

L'ESPERIENZA DELLO SCREENING NEONATALE PER CMV IN USA

**AGATA CALVARIO
U.O.C. Microbiologia e Virologia
Sezione di Virologia
A.O.U.POLICLINICO BARI**

Public health importance of congenital CMV infection



Public health importance of congenital CMV infection

Format: Abstract ▾

Send to ▾

Pediatr Ann. 2015 May;44(5):e115-25. doi: 10.3928/00904481-20150512-11.

Current controversies in diagnosis, management, and prevention of congenital cytomegalovirus: updates for the pediatric practitioner.

Harrison GJ.

Abstract

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection has been called **"the elephant in our living room"** because it is un grave problema di salute pubblica che per decenni non è stato riconosciuto e non affrontato.

Congenital CMV infection is a common cause of sensorineural hearing loss, vision loss, neurodevelopment disabilities, liver disease, and growth failure.

Gail J. Harrison, MD, Professor, Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases
Baylor College of Medicine Attending Physician, Infectious Diseases Service, Texas Children's Hospital

Enfatizza la mancanza di conoscenze sull'argomento «vaccino per la conoscenza del CMV»

- Diagnostic tests are now widely available to identify newborns with congenital CMV infection, congenitally infected newborns now can be easily assessed for evidence of organ involvement, and there are now antiviral treatments and other interventions available to improve the outcome in children with congenital CMV disease. A licensed vaccine to prevent CMV infection is not yet available; however, a "CMV knowledge vaccine." composed of "an ounce of CMV awareness and three simple precautions" and that is endorsed by the Centers for Disease Control and Prevention is available for pregnant women who wish to reduce their contact with potentially CMV-infected secretions and therefore reduce their risk of acquiring CMV during pregnancy. Medical experts in the field of congenital CMV have been called upon for a consensus statement for diagnosis and treatment, and nonprofit organizations of families affected by congenital CMV from around the world have formed a collaborative coalition to facilitate the spread of CMV knowledge and awareness.

Grande confusione nemica della gestione accurata delle ITMF

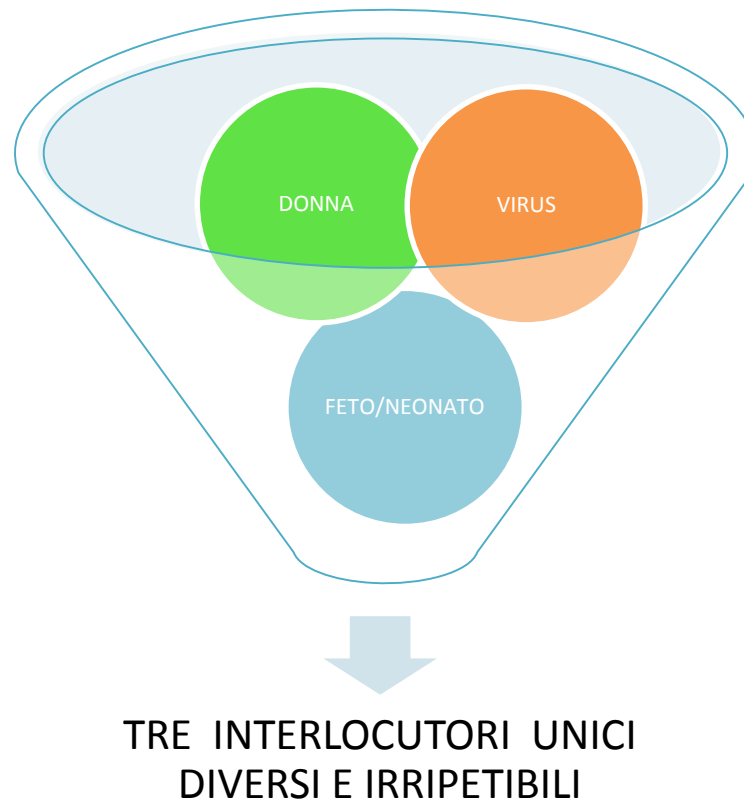


Campo superspecialistico

- Scarsa compliance dei vari interlocutori
- Lettura superficiale delle raccomandazioni e linee guida vigenti
- Autoreferenzialismo
- Offerta diagnostica spregiudicata
- Difficoltà economiche / ritorno della spesa

LA MAGGIORE DIFFICOLTÀ'

- **Tenere a mente che**



E IL WEB NON AIUTA!!!

