

# Diagnosi e gestione del CMV in gravidanza alla luce delle nuove evidenze.

Fabio Ghezzi, Antonella Cromi

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria;  
S.C. Ginecologia e Ostetricia, ASST Sette Laghi, Ospedale F. Del Ponte, Varese

## Abstract

Negli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi conoscitivi sull'infezione congenita da CMV (cCMV) a seguito di infezione primaria materna. Innanzitutto, è stata dimostrata l'efficacia del trattamento con valaciclovir nel prevenire la trasmissione verticale dopo diagnosi di infezione primaria da CMV in epoca periconcezionale o nel primo trimestre di gravidanza. Inoltre, si sono accumulate crescenti evidenze del fatto che il rischio di sequele maggiori è limitato all'infezione materna nel primo trimestre di gravidanza. Alla luce delle migliori evidenze disponibili, sono state riviste le raccomandazioni per la gestione prenatale della cCMV, sia in termini di offerta dello screening sierologico universale in gravidanza, sia di terapia per la prevenzione della trasmissione transplacentare del CMV. Il ruolo del valaciclovir nel miglioramento degli esiti perinatali e nella riduzione del rischio di anomalie strutturali fetali, infezione sintomatica e compromissione cognitiva nei feti con infezione congenita confermata da CMV rimane da chiarire. Parimenti, se l'efficacia del valaciclovir sia confermata anche per le infezioni avvenute in epoca periconcezionale e le infezioni materne secondarie non è al momento noto.

Parole chiave: Citomegalovirus, gravidanza, congenito, screening, terapia, valaciclovir

L'importanza dell'infezione da citomegalovirus (CMV) in gravidanza è nota da molto tempo, trattandosi dell'infezione congenita più comune nei Paesi ad avanzato sviluppo economico, con un rischio del 17-20% di sequele permanenti nei bambini infetti. Tuttavia, la gestione di questa infezione è a lungo rimasta una sfida aperta in ambito ostetrico, in assenza di vaccini disponibili e di un trattamento di comprovata efficacia per le donne in gravidanza e con grandi controversie riguardo strategie di prevenzione, indicazione/modalità di programmi di screening e diagnosi di infezione fetale. In primo luogo, la dimostrazione dell'efficacia del trattamento antivirale nel prevenire la trasmissione verticale; in secondo luogo, si sono accumulate crescenti evidenze del fatto che il rischio di sequele maggiori è limitato all'infezione materna nel primo trimestre di gravidanza. Queste nuove acquisizioni hanno portato a riconsiderare l'attuale condotta clinica, sia in termini di raccomandazioni per lo screening in gravidanza, sia di trattamento dell'infezione

materna primaria per la prevenzione della trasmissione verticale del CMV.

## Lo screening sierologico dell'infezione da CMV

Nessuna linea guida di agenzia di salute pubblica o società scientifica estera pubblicata prima del 2020, anno in cui si è reso disponibile l'unico studio randomizzato sull'efficacia del valaciclovir nella prevenzione del passaggio transplacentare del CMV, raccomandava lo screening universale per il CMV in gravidanza. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV non è nemmeno considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale del NICE, pubblicate nel 2021.

L'European Congenital Infection Initiative (ECCI), sotto l'egida della European Society for Clinical Virology nelle raccomandazioni sulla gestione prenatale, neonatale e postnatale del cCMV pubblicate a Maggio 2024 (Leruez-Ville 2024) raccomanda lo screening universale, precisando che la rilevanza di questo

screening deve essere valutata in ogni paese, sulla base dell'epidemiologia locale e del rapporto costo-efficacia.

La costo-efficacia di differenti strategie di screening sierologico per CMV in donne in gravidanza non è ancora stata valutata in Italia. L'edizione della linea guida italiana "Gravidanza fisiologica" del 2011 raccomandava di non eseguire lo screening sierologico dell'infezione da CMV nelle donne in gravidanza. La raccomandazione attribuiva valore all'assenza di trattamenti antenatali di provata efficacia e sicurezza per la prevenzione della trasmissione transplacentare e per la riduzione delle conseguenze di un'infezione congenita.

