembre 2015 e dovrebbe completarsi a marzo 2021.

Stato dell'arte della terapia in utero - Trattamento del feto con infezione da CMV

Come sopra menzionato, il paziente oggetto di una terapia in utero per il CMV congenito può essere anche il feto, che ha acquisito l'infezione a seguito del passaggio transplacentare del virus. Tale terapia ha l'obiettivo di controllare la replicazione virale durante momenti critici dello sviluppo fetale e, in particolare, dello sviluppo del SNC fetale, e in tal modo di ridurre o limitare i danni potenziali indotti in tale sede dal virus stesso.

Il primo composto anti-CMV valutato in questo senso è rappresentato dalle CMV-IgI nello studio interventistico non randomizzato di Nigro e colleghi sopra riportato (17). I risultati sono stati estremamente positivi, con riduzione della severità delle lesioni fetali identificate in epoca prenatale mediante ecografia ostetrica e dell'incidenza di infezione neonatale sintomatica alla nascita nel gruppo sottoposto a trattamento. Il limite principale di questi dati risiede però ancora una volta nel disegno dello studio, non randomizzato.

In letteratura è inoltre riportato l'utilizzo di GCV e valGCV per il trattamento del feto infetto, con somministrazione sia materna che diretta nel compartimento fetale mediante metodiche invasive come l'amniocentesi o la funicolocentesi (16). Dobbiamo però ricordare l'importante limitazione d'u-

so di GCV e valGCV in gravidanza, determinata dall'evidenza derivante da molteplici modelli animali di un potenziale teratogenico e tossico di questi farmaci (28).

Il valaciclovir rappresenta un ulteriore farmaco antivirale investigato per il trattamento di feti infetti da CMV con iniziale sintomatologia evidente alla valutazione ecografica prenatale o agli esami del sangue ottenuto con funicolocentesi (15, 33). Inizialmente, l'attività anti-CMV del valaciclovir è stata testata in uno studio pilota francese dove si è identificato che il farmaco, somministrato per os alla madre alla dose di 8 grammi al giorno, è in grado di raggiungere il compartimento fetale, di ivi mantenere concentrazioni terapeutiche, e di sopprimere la viremia nel sangue fetale (33). Tali risultati hanno spinto gli autori a investire energie per la costituzione di uno studio clinico randomizzato, controllato con il placebo (Cymeval, NCT01037712). A causa della legge francese che permette l'interruzione terapeutica di gravidanza a qualsiasi epoca di gestazione in presenza di anomalie dello sviluppo fetale, gli autori sono stati però in grado di reclutare solo un numero esiguo di pazienti (meno di 10) nel corso di due anni di studio. Hanno così deciso di sospendere lo studio randomizzato e di intraprendere uno studio di fase II open-label a un unico braccio di trattamento (valaciclovir) e con un gruppo storico di confronto (15). Tale nuovo studio (Cymeval II) ha dimostrato che la somministrazione di 8 grammi al giorno di valaciclovir alle madri di feti con infezione sintomatica lieve-moderata da CMV raddoppia la possibilità di infezione asintomatica alla nascita (43% nel gruppo storico di confronto *versus* 82% nel gruppo di studio in terapia con valaciclovir), senza indurre significativi eventi avversi materni e/o feto-neonatali. Rimane purtroppo però la principale limitazione del valore di questi risultati dettata dal disegno non randomizzato dello studio. In considerazione di quanto riportato sopra, data l'assenza di studi clinici in grado di fornire evidenza scientifica forte, le raccomandazioni attuali degli esperti nel campo del CMV congenito sono quelle di non proporre il trattamento di un feto infetto, sia esso sintomatico o asintomatico, se non nel contesto di uno specifico trial clinico (10, 11).