- ***“Infezione da Citomegalovirus causa il fuoco di Sant’Antonio, l’herpes e la varicella...”***
- ***“...Il Citomegalovirus è un virus ubiquitario che appartiene alla famiglia dell’Herpes Virus e che determina infezioni molto comuni come il Fuoco di Sant’Antonio, l’Herpes Labiale e Genitale, la Varicella ed infine la Mononucleosi Infettiva.”***
- Ottobre 1, 2018 in Malattie infettive

... Il risultato



Le figure coinvolte sono molteplici: il medico di base, il ginecologo, il patologo clinico, l'infermiere, l'infettivologo, il neonatologo; ognuna di queste figure in varia misura può intervenire nella gestione di una gravidanza a rischio infettivo senza peraltro avere il know out sufficiente per farlo

June was National CMV Awareness Month!



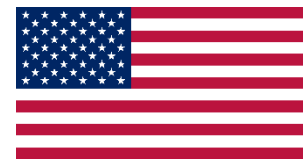
Only 9% of women know about CMV

USA - 5 NON-Profit Organizations

- 1) Stop CMV; 2) the National CMV Organization; 3) Maddie's Mission; 4) the Brennan B. McGinnis Congenital CMV Foundation; 5) the Utah CMV Council.



U.S. States Legislation to Combat Congenital CMV

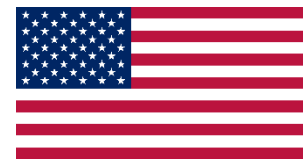


CMV Education: OBLIGATION to provide educational materials to pregnant women and women who may become pregnant, informing them of CMV risks, incidence, transmission, birth defects, diagnostic methods and preventative measures. Through the Department of Health, CMV information will be provided to certain hospitals, health care providers offering care to pregnant women, and licensed group child care centers.

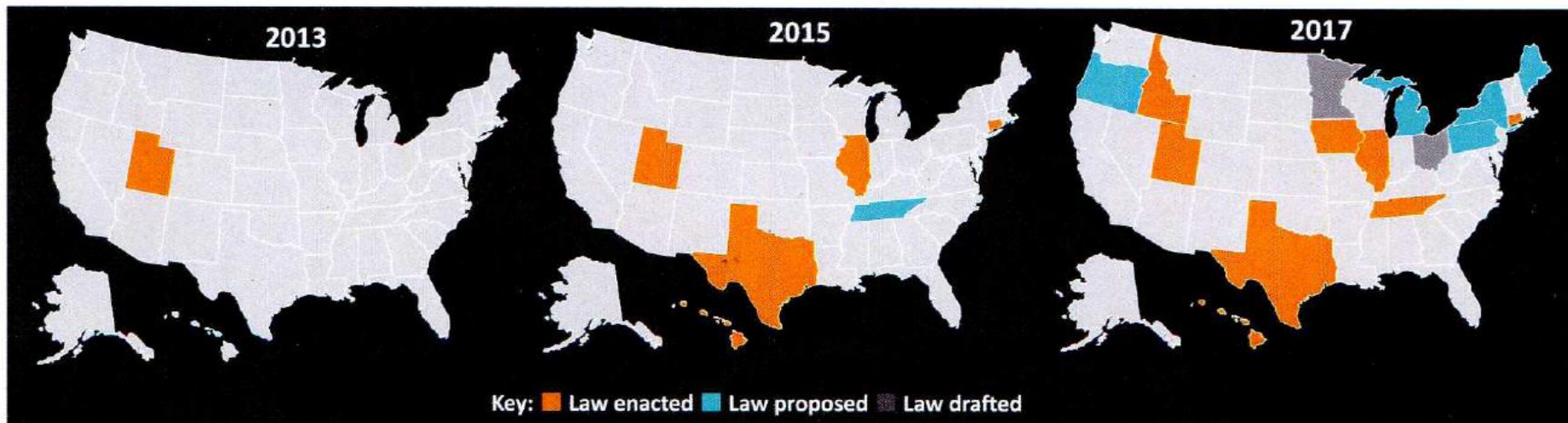
Infant CMV Screening: OBLIGATION to check newborns who fail both hearing screens, the initial hearing screen routinely done at birth and the subsequent follow-up screen within 14 days of birth or if/when the initial failed hearing screen is obtained after 14 days of age before the medical practitioner is required to test for CMV.