La nuova versione delle linee guida italiane "Gravidanza fisiologica" del 2023 (Istituto Superiore di Sanità 2023) raccomanda di offrire lo screening sierologico dell'infezione da CMV a tutte le donne in gravidanza con stato sierologico non noto o negativo. Questa raccomandazione da valore: 1) alla nuova disponibilità di uno studio randomizzato sull'efficacia della terapia antivirale nella prevenzione del passaggio transplacentare del CMV e quindi dell'infezione congenita in nati da donne con infezione primaria in gravidanza; 2) alla determina AIFA che introduce il valaciclovir nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per la prevenzione dell'infezione fetale da CMV nelle donne in gravidanza (AIFA 2020).

Allo stato attuale lo screening sierologico dell'infezione da CMV alle donne in gravidanza non è incluso tra le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b). Regione Lombardia con deliberazione N° XII / 1141 del 16/10/2023 ha previsto di definire ed implementare, con un progetto sperimentale biennale, l'offerta a tutte le donne in gravidanza e senza la compartecipazione del costo dello screening del CMV, ma ad oggi si è in attesa del provvedimento attuativo.

## Timing dello screening

Tradizionalmente, anche in ambito di consulenza alle coppie con infezione primaria da CMV in gravidanza, veniva riportato un tasso di trasmissione verticale del CMV di circa il 35-40%, con circa il 10% dei neonati con in-

fezione sintomatico alla nascita e circa il 10% dei neonati asintomatici che sviluppa sequele entro i primi 6 anni di vita. Che il rischio di trasmissione verticale del CMV aumentasse con l'avanzare della gravidanza, ma il rischio di complicanze fetali/neonatali fosse inversamente proporzionale all'epoca gestazionale al momento dell'infezione è noto da tempo. Tuttavia, l'evidenza di un trend temporale sia nei tassi di trasmissione che nel rischio di compromissione fetale era frammentata in studi di coorte e osservazionali per lo più con bassa numerosità campionaria. Infatti, sebbene l'infezione da CMV sia l'infezione congenita più comune, i dati che valutano la relazione tra la tempistica dell'infezione materna e la storia naturale nel feto sono relativamente pochi e la datazione precisa dell'infezione materna non è sempre fattibile, perché la maggior parte delle donne immunocompetenti sono asintomatiche e i test sierologici offrono solo una tempistica approssimativa. Gli studi più datati utilizzavano inoltre solo il momento della sieroconversione per determinare il timing dell'infezione materna e non riportavano l'epoca gestazionale mediana per ciascun trimestre, impedendo di valutare l'omogeneità di distribuzione all'interno di ciascun periodo di interesse.

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati di una metanalisi di 17 studi che hanno incluso 2942 feti per la stima dei tassi di trasmissione verticale e 796 feti per la valutazione dell'insulto fetale da cCMV (Chatzakis et al. 2020). È stata inoltre condotta un'analisi post-hoc di sensibilità che includeva solo studi prospettici e che avevano utilizzato l'avidità delle IgG per datare l'infezione materna. Il rischio cumulativo di sequele a lungo termine in un feto con infezione primaria materna nel primo trimestre è risultato del 23% (IC 95%, 15,4-30,2), rispetto allo 0,1% (IC 95%, 0-0,8) e allo 0% (IC 95%, 0-2,1) rispettivamente nel secondo o terzo trimestre. I tassi aggregati di sordità neurosensoriale per infezione materna al primo, secondo e terzo trimestre sono stati rispettivamente del 22,8%, 0,1% e 0%. Alla luce di questi dati, che dimostrano come le sequele da cCMV sono limitate all'infezione materna acquisita nel primo trimestre di gravidanza. L'European Congenital Infection Initiative (ECCI) nelle raccomandazioni pubblicate a Maggio 2024 indica di valutare la sie-

rologia del CMV il prima possibile nella gravidanza iniziale, ripeterla ogni 4 settimane nelle donne sieronegative, fino alle 16 settimane di gestazione. (Leruez-Ville 2024) La sierologia oltre le 16 settimane è raccomandata solo nei casi con segni ecografici compatibili con infezione fetale da CMV o nelle gravide con sintomi compatibili con infezione primaria da CMV, come febbre prolungata, sindrome simil-mononucleosica o rialzo degli indici di citolisi epatica.

Diversamente, le linee guida italiane sulla gestione della gravidanza fisiologica, aggiornate nel 2023 (Istituto Superiore di Sanità 2023), hanno invece esteso l'indicazione allo screening sino a 24 settimane, sottolineando come il rischio di sequele neurologiche lievi e di sordità neurosensoriale sembra persistere anche per infezioni acquisite nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, seppur con un tasso di insulto fetale cumulativo riportato dello 0.9% (95% CI, 0-2.4) e 0.4% (95% CI, 0-1.5), rispettivamente in secondo e terzo trimestre. (Chatzakis et al. 2020)

### **Trattamento dell'infezione materna primaria per la prevenzione della trasmissione verticale del CMV**

I tassi di trasmissione verticale e di infezione sintomatica sopra riportati rappresentano la storia naturale dell'infezione da CMV. Nel 2020, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha valutato l'uso di valaciclovir in 90 donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV in epoca periconcezionale o nel primo trimestre, riportando una riduzione del 71% del tasso di esito primario, infezione fetale da CMV valutata mediante amniocentesi, nel gruppo valaciclovir rispetto al gruppo placebo (Shahar-Nissan et al. 2020). Lo studio non aveva potenza sufficiente per trarre conclusioni sull'effetto del farmaco sugli esiti neonatali.

Questo RCT è stato seguito da due studi quasi randomizzati che hanno mostrato risultati simili (Faure-Bardon et al. 2021; Egloff et al 2023). Una revisione sistematica con meta-analisi di studi di diverso disegno (8 studi, 618 donne incluse) ha valutato la sicurezza e l'effi-

cacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (D'Antonio et al. 2023), riportando un minore rischio di infezione fetale da CMV (3 studi, n. 325 feti; OR cumulativo 0,37; IC95% 0,21-0,64; I<sup>2</sup>=0%; p<0,001) e una maggiore probabilità di infezione asintomatica da CMV (2 studi, 132 feti; OR cumulativo 2,98; IC95% 1,18-7,55; I<sup>2</sup>=0%; p=0,021) nelle donne trattate con il farmaco antivirale rispetto quelle non trattate. Non sono invece state rilevate differenze per la frequenza di morte perinatale, interruzione volontaria di gravidanza, identificazione di anomalie fetali o neonatali all'imaging durante la gravidanza e alla nascita, e di sintomi CMV-relati nel neonato alla nascita. La qualità delle prove incluse nella revisione sistematica è stata valutata tramite metodo GRADE e giudicata come molto bassa. Un'ulteriore revisione sistematica con meta-analisi su dati individuali (3 studi di diverso disegno, 527 donne incluse) ha valutato l'efficacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (Chatzakis et al. 2023). Le donne sottoposte a terapia antivirale hanno mostrato un ridotto tasso di infezione fetale da CMV (aOR 0,34; IC95% 0,18-0,61), di interruzione volontaria di gravidanza per evidenza ecografica di anomalie fetali CMV-correlate (aOR 0,23; IC95% 0,22-0,24), e di infezione neonatale (aOR 0,30; IC95% 0,19-0,47). Gli studi inclusi sono stati giudicati a basso rischio di bias. In questa meta-analisi la probabilità di trasmissione verticale aumentava con l'età gestazionale all'inizio del trattamento, suggerendo che l'inizio del trattamento il più precoce possibile è fondamentale. Nella stessa meta-analisi, lievi effetti collaterali (nausea o cefalea) sono stati riportati dal 21% delle donne e un'insufficienza renale acuta da lieve a moderata, che si è risolta dopo l'interruzione del trattamento, è stata riportata in 3 casi (2%): uno dopo un regime di 2gx4/die e due dopo un regime di 4gx2/die. Uno studio ha riportato insufficienza renale acuta nel 4% (2/50) delle donne trattate con un regime 4gx2/die rispetto a 0 (0/173) donne trattate con 2gx4/die, suggerendo che il regime indicato nella determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del Dicembre 2020 (2gx4/die) è quello preferibile.

In uno studio osservazionale multicentrico condotto in Italia (Zammarchi et al. 2023) gli

esiti delle donne trattate con valaciclovir secondo le indicazioni della determina AIFA e dei loro feti o neonati sono stati confrontati con quelli di una coorte storica che tra il 2010 e il 2020 non aveva ricevuto il trattamento antivirale. Il criterio di inclusione era la diagnosi di infezione primaria da CMV avvenuta nel periodo periconcezionale o fino a 24 settimane gestazionali. Il trattamento con valaciclovir è risultato associato a una riduzione della diagnosi di infezione congenita da CMV al momento dell'amniocentesi (OR ponderata 0,39; IC90%, 0,22-0,68), dell'interruzione di gravidanza (ORp 0,36; IC90% 0,17-0,75), dell'infezione sintomatica da CMV congenita alla nascita (ORp 0,17; IC90% 0,06-0,49), senza differenze statisticamente significative sul tasso di diagnosi di infezione congenita da CMV alla nascita (ORp 0,85; IC90% 0,57-1,26).

Allo stato attuale non è stata dimostrata un'associazione tra la terapia con valaciclovir e ridotta trasmissione verticale in caso di infezione da CMV avvenuta in epoca periconcezionale. Questo può essere spiegato principalmente dal piccolo numero di casi inclusi nelle analisi dei sottogruppi. Inoltre, il tempo trascorso tra l'infezione materna e il trattamento può svolgere un ruolo significativo in questo scenario.

Un'ulteriore questione aperta riguarda il ruolo della terapia prenatale con valaciclovir nel ridurre il rischio di anomalie strutturali fe-

tali, infezione sintomatica e compromissione neurocognitiva nei feti con infezione congenita confermata da CMV. Attualmente non ci sono prove robuste che la terapia prenatale con valaciclovir migliori l'esito perinatale una volta che si è verificata l'infezione fetale. Uno studio caso-controllo ha suggerito un beneficio del trattamento con valaciclovir 2gx4/die dall'amniocentesi con conferma dell'infezione fetale fino alla nascita, con una percentuale ridotta di neonati sintomatici dal 66% senza trattamento al 18% con il trattamento (Leruez-Ville 2016)

Infine, il ruolo della terapia prenatale con valaciclovir a seguito di infezione materna secondaria da CMV deve ancora essere accertato.

In conclusione, la gestione prenatale dell'infezione primaria materna da CMV è cambiata alla luce delle nuove evidenze disponibili e deve prevedere uno screening sierologico universale nel primo trimestre di gravidanza, da proseguire fino al secondo trimestre (con un limite superiore di epoca gestazionale che rimane da definire) ed il trattamento con valaciclovir per ridurre la trasmissione verticale in caso di infezione materna periconcezionale/in primo trimestre. Rimangono tuttavia ancora aperte numerose questioni, che la ricerca futura sarà chiamata ad affrontare e chiarire.

## Bibliografia

- AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Determina del 16 dicembre 2020. Inserimento del medicinale «Valaciclovir» (originatore o biosimilare) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus. (Determina n. 142618/2020, 20A07138). Gazzetta Ufficiale -Serie Generale n.322 del 30-12-2020)
- Chatzakis, C., Ville, Y., Makrydimas, G., Dinas, K., Zavlanos, A., & Sotiriadis, A. (2020). Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(6), 870–883.e11.
- 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. (2024). The effect of valaciclovir 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. *American journal of obstetrics and gynecology*, 230(2), 109–117.e2.
- D'Antonio, F., Marinceu, D., Prasad, S., & Khalil, A. (2023). Effectiveness and safety of prenatal valaciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 61(4), 436–444.

- Egloff, C., Sibiude, J., Vauloup-Fellous, C., Benachi, A., Bouthry, E., Biquard, F., Hawkins-Villarreal, A., Houhou-Fidouh, N., Mandelbrot, L., Vivanti, A. J., & Picone, O. (2023). New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 61(1), 59–66.
- Faure-Bardon, V., Fourgeaud, J., Stirnemann, J., Leruez-Ville, M., & Ville, Y. (2021). Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 58(4), 576–581.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida20). Disponibile all'indirizzo: [https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica\\_allegato.pdf](https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf)
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Parte prima. Aggiornamento 2023 Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 1/2023). Disponibile all'indirizzo: [https://www.iss.it/documents/20126/9184367/SNLG+1\\_2023+Gravidanza-fisiologica+Parte-1.pdf/1b3c23be-4578-48f8-277a-88cf0a98de6c?t=1708700731145](https://www.iss.it/documents/20126/9184367/SNLG+1_2023+Gravidanza-fisiologica+Parte-1.pdf/1b3c23be-4578-48f8-277a-88cf0a98de6c?t=1708700731145)
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Allegato 10B, Prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 65*, 18 marzo 2017.
- Leruez-Ville, M., Ghout, I., Bussi eres, L., Stirnemann, J., Magny, J. F., Couderc, S., Salomon, L. J., Guilleminot, T., Aegerter, P., Benoist, G., Winer, N., Picone, O., Jacquemard, F., & Ville, Y. (2016). In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(4), 462.e1–462.e10.
- Leruez-Ville, M., Chatzakis, C., Lilleri, D., Blazquez-Gamero, D., Alarcon, A., Bourgon, N., Foulon, I., Fourgeaud, J., Gonce, A., Jones, C. E., Klapper, P., Krom, A., Lazzarotto, T., Lyall, H., Paixao, P., Papaevangelou, V., Puchhammer, E., Sourvinos, G., Vallely, P., Ville, Y., ... Vossen, A. (2024). Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *The Lancet regional health. Europe*, 40, 100892.
- NICE. Antenatal care (2021). London: National Institute for Health and Care Excellence (NG201).
- Shahar-Nissan, K., Pardo, J., Peled, O., Krause, I., Bilavsky, E., Wiznitzer, A., Hadar, E., & Amir, J. (2020). Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 396(10253), 779–785.
- Zammarchi, L., Tomasoni, L. R., Liuzzi, G., Simonazzi, G., Dionisi, C., Mazzarelli, L. L., Seidenari, A., Maruotti, G. M., Ornaghi, S., Castelli, F., Abbate, I., Bordi, L., Mazzotta, S., Fusco, P., Torti, C., Cal  Carducci, F. I., Baccini, M., Modi, G., Galli, L., Lilleri, D., ... MEGAL-ITALI Working Group (2023). Treatment with valacyclovir during pregnancy for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a real-life multicenter Italian observational study. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 5(10), 101101.

<b>Treatment Information</b>	<b>Comments / Considerations</b>
Medication	Valaciclovir tablets of 1000 mg (or 500 mg if 1000 mg tablets are unavailable)
Dosing	Valaciclovir 2g four times per day with as close to 6 hours interval as possible Precaution: water intake of at least 2 liters per day
Eligibility	Women with primary infection in the first trimester of pregnancy or in the periconceptual period
When to Start	Ideally as soon as possible after the diagnosis of primary infection and before 16 weeks
Blood Monitoring	Creatinine clearance and full blood count at baseline then every 2 weeks until discontinuation of treatment.
Duration of Treatment	Treatment is discontinued after a negative CMV PCR result in amniotic fluid collected by amniocentesis from 17+0 weeks or between 17 to 18 weeks in women refusing amniocentesis. In women with positive CMV PCR in amniotic fluid, continuation of valaciclovir 8g / day could be considered after discussion with an expert team
Side Effects	<p>Short Term – whilst on treatment Frequent: Nausea, headaches</p> <p>Rare: thrombocytopenia, abnormal renal function– treatment must be discontinued in case of increase in serum creatinine by <math>\geq 0.3</math> mg/dL (<math>\geq 26.5</math> micromol/L) within 48 hours, or increase in serum creatinine to <math>\geq 1.5</math> times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior seven days, or urine volume <math>&lt; 0.5</math> mL/kg/hour for six hours or thrombocytopenia. Renal function and platelets count return to normal off treatment.</p>
	<p>Long Term – potential / unknown consequences of treatment. Use of valaciclovir for CMV primary infection has only been routine since 2019. Valaciclovir for herpes simplex or varicella infection has been used for decades with reassuring data at all stages of pregnancy<sup>97,98</sup>. Animal models showed no evidence of mutagenicity/ teratogenicity when valaciclovir/acyclovir was injected at concentrations equivalent to those used in human clinical practice<sup>99,100</sup>. No such cases reported in treated fetuses so far.</p>
<b>Treatment Information</b>	<b>Comments / Considerations</b>
Medication	Valaciclovir tablets of 1000 mg (or 500 mg if 1000 mg tablets are unavailable)
Dosing	Valaciclovir 2g four times per day with as close to 6 hours interval as possible Precaution: water intake of at least 2 liters per day
Eligibility	Women with primary infection in the first trimester of pregnancy or in the periconceptual period
When to Start	Ideally as soon as possible after the diagnosis of primary infection and before 16 weeks
Blood Monitoring	Creatinine clearance and full blood count at baseline then every 2 weeks until discontinuation of treatment.
Duration of Treatment	Treatment is discontinued after a negative CMV PCR result in amniotic fluid collected by amniocentesis from 17+0 weeks or between 17 to 18 weeks in women refusing amniocentesis. In women with positive CMV PCR in amniotic fluid, continuation of valaciclovir 8g / day could be considered after discussion with an expert team
Side Effects	<p>Short Term – whilst on treatment Frequent: Nausea, headaches</p> <p>Rare: thrombocytopenia, abnormal renal function– treatment must be discontinued in case of increase in serum creatinine by <math>\geq 0.3</math> mg/dL (<math>\geq 26.5</math> micromol/L) within 48 hours, or increase in serum creatinine to <math>\geq 1.5</math> times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior seven days, or urine volume <math>&lt; 0.5</math> mL/kg/hour for six hours or thrombocytopenia. Renal function and platelets count return to normal off treatment.</p>
	<p>Long Term – potential / unknown consequences of treatment. Use of valaciclovir for CMV primary infection has only been routine since 2019. Valaciclovir for herpes simplex or varicella infection has been used for decades with reassuring data at all stages of pregnancy<sup>97,98</sup>. Animal models showed no evidence of mutagenicity/ teratogenicity when valaciclovir/acyclovir was injected at concentrations equivalent to those used in human clinical practice<sup>99,100</sup>. No such cases reported in treated fetuses so far.</p>

The highest risk of MPI is for young, parous women born in high-resource countries and who conceive another pregnancy within two years

Maternal CMV serology should be performed in the first trimester of pregnancy, as cCMV sequelae are limited to maternal infection acquired in the first trimester of pregnancy.

In cases of maternal primary infection in the periconceptional period or in the first trimester, oral valaciclovir at a dose of 8 g/day should be administered as early as possible after the diagnosis and until the amniocentesis.

A negative CMV PCR in amniotic fluid following timely amniocentesis ensures absence of long-term sequelae.