Terapia post-natale

Stato dell'arte della terapia post-natale - Trattamento del neonato con infezione congenita da CMV

La terapia post-natale per l'infezione congenita da CMV interessa il neonato che ha acquisito l'infezione in utero e che alla nascita manifesta segni e/o sintomi da moderati a severi dell'infezione. In particolare, come definito nelle recenti linee guida, il neonato meritevole di terapia anti-CMV presenta 1) multiple manifestazioni cliniche riferibili all'infezione congenita da CMV, come trombocitopenia, petecchie, epatomegalia, splenomegalia, basso peso, rialzo delle transaminasi o della bilirubina; o 2) segni suggestivi di coinvolgimento del SNC da parte del CMV, come microcefalia, ecografia cerebrale post-natale anomala (ventricolomegalia, calcificazioni intracerebrali ecc.), alterazione degli indici del liquido cefalo-rachidiano o presenza di CMV DNA nello stesso, sordità, corioretinite (10, 11). Quindi, la terapia anti-CMV risulta raccomandata in quei neonati con evidenza di patologia d'organo o coinvolgimento multiorgano moderato-severo alla nascita. Secondo le recenti linee guida, la terapia antivirale non risulta invece raccomandata 1) nei

neonati con sintomatologia lieve e transitoria alla nascita (una o due manifestazioni cliniche isolate, lievi e transitorie, come il rialzo temporaneo delle transaminasi con rapida normalizzazione), 2) nei neonati con isolata sordità neurosensoriale, e 3) nei neonati completamente asintomatici. Per comprendere come mai l'attuazione della terapia anti-CMV nei neonati con infezione congenita presenti dei criteri di selezione così precisi e restrittivi, è necessario fare riferimento agli studi di composti farmacologici che nel passato sono stati eseguiti nei neonati con infezione congenita da CMV. In particolare, è necessario valutare le caratteristiche dei neonati coinvolti in tali studi e dei farmaci utilizzati, elementi che permettono di comprendere la specificità delle raccomandazioni attuali sull'uso della terapia anti-CMV post-natale. Il primo studio a riguardo risale al 2003 e ha interessato neonati con infezione congenita sintomatica coinvolgente il SNC, identificati entro 30 giorni di vita, con un'età gestazionale di almeno 32 settimane e un peso alla nascita di almeno 1.200 grammi (34). In questo studio, Kimberlin e colleghi hanno valutato l'effetto della terapia con il GCV, somministrato per via endovenosa alla dose di 6 mg/Kg per 2 volte al giorno, sulla funzione uditiva dei neonati inclusi nello studio. Nonostante la perdita di numerosi pazienti al follow-up, i dati dello studio sono risultati confortanti in termini di potenziale efficacia terapeutica del farmaco, con prevenzione del deterioramento della funzione uditiva a 6 e 12 mesi. Inoltre, da un'analisi secondaria dei dati ottenuti con questo studio, si è riconosciuto un potenziale effetto benefico della terapia farmacologica sullo sviluppo neurocognitivo a 6 e 12 mesi (35). Purtroppo però la somministrazione endovena del GCV si è dimostrata essere associata a un'elevata incidenza di neutropenia severa di grado 3 e 4, evidente in circa il 60% dei neonati trattati (34). Inoltre, i vantaggi della terapia con GCV eseguita per 6 settimane si sono dimostrati essere transitori, con loro progressiva riduzione nel corso dei primi due anni di vita, probabilmente per l'effetto della riattivazione del CMV alla sospensione della terapia e la ripresa di un'attiva replicazione virale durante momenti critici dello sviluppo post-natale del SNC. Questo ha portato Kimberlin e collaboratori a valutare un differente composto, il valGCV (36). Il valGCV è il pro-farmaco del GCV e presenta una biodisponibilità orale molto maggiore rispetto al GCV, permettendone così la somministrazione per os. Inoltre, gli autori hanno osservato che la sua somministrazione a un dosaggio di 16 mg/Kg di peso corporeo del neonato due volte al giorno permette di raggiungere concentrazioni terapeutiche similari a quelle ottenute con il GCV endovena a 12 mg/kg/die ma con un rischio minore di neutropenia severa. Sulla scorta di questi risultati, Kimberlin e colleghi hanno istituito un nuovo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco, volto a studiare il potenziale effetto benefico del valGCV (32 mg/Kg/die per os) nei neonati con infezione congenita sintomatica da CMV (37). In tale studio, neonati entro 30 giorni di vita, con o senza coinvolgimento del SNC da parte del virus, di almeno 32 settimane e 1.800 grammi di peso, sono stati reclutati a ricevere il valGCV per os per sei settimane e, al termine di tale periodo di trattamento, randomizzati a ricevere il valGCV o il placebo fino a un totale di 6 mesi di terapia. Dai risultati di questo trial, si è confermato che il valGCV sicuramente rappresenta un farmaco meno tossico del GCV (circa 20% di casi di neutropenia di grado 3-4 *versus* 60%). Inoltre, lo studio ha mostrato un modesto beneficio della terapia sulla funzione uditiva totale e sullo

sviluppo neurocognitivo a 12 e 24 mesi, portando così gli autori a concludere che tale tipologia di trattamento possa essere presa in considerazione nei neonati con infezione congenita sintomatica con le caratteristiche sopra descritte. Gli stessi autori, però, in risposta a una lettera inviata al giornale subito dopo la pubblicazione dell'articolo, hanno sottolineato come i loro risultati debbano essere ponderati con estrema attenzione per alcuni gruppi di neonati scarsamente rappresentati nella popolazione di studio, in particolare neonati con sintomatologia lieve e transitoria e neonati con sordità isolata (38). Questo perché dati sperimentali pre-clinici hanno dimostrato che anche il valGCV, come il GCV, appare gravato da un potenziale tossico, in particolare a livello gonadico, e carcinogeno (28). Inoltre, nessuno dei due farmaci ha ricevuto ad oggi approvazione da parte degli enti predisposti (FDA negli Stati Uniti ed EMA in Europa) per l'utilizzo nel trattamento dei neonati con infezione congenita da CMV.

Queste osservazioni permettono quindi di comprendere le raccomandazioni delle linee guida attuali sul trattamento antivirale del neonato con infezione congenita da CMV, che prevedono, come riportato sopra, l'uso del valGCV per 6 mesi per os solo nei casi con infezione sintomatica moderata o severa (10, 11). La terapia non risulta pertanto raccomandata nei neonati con infezione lievemente sintomatica, con sordità isolata, o con infezione asintomatica. Tali gruppi di neonati rappresentano però una quota significativa dei casi di infezione congenita da CMV, e, in particolare, in aumento grazie alla marcata diffusione negli ultimi anni di programmi di screening neonatale per l'infezione da CMV, sia universale nel contesto di studi clinici che specifica su fallimento dei test di screening uditivo neonatale (39-46). Questi neonati rappresentano ad oggi il target di popolazione di studi clinici volti a valutare il potenziale beneficio della terapia antivirale con il valGCV, con possibili differenti dosaggi e schedule di somministrazione.

Nuove direzioni della terapia post-natale - Trattamento del neonato con infezione congenita da CMV

In particolare, risultano ad oggi in corso o recentemente terminati quattro studi clinici coinvolgenti neonati con infezione congenita da CMV con sordità isolata e un singolo studio nei neonati con infezione congenita asintomatica.

I neonati infetti con sordità isolata sono stati coinvolti in due studi clinici europei e due americani. Il primo studio europeo, con sede in Belgio (NCT02005822, 'Concert 2'), è stato recentemente completato e stiamo attendendo la pubblicazione dei risultati. Il secondo studio europeo invece ha sede in Francia (NCT02606266, 'Gancimvear') e il completamento dell'arruolamento è previsto per l'estate del 2019. In entrambi gli studi è previsto il trattamento dei neonati con il valGCV per os per 6 settimane, ed il gruppo di confronto è costituito da neonati non trattati (gruppo storico per lo studio belga, gruppo ricevente lo 'standard of care' per lo studio francese). I due studi americani invece sono il 'Toddler Valgan' (NCT01649869) e il 'ValEAR' (NCT03107871). Entrambi sono studi multicentrici (internazionale con coinvolgimento di centri in Inghilterra per il 'Toddler Valgan'), randomizzati, in doppio cieco, e controllati con placebo. Nel gruppo trattamento è previsto l'uso del valGCV per os in entrambi gli studi, per 6 settimane nel 'Toddler Valgan' e per 6 mesi nel 'ValEAR'.

In tutti gli studi sopra descritti, l'obiettivo primario è il non peggioramento/miglioramento della funzione uditiva a differenti time-points post-reclutamento nel gruppo trattato. Lo studio francese prevede inoltre la valutazione della funzione vestibolare, spesso alterata nei neonati infetti con sordità isolata.

Per quanto riguarda invece il possibile ruolo benefico della terapia antivirale nei neonati infetti asintomatici, esiste ad oggi un unico studio clinico, che inizierà a breve negli Stati Uniti (NCT03301415). Si tratta di uno studio open-label nel quale l'utilizzo di una politica di screening neonatale universale dell'infezione da CMV permetterà l'identificazione di neonati infetti asintomatici che verranno sottoposti a trattamento con valgCV per os per 4 mesi. L'obiettivo primario dello studio è valutare se tale terapia possa, in modo sicuro, prevenire lo sviluppo di sordità neurosensoriale a 6 mesi in questi neonati.

Potenziali nuove terapie provenienti dalla ricerca pre-clinica

Come menzionato sopra, differenti studi clinici attualmente in corso o recentemente terminati potranno nel breve futuro darci informazioni riguardo a nuovi potenziali approcci terapeutici da considerare in gravidanza, per la prevenzione del passaggio transplacentare del CMV e quindi dell'infezione fetale, e nel neonato infetto con sordità isolata o asintomatico alla nascita. Dobbiamo però ricordare che importanti risultati, con il potenziale di informare in ultima istanza la nostra pratica clinica, possono derivare anche dalla ricerca pre-clinica, basata sull'utilizzo di modelli animali che in un qualche modo rispecchiano caratteristiche chiave dell'infezione congenita da CMV nell'uomo. Ed è in questo contesto che si inserisce lo studio di un farmaco, il valnoctamide (VCD), utilizzato clinicamente nell'uomo per molti anni come stabilizzatore dell'umore e privo di potenziale teratogenico (47-50). Il VCD è stato recentemente dimostrato avere una potente e specifica attività inibitoria sul CMV, sia in esperimenti su linee cellulari che su modelli animali di infezione congenita da CMV (51, 52). In particolare, in molteplici esperimenti *in vivo*, il VCD ha mostrato una particolare abilità di penetrazione nel SNC e di soppressione della replicazione del CMV in tale sede, con sostanziale miglioramento dello sviluppo anatomico cerebrale e delle funzioni neurocognitive e uditive a breve e lungo termine. Tali risultati, anche se necessitano di ulteriore validazione sia in modelli animali più nobili, come i primati non umani, che, in ultima istanza, nell'uomo, rappresentano una valida speranza per il futuro della terapia per l'infezione congenita da CMV.

Conclusioni

Il CMV rappresenta l'agente eziologico virale più frequentemente responsabile di difetti dello sviluppo cerebrale e neurocognitivo e di sordità neurosensoriale in neonati e bambini.

Una nuova e rigenerata attenzione è cresciuta nel corso degli ultimi anni nei confronti dell'infezione congenita da CMV, in particolare grazie anche alla recente epidemia di Zika virus che ha riportato sotto la luce dei riflettori i potenziali effetti devastanti sul SNC in via di sviluppo di infezioni acquisite in gravidanza. Tale contesto appare fondamentale per stimolare l'attività coordinata di clinici e ricercatori nel

campo del CMV e permettere, possibilmente in un futuro non troppo lontano, di sconfiggere questo virus.

Bibliografia

1. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22:99-126.
2. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *The Lancet Infectious diseases*. 2004;4:725-38.
3. Mocarski, Shenk T, Pass RF. Cytomegaloviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007:2702-51.
4. Tsutsui Y. Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. *Congenital anomalies*. 2009;49:47-55.
5. Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MA, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:16094.
6. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008;41:57-62.
7. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29:615-24.
8. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28:81-5.
9. Mercorelli B, Lembo D, Palu G, Loregian A. Early inhibitors of human cytomegalovirus: state-of-art and therapeutic perspectives. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;131:309-29.
10. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36:1205-13.
11. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17:e177-e88.
12. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:B5-b11.
13. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2017;38:97-107.
14. Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30:355-60.
15. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valgancyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:462.e1-e10.
16. Seidel V, Feiterna-Sperling C, Siedentopf JP, Hofmann J, Henrich W, Buhner C, et al. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valgancyclovir: review of the literature. *Medical microbiology and immunology*. 2017;206:347-54.
17. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353:1350-62.
18. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26:86-102.
19. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370:1316-26.
20. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cyto-

- megalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018.
21. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49:522-8.
 22. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2006;21:399-409.
 23. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148:332-6.
 24. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med*. 1982;306:945-9.
 25. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carvalho CG, Aragon DC, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30:1043-6.
 26. Nigro G. Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2544.
 27. Parruti G, Polilli E, Ursini T, Tontodonati M. Properties and mechanisms of immunoglobulins for congenital cytomegalovirus disease. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57 Suppl 4:S185-8.
 28. Mareri A, Lasorella S, Iapadre G, Maresca M, Tambucci R, Nigro G. Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29:1657-64.
 29. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group*. *N Engl J Med*. 1999;340:1462-70.
 30. Tyms AS, Scamans EM, Naim HM. The in vitro activity of acyclovir and related compounds against cytomegalovirus infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1981;8:65-72.
 31. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA*. 2010;304:859-66.
 32. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth defects research Part A. Clinical and molecular teratology*. 2004;70:201-7.
 33. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *Bjog*. 2007;114:1113-21.
 34. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2003;143:16-25.
 35. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;46 Suppl 4:S22-6.
 36. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197:836-45.
 37. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372:933-43.
 38. Kimberlin DW, Aban I, Acosta EP. Valganciclovir for Congenital Cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2015;372:2463.
 39. Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *The Journal of Pediatrics*. 2018;200:196-201.e1.
 40. Ari-Even Roth D, Lubin D, Kuint J, Teperberg-Oikawa M, Mendelson E, Strauss T, et al. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns who fail hearing screening. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2017;102:F519-f24.
 41. Berrettini S, Ghirri P, Lazzarini F, Lenzi G, Forli F. Newborn hearing screening protocol in tuscany region. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43:82.
 42. Ciccia M, Monari C, Vitagliano G, Zarro N, Sandri F. Usefulness of a flow chart for targeted screening of congenital cytomegalovirus-related hearing loss. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2018;11:339-43.
 43. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. Outcomes From a Hearing-Targeted Cytomegalovirus Screening Program. *Pediatrics*. 2017;139.
 44. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017;139.
 45. Rawlinson WD, Palasanthiran P, Hall B, Al Yazidi L, Cannon MJ, Cotter C, et al. Neonates with congenital Cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2018;102:110-5.
 46. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. Results of a Targeted Screening Program for Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Who Fail Newborn Hearing Screening. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018.
 47. Stepansky W. A clinical study in the use of valmethamide, an anxiety-reducing drug. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 1960;2:144-7.
 48. Bersudsky Y, Applebaum J, Gaiduk Y, Sharony L, Mishory A, Podbezsky A, et al. Valnoctamide as a valproate substitute with low teratogenic potential in mania: a double-blind, controlled, add-on clinical trial. *Bipolar disorders*. 2010;12:376-82.
 49. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Epilepsia*. 2017;58:181-221.
 50. Wlodarczyk BJ, Ogle K, Lin LY, Bialer M, Finnell RH. Comparative teratogenicity analysis of valnoctamide, risperidone, and olanzapine in mice. *Bipolar disorders*. 2015;17:615-25.
 51. Ornaghi S, Davis JN, Gorres KL, Miller G, Paidas MJ, van den Pol AN. Mood stabilizers inhibit cytomegalovirus infection. *Virology*. 2016;499:121-35.
 52. Ornaghi S, Hsieh LS, Bordey A, Vergani P, Paidas MJ, van den Pol AN. Valnoctamide Inhibits Cytomegalovirus Infection in Developing Brain and Attenuates Neurobehavioral Dysfunctions and Brain Abnormalities. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2017;37:6877-93.