U.S. States Legislation to Combat Congenital CMV



In April 2017, eight of 50 states have enacted state law requiring CMV education programs, neonatal CMV testing, or both.

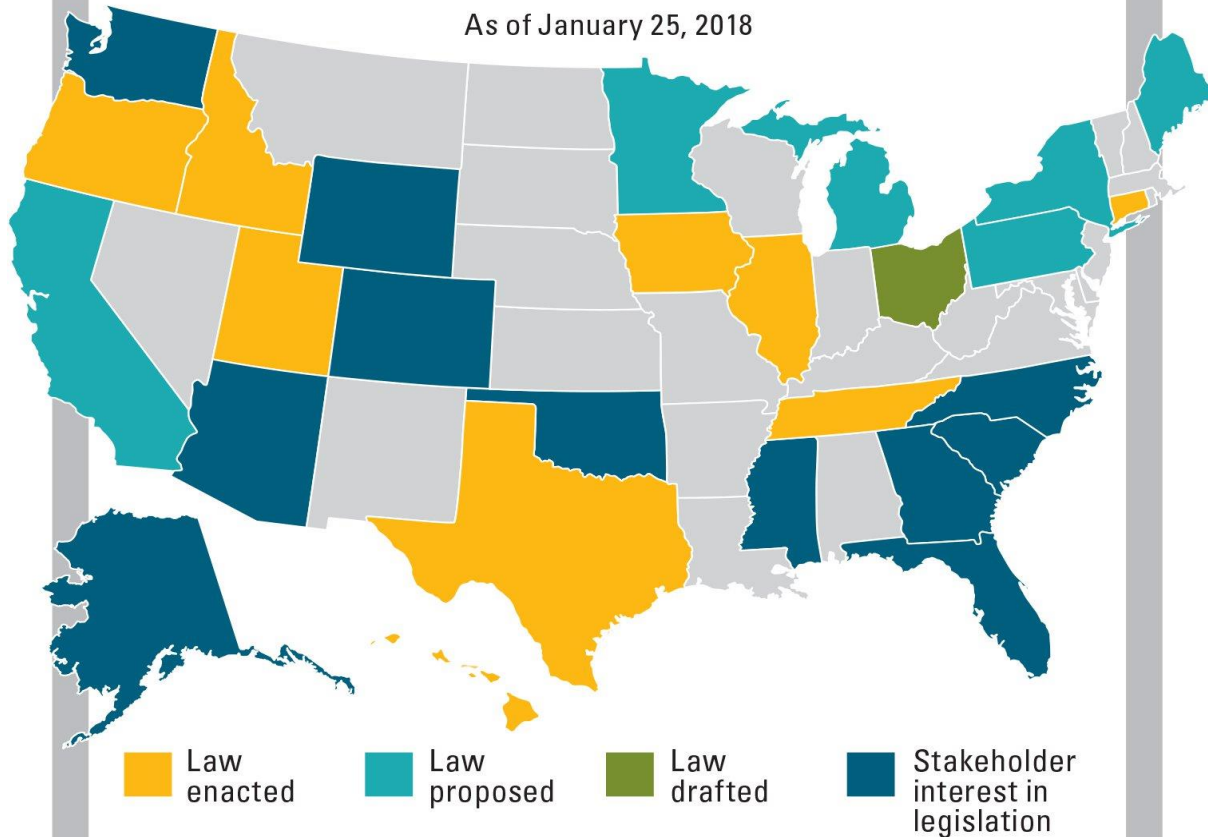


In 2017, the state of Maine proposed universal newborn CMV screening. While the legislation did not pass, the legislature established a committee to investigate universal CMV screening and to provide a recommendation to the state in 2018.

FIGURE

STATUS OF LEGISLATION BY STATE TO ENHANCE KNOWLEDGE OF cCMV

As of January 25, 2018



- Promulgata
- Proposta
- Redatta
- Interesse

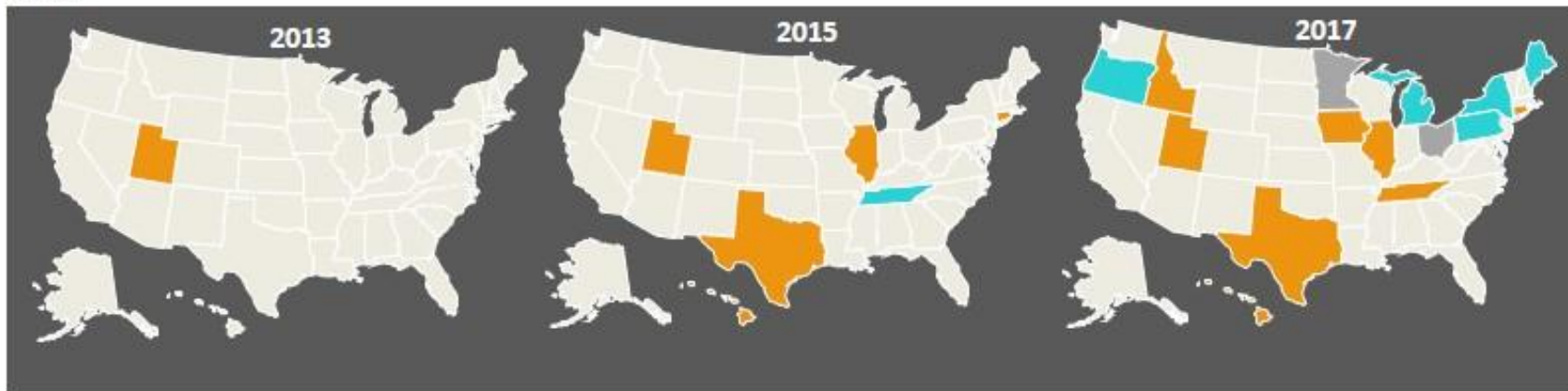
NOTE: Three states—Illinois, Iowa, and Utah—require both education and screening. Eight states require the state to educate the public and professionals about cCMV: Hawaii, Idaho, Illinois, Iowa, Oregon, Texas, and Utah. Tennessee requires healthcare providers to educate women of childbearing age. Connecticut, Iowa, and Utah require each newborn who fails the newborn hearing screening to be tested for cCMV, and Illinois requires that a CMV test be offered to the parents of every child who fails the newborn hearing screening.

Abbreviations: cCMV, congenital cytomegalovirus.

From National CMV Foundation (<https://www.nationalcmv.org/cmv-research/legislation.aspx>)

Raising awareness of Congenital CMV through legislative advocacy: The expansion of CMV Laws in the United States

In April 2017, eight of 50 states have enacted state law requiring CMV education programs, neonatal CMV testing, or both.



Families affected by congenital CMV are very effective advocates

“Remember to keep going, keep the momentum, and don't give up. Remember what you're fighting for and remember who you're fighting for. Let your passion be your guide. Stay organized, use social media to your advantage, and make connections in the medical fields and in the community. And also remember you have the backing of an entire nation of CMV advocates to support you in anything you need. The support and backing is out there—you just have to reach for it.”

Krystyn Aguinaldo-Iokia – Hawaii House Bill 872



“It was amazing being there in the state Capital and having no dissent from any legislator. Everyone had heard Evelyn's story and felt so attached to this bill and this effort. It almost felt validating. It felt like we were doing something worthwhile that people could really get behind. I look at Evelyn and I think that I would do anything for her and this was something that I could do. I was not going to back down and not see this become a reality.”

Erica Steadman – Illinois House Bill 0184

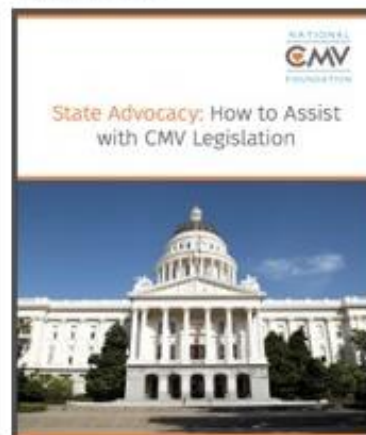


Focus on education, funding is lacking

- Six of eight states require the state to educate the public and professionals about congenital CMV.
- One state (Tennessee) requires medical providers to educate women about CMV.
- One state (Utah) has legislation that is accompanied by ongoing funding of \$70,000 per year.
- One state (Idaho) has proposed \$15,000 of annual ongoing funding for education.
- Six of seven states requiring CMV educational programs do not allocate funds for those programs.
- Three states (Utah, Connecticut, and Iowa) require each newborn that fails the newborn hearing screening to be tested for congenital CMV.
- One state (Illinois) requires that a CMV test be offered to the parents of every child who fails the newborn hearing screening.
- In 2017, the state of Maine proposed universal newborn CMV screening. While the legislation did not pass, the legislature established a committee to investigate universal CMV screening and to provide a recommendation to the state in 2018.

The National CMV Foundation builds capacity and provides support

- Visit www.nationalcmv.org for materials on becoming a CMV advocate.
- View full text of each law.
- The foundation makes its materials available to state departments of health for co-branding free of charge.



Sara Menlove Doutré
Utah State University
National CMV Foundation
sara.doutre@nationalcmv.org

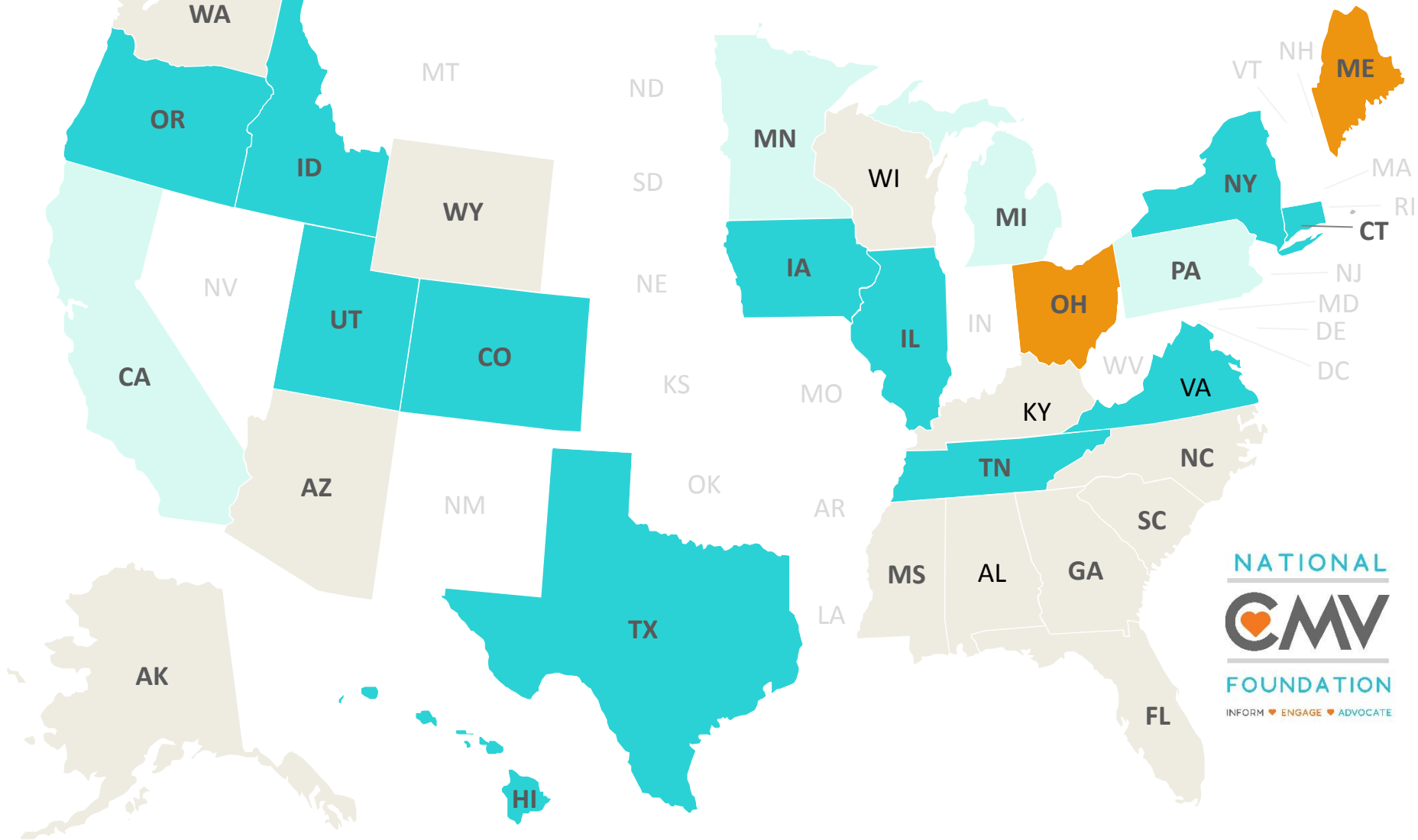


Kristen Spytek
National CMV Foundation
kristen.spytek@nationalcmv.org



Congenital CMV Legislation in the United States

April 8, 2019



Other Law Enacted Screening or Education Law Enacted Law Proposed Stakeholder Interest in Legislation

Clinical Infectious Diseases

EDITORIAL COMMENTARY



Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection...It Is Time

Gail J. Demmler Harrison^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Section Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, and ²Infectious Diseases Service, Texas Children's Hospital, Houston

Keywords. cytomegalovirus; CMV; newborn; screening; congenital.

EDITORIAL



Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening!

Andrea Ronchi^a, Masako Shimamura^b, Prashant S. Malhotra^c and Pablo J. Sánchez^d

Il cCMV risponde a tutti i criteri WHO per essere oggetto di screening:

Prevalenza

Disponibilità di test di screening

Accessibilità a cure sicure ed efficaci

Due approcci di screening sono in valutazione

1) Screening mirato: vengono testati per cCMV tutti i bambini che non passano i test audiometrici, anche nati da donne che non hanno avuto infezione primaria in gravidanza. In questo approccio **non sono identificati** i bambini che contraggono l'infezione post parto e sviluppano le sequele dopo il secondo anno di vita.

Tutti questi bambini dovrebbero essere sottoposti ai test di laboratorio, clinici e radiografici che implicano un sospetto di cCMV. Questo può comportare costi inutili nel caso l'esito negativo delle prove audiometriche non sia correlato a cCMV.

2) Screening universale: vengono testati tutti i neonati (entro il 21 giorno dalla nascita).

Vengono identificati tutti i bambini con cCMV, sintomatici o asintomatici.

I veri positivi possono essere seguiti nel tempo con prove audiometriche, per valutare un recupero spontaneo, limitando così l'indagine radiologica e l'esposizione ad antivirali, ed eventualmente essere sottoposti tempestivamente a terapia antivirale qualora non vi sia recupero.

E' stato dimostrato che entrambe gli approcci sono Cost effective, ma lo screening universale permette un maggiore risparmio nella gestione complessiva del paziente e nello stesso tempo offre la massima opportunità di orientare la decisione clinica

Economic cost of congenital CMV in the UK

Jenny Retzler,^{1,2} Nick Hex,¹ Chris Bartlett,¹ Anne Webb,¹ Sharon Wood,³ Caroline Star,³ Paul Griffiths,⁴ Christine E Jones⁵



Arch Dis Child 2018

Lo studio valuta quali sono i costi oggi del cCMV congenito, per fornire informazioni di input per valutare l'opportunità di implementare lo screening del neonato a livello nazionale.

I costi vengono divisi ed analizzati come **diretti**, costi clinici(diagnosi terapia antivirale)- sostenuti dall'ospedale e dal servizio sanitario nazionale –**indiretti**, costi sociali (terapie, aiuto specialistico per i casi di autismo e disturbi comportamentali, servizio sociale di supporto, mancata produttività dell'adulto a seguito dei danni permanenti causati dal cCMV)- che sono spesso sostenuti solo dalle famiglie e dagli individui affetti adulti.

Diversi gradi di severità delle sequele pesati in modo differente x costo sociale

Lo studio stima due tipi di costi

- **costo nel breve termine** fino a 5 anni di vita del bambino. Questo costo è di circa 6000£ per i primi due anni per paziente per la diagnosi ed il trattamento terapeutico (che rappresenta la parte maggiore della spesa) ed un costo medio di circa 660£/paziente/anno fino a 5 anni di età.

- **Costo nel lungo termine**, per la gestione della disabilità uditiva, cognitiva e motoria permanente **non sono produttivi socialmente**

Il costi totali stimati dallo studio per il 2016 sono stati di 732.000.000 £, di cui **40% è costituito da costi diretti, il 60% da costi indiretti a lungo termine.**

Lo studio auspica l'implementazione di uno screening universale, o in alternativa di uno screening mirato su tutti i bambini ce falliscono il test audiometrico.

Punto di forza: evidenzia l'importanza di considerare i benefici a lungo termine nella scelta dell'approccio di screening

Punto debole: non si comprende bene quale sia l'incidenza del cCMV «In UK il bambini diagnosticati positivi sono tra i 46 e 630/anno». Il bias viene però mitigato attraverso la stima di minima e di massima dei costi. **In termini sociali lo screening universale è più promettente di quello mirato**

Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection

2016



Soren Gantt, MD, PhD, MPH; Francois Dionne, PhD; Fred K. Kozak, MD; Oran Goshen, MD; David M. Goldