

Waclawska Monika, Waclawska Marcelina, Wieteska Malgorzata, Maj Dominik. Congenital Cytomegalovirus infection - current reports on prevention, diagnosis and effective therapy. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(7):49-58. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.006> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.07.006> <https://zenodo.org/record/6547959>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.04.2022. Revised: 09.05.2022. Accepted: 11.05.2022.

Congenital Cytomegalovirus infection - current reports on prevention, diagnosis and effective therapy

Monika Waclawska¹, Marcelina Waclawska¹, Malgorzata Wieteska¹, Dominik Maj²,

(1) Student Research Circle at the Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology, Medical University of Lublin, Poland

(2) Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Wołoska Street 137, 02-507 Warsaw, Poland

Corresponding author: Monika Waclawska; monika.waclawska25@gmail.com

ID and e-mail:

Monika Waclawska; <https://orcid.org/0000-0003-4107-7744>, monika.waclawska25@gmail.com

Malgorzata Wieteska: <https://orcid.org/0000-0002-1566-7559>; malgosia.wieteska@onet.eu

Dominik Maj: <https://orcid.org/0000-0001-5100-4130>; domimaj9@gmail.com

Marcelina Waclawska <https://orcid.org/0000-0001-7150-3682>, marcelinawaclawska@gmail.com

Abstract:

Congenital CMV-cCMV- infection is the most common congenital viral infection in the world, especially in developing countries. It is a serious problem because it can contribute to the development of severe neurodevelopmental disorders and is also the main cause of

sensorineural hearing loss. A high risk of adverse effects on the fetus occurs with CMV infection in early pregnancy, but infection can be transmitted from mother to fetus also in cases of secondary infections. Despite the high prevalence of up to 2% of all births, screening for CMV has not yet been established and diagnostic and therapeutic strategies have not been standardized. The aim of this article is to review the current reports on the early detection of congenital CMV, as well as effective methods of its prevention and the best treatment.

Unfortunately, the literature review shows that there are no preventive measures other than proper hygiene during pregnancy. However, many clinical trials are currently underway to develop a CMV effective vaccine. Currently, the infection can be detected already at the stage of fetal life using PCR tests detecting the genetic material of the virus in the amniotic fluid. However, the treatment of already diagnosed congenital CMV is based on antiviral therapy for a period of 12 months, but only in symptomatic infants due to side effects such as neutropenia. Currently, the effectiveness of such treatment reduces the percentage of children with hearing loss and neurological disorders. Pregnant mothers should be educated on how to prevent infections, and doctors' task is to update data on the latest diagnostic and therapeutic recommendations.

Key words: congenital cytomegaly infection, CMV, ganciclovir, valganciclovir, antibodies against CMV

1. Wprowadzenie i cel

Cytomegalowirus (CMV) należy do DNA wirusów z rodziny Herpesviridae. W populacji osób zdrowych, bez chorób układu odpornościowego zakażenie wirusem w ponad 90 % przypadków przebiega bezobjawowo lub ulega samoograniczeniu(1). Natomiast u osób obciążonych zaburzeniami odporności, a także u noworodków CMV może prowadzić do ciężkiej choroby a nawet kończyć się zejściem śmiertelnym(2). Szacuje się, że zakażenie CMV jest najczęstszą przyczyną infekcji wrodzonych na całym świecie, dotyka aż 0,5-2% wszystkich żywo urodzonych dzieci. Ponad 10 % niemowląt z wrodzoną infekcją CMV wykazuje poważne objawy kliniczne, w tym dowody na zajęcie OUN. Najczęstszym następstwem zakażenia jest głuchota czuciowo-nerwowa(SNHL). W większości przypadków dochodzi do obustronnej utraty słuchu, która może mieć nierzadko opóźniony początek (3). Inne objawy obejmują występowanie żółtaczkę, hepatosplenomegalii, wybroczyn a także opóźnienia w rozwoju. Obserwować można również małowodzie, wielowodzie, wewnątrzczaszkowe zwapnienia okołokomorowe oraz zapalenia siatkówki i naczyń(4).

Wirus CMV może być przenoszony z matki na dziecko podczas życia wewnątrzmacicznego, porodu lub karmienia piersią. Wrodzona transmisja CMV występuje aż u 50 % kobiet z pierwotną infekcją w czasie ciąży i około 2 % ciężarnych przez reaktywację wcześniejszej infekcji lub zakażenie innym szczepem wirusa-infekcja niepierwotna. Nadmienić trzeba, że przebycie przez kobietę infekcji CMV przed aktualną ciążą nie zapewnia ochrony dla płodu, ale wykazano, że może ona zmniejszać ryzyko transmisji zakażenia (5). Choć tylko co dziesiąty noworodek zainfekowany CMV in utero wykazuje objawy kliniczne zaraz po urodzeniu, należy pamiętać, że dodatkowe 10 do 15 % niemowląt będzie miało późne następstwa(6) . Ze względu na brak szczepionki przeciw CMV profilaktyka zakażeń jest mało skuteczna, ponieważ opiera się jedynie na zaleceniach dbania o higienę osobistą. Dlatego istotnie ważne jest jak najszybsze rozpoznawanie infekcji wrodzonej w okresie płodowym i noworodkowym oraz wdrażanie jak najskuteczniejszego leczenia zapobiegającego rozwinięciu długotrwałych i uciążliwych następstw infekcji(7) .

Celem prezentowanego artykułu jest przegląd aktualnych doniesień dotyczących właściwego rozpoznawania i zapobiegania cytomegalii wrodzonej. W artykule dokonano także przeglądu najnowszych dostępnych w piśmiennictwie danych dotyczących leczenia wrodzonego zakażenia wirusem CMV jak i opieki terapeutycznej pacjentek ciężarnych zainfekowanych CMV. Informacje przekazane w poniższej pracy zostały uzyskane z przeszukiwania baz naukowych : PubMed i Google Scholar. Artykuł powstał bazując na strategii wyszukiwania kluczowych słów takich jak :cytomegalia wrodzona, CMV, gancyklowir ,walgancyklowir, przeciwciała przeciw CMV. Dostępne artykuły zostały wyselekcjonowane pod kątem ich wartości merytorycznej i związku tematycznego z tym artykułem.

2.Opis stanu wiedzy

2.1 Diagnostyka prenatalna:

Diagnostyka prenatalna infekcji płodowego CMV opiera się na wykonywaniu amniopunkcji, ponieważ wirus wydalany jest z moczem do płynu owodniowego. Postępowanie takie zaleca się w przypadku pierwotnego zakażenia CMV u matki w czasie ciąży bądź gdy występują nieprawidłowości w USG płodu powiązywane z infekcją CMV. Rozpoznanie infekcji nasuwa obraz echogenicznych jelit płodu, zwapnień w komorze mózgowej oraz zahamowanie wzrostu płodu(8) . Największa czułość wykonywania zabiegu amniopunkcji przypada na okres pomiędzy 20 a 21 tygodniem ciąży. CMV w płynie

owodniowym wykrywa się przy użyciu metody PCR uwidaczniającej materiał genetyczny wirusa. Wykrycie wirusa jest tożsame z potwierdzeniem infekcji(9) .

Istnieje również możliwość nabytego zakażenia w pierwszych dniach życia noworodka dlatego istotne jest wykrywanie zakażenia do 21 dnia życia dziecka. Diagnostyka pourodzeniowa opiera się na wykrywaniu obecności wirusa w ślinie, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym niemowlęcia. Niską czułością charakteryzuje się badanie suchej kropli krwi –DBS, jednakże nadal stosowane ze względu na rutynowość pobierania u wszystkich niemowląt(10). Najbardziej wiarygodne jest wykrywanie wirusa w ślinie, cechuje się ono największą swoistością. Zarówno pobieranie, przechowywanie jak i transportowanie tego materiału diagnostycznego jest bardzo proste co daje nadzieję na wdrożenie w przyszłości skutecznych badań przesiewowych noworodków w kierunku CMV(11) . Przeprowadza się także testy serologiczne w kierunku cytomegalowirusa, oferuje się je kobietom ciężarnym wykazującym objawy grypopodobne-gorączka, zmęczenie i ból głowy niewskazujące na żadną inną konkretną przyczynę. Korzystne wydaje się wykonywanie testów wykrywających przeciwciała IgG i IgM swoiste dla CMV u wcześniej seronegatywnych kobiet pod koniec pierwszego trymestru ciąży. Działanie takie znajduje uzasadnienie w celu wykrycia późnej serokonwersji i umożliwia szybkie wdrożenie badania płodu(12) . Zastosowanie znajdują testy awidności IgG, które wykonuje się tylko wtedy gdy przeciwciała IgM przeciw CMV są dodatnie. Łącząc ze sobą wyniki IgM-dodatnie z wynikami awidności IgG można rozróżnić zakażenia CMV pierwotne od niepierwotnych. Wysoka awidność IgG we wczesnej ciąży sugeruje zakażenie pierwotne występujące przed poczęciem natomiast niska awidność wskazuje na niedawną infekcję. Trudności diagnostyczne napotyka się w przypadku wykrywania w próbkach surowic matczynych niskich mian przeciwciał CMV-IgG przy braku obecności IgM, ponieważ może to dawać wyniki fałszywie dodatnie(13) .

2.2 Leczenie

Niemowlęta z rozpoznaną objawową cytomegalią wrodzoną można leczyć dożylnie za pomocą gancyklowiru .Terapię zapoczątkowaną już w latach 80-tych XX wieku, stosuje się tylko u dzieci z najpoważniejszymi objawami ze strony OUN ze względu na potencjalnie dużą toksyczność terapii przeciwwirusowej(14) . Collaborative Antiviral Study Group(CASG) Narodowego Instytutu Alergii i Infekcji NIAID w 2003 roku opublikowała wyniki pierwszego randomizowanego badania nad skutecznością 6 tygodniowej terapii gancyklowirem. Stosowanie leku w dawce 6mg/kg, dożylnie, dwa razy dziennie przez okres sześciu miesięcy, wg badań zabezpiecza przed utratą słuchu u około 84% leczonych.

Jednakże terapia gancyklowirem związana jest z ogromnym ryzykiem neutropenii, którą wykryto w badaniach u 63 % poddanych terapii. Dodatkowo podawanie leku wymaga kaniulacji żył centralnych co wiąże się z dużym ryzykiem powikłań(15) . Obserwacje dotyczące leczenia dzieci GCV wykazują, że lek jest skuteczny i oprócz zapobiegania zaburzeniom zmysłu słuchu, przyspiesza również przyrost masy ciała i chroni przed niewydolnością wątroby. Wyniki terapii nie są zadowalające od strony układu nerwowego, ponieważ nie niweluje ona opóźnienia umysłowego i ewentualnych zaburzeń zachowania(16). Ponadto nie wykazano korzyści ze stosowania leczenia przeciwwirusowego gancyklowirem u niemowląt bezobjawowych, dlatego cały czas szuka się nowych alternatywnych sposobów leczenia. Zastosowanie znajduje również walgancyklowir-prolek gancyklowiru, stosowany w formie doustnej w dawce 15 mg/kg m.c. Wyniki badań pokazują, że leczenie objawowej cytomegalii wrodzonej za jego pomocą jest równie skuteczne co terapia gancyklowirem, a efekt terapeutyczny osiąga się już po 6 tygodniach aplikacji bez zagrożenia neutropenią (17) . Pomimo to terapia obu leków wymaga co tygodniowej kontroli morfologii krwi, wskaźników aktywności wątroby oraz oceny stężenia wirusii CMV we krwi.

Próbuje się również leczyć zakażenie CMV już w okresie płodowym. Trwają badania nad skutecznością podawania hiperimmunoglobuliny –HIG, w dawce 200u/kg, kobietom z wykrytym CMV w płynie owodniowym. HIG jest wytwarzany z osocza wyselekcjonowanych dawców o wysokiej awidności i mianie przeciwciał anti-CMV(18) . Badania prospektywne są obiecujące, ponieważ wykazują zmniejszoną częstość występowania choroby objawowej u noworodków, zwłaszcza zwraca się uwagę na zmniejszenie zaburzeń słuchu u dzieci rodzonych przez matki poddane terapii. Niestety na razie wyniki tych badań nie są ostateczne i miarodajne ze względu na niewielką liczbę badanych poddanych leczeniu oraz błędy metodologiczne(19) .

Podczas ciąży nie zaleca się stosowania gacyklowiru, ponieważ jego zażywanie stwarza ryzyko dysgenezy gonad oraz wpływa toksycznie na płód. Słabą aktywność przeciwko CMV wykazują acyklowir i walacyklowir, jednak znajdują one zastosowanie w terapii zakażenia u ciężarnych dzięki udowodnionemu niskiemu ryzyku teratogennemu. Ostatnie badania wykazują, że podawanie walacyklowiru po pierwotnym zakażeniu CMV u matki we wczesnym okresie ciąży redukuje wertykalną transmisję wirusa na poziomie ok. 71 %(20) . Dodatkowo dzieci rodzone przez matki poddane terapii walacyklowirem, w późniejszym okresie życia rzadziej wykazują zaburzenia słuchu niż dzieci matek niepoddanych takiemu leczeniu. Pomimo to rutynowa terapia przeciwwirusowa w kierunku

cytomegalii podczas ciąży nadal nie jest wskazana, gdyż nie istnieją wystarczające i niepodważalne dowody na jej bezpieczeństwo i skuteczność(21).

2.3 Zapobieganie:

Wszystkie kobiety ciężarne oraz pracownicy ochrony zdrowia powinni być edukowani na temat wrodzonych zakażeń wirusem cytomegalii i stosować wszelkie istniejące środki zapobiegawcze. CMV występuje endemicznie w przedszkolach i żłobkach, stwarzając ryzyko zakażenia aż do 8% seronegatywnych kobiet w pierwszym tryestrze ciąży. Wykazano, że około 30 % matek jest zakażanych CMV przez kontakt ze swoim zainfekowanym bezobjawowym dzieckiem uczęszczającym do przedszkola. Dlatego profilaktyka pierwotna opiera się na unikaniu płynów fizjologicznych dzieci poniżej 2 roku życia(22). Kluczowe jest dbanie o higienę i przestrzeganie kilku prostych zasad takich jak : unikanie dzielenia się jedzeniem i napojami z małymi dziećmi, ograniczenie kontaktu ze śliną dziecka np. podczas całowania oraz dbałość o dokładne mycie rąk oraz powierzchni, z którymi dziecko ma kontakt(23).

Badania przesiewowe w kierunku CMV są oferowane w niektórych krajach Europy jak Włochy, a także w Izraelu, Australii i USA Jednakże profilaktyka ta nie jest rutynowo zalecana ze względu na brak skutecznych leków zapobiegających transmisji wirusa oraz trudne do oszacowania następstwa zakażenia(24). Ogromny nacisk wśród ośrodków badawczych kładziony jest na opracowanie szczepionki zapobiegającej pierwotnym jak i niepierwotnym infekcjom. Niestety wiele mechanizmów, poprzez które wirus CMV wnika do systemu odpornościowego nie jest jeszcze w pełni poznanych co utrudnia badania(25).

Niedawno testowano szczepionkę z rekombinowaną glikoproteiną B, z adiuwantem MF59 u seronegatywnych kobiet, wyniki nie były jednak zadowalające, ponieważ wykazały skuteczność szczepionki tylko u połowy badanych, a odporność nabyta dzięki temu preparatowi była krótkotrwała co zakwestionowała jej długoterminową skuteczność. Najnowsze badania sugerują, że stosowanie szczepionek mRNA-LNP modyfikowanych nukleozydami gB może być przełomem w zapobieganiu infekcji CMV na co wskazują dobre wyniki trwałości przeciwciał wyodrębnionych z grupy badanych królików(26).

3.Podsumowanie

Wirus CMV pozostaje nadal poważnym zagrożeniem dla współczesnego świata medycyny, szczególnie wśród pacjentek ciężarnych. Stanowi poważny problem zdrowia publicznego, gdyż infekcja przekazywana z matki na dziecko może prowadzić do jego

ciężkiej niepełnosprawności a nawet śmierci. Strategie prewencyjne inne niż behawioralne środki zachowawcze nie są na razie dostępne, ale istnieje duże zainteresowanie badawcze skupione w tym obszarze. W ciągu ostatnich lat nastąpił postęp diagnostyczny i terapeutyczny w kierunku cytomegalii wrodzonej, jednak nadal nie wiadomo czym i czy w ogóle leczyć bezobjawowe niemowlęta. Jednak rosnąca liczba środowisk naukowych zainteresowanych opracowywaniem nowych strategii leczniczych a także chęć wdrożenia szeroko zakrojonych badań przesiewowych daje nadzieję na zmniejszenie występowania tego wrodzonego zakażenia. Należy również pamiętać, że niezbędne są nowe strategie rozpowszechniania informacji na temat cCMV wśród społeczności i wspierania pracowników służby zdrowia we włączaniu porad dotyczących cCMV do rutynowego poradnictwa w ciąży.

References:

- 1) Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017 Apr 17;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8. PMID: 28416012; PMCID: PMC5393008.
- 2) Brizić I, Hiršl L, Britt WJ, Krmpotić A, Jonjić S. Immune responses to congenital cytomegalovirus infection. *Microbes Infect.* 2018 Oct-Nov;20(9-10):543-551. doi: 10.1016/j.micinf.2017.12.010. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29287989; PMCID: PMC6019571.
- 3) Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr;42(3):149-154. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503048.
- 4) Syggelou A, Iacovidou N, Kloudas S, Christoni Z, Papaevangelou V. Congenital cytomegalovirus infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Sep;1205:144-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05649.x. PMID: 20840266.
- 5) Andronaco DW. Congenital Cytomegalovirus and Hearing Loss. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2020 May;49(3):293-304. doi: 10.1016/j.jogn.2020.02.005. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32259513.
- 6) Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017 Mar 15;109(5):336-346. doi: 10.1002/bdra.23601. PMID: 28398680.

7) Milewska-Bobula B. Wrodzone zakazenie wirusem cytomegalii--charakterystyka kliniczna z uwzględnieniem diagnostyki przedurodzeniowej [Congenital cytomegalovirus infection--clinical characteristics including prenatal diagnosis]. *Med Wieku Rozwoj.* 2003 Jul-Sep;7(3 Suppl 1):123-7. Polish. PMID: 15537252.

8) Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):B5-B11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26902990.

9) Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.

10) Boppana, S.; Ross, S.; Novak, Z.; Shimamura, M.; Tolan, R.; Palmer, A.; Ahmed, A.; Michaels, S.; Sánchez, P.; Bernstein, D.; Britt, W.; Fowler, K. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010, 303, 1375–1382.

11) Furione, M.; Sarasini, A.; Arossa, A.; Fornara, C.; Lilleri, D.; Perez, L.; Parea, M.; Zavattoni, M.; Spinillo, A.; Marone, P.; Baldanti, F. False human cytomegalovirus IgG-positivity at prenatal screening. *J. Clin. Virol.* 2018, 104, 34–38

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 Jan 31;8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013. PMID: 32083040; PMCID: PMC7006044.

13) Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, Colombo C, Esposito S. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis

and Treatment. *Microorganisms*. 2020 Oct 1;8(10):1516. doi: 10.3390/microorganisms8101516. PMID: 33019752; PMCID: PMC7599523

14)Fowler, K. B., & Boppana, S. B. (2018). *Congenital cytomegalovirus infection. Seminars in Perinatology, 42(3), 149–154.* doi:10.1053/j.semperi.2018.02.0

15)Marsico, C., & Kimberlin, D. W. (2017). *Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. Italian Journal of Pediatrics, 43(1).* doi:10.1186/s13052-017-0358-8

16)Oliver S.E., Cloud G.A., Sanchez P.J.: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J. Clin. Virol.*, 2009; 46 (Suppl. 4): S22–S26

17)Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599. PMID: 25738669; PMCID: PMC4401811.

18)Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Nov;15(11):977-986. doi: 10.1080/14787210.2017.1398081. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29072089.

19)Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol* 2014; 24: 420–33.

20) Tol I, Heath PT, Khalil A. Prevention strategies for congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2021 Oct 1;34(5):546-551. doi: 10.1097/QCO.0000000000000777. PMID: 34334662.

21) Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.

22) Taber LH, Frank AL, Yow MD, Bagley A. Acquisition of cytomegaloviral infections in families with young children: a serological study. *J Infect Dis* 1985; 151: 948–52

23) Stowell JD, Forlin Passoni D, Radford K, et al. Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand washing agents against cytomegalovirus on live human hands. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 455–61

24) Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. 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.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.056

25) Esposito S, Chiopris G, Messina G, D'Alvano T, Perrone S, Principi N. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection with Vaccines: State of the Art. *Vaccines* (Basel). 2021 May 19;9(5):523. doi: 10.3390/vaccines9050523. PMID: 34069321; PMCID: PMC8158681.

26) Nelson CS, Jenks JA, Pardi N, Goodwin M, Roark H, Edwards W, McLellan JS, Pollara J, Weissman D, Permar SR. Human Cytomegalovirus Glycoprotein B Nucleoside-Modified mRNA Vaccine Elicits Antibody Responses with Greater Durability and Breadth than MF59-Adjuvanted gB Protein Immunization. *J Virol*. 2020 Apr 16;94(9):e00186-20. doi: 10.1128/JVI.00186-20. PMID: 32051265; PMCID: PMC7163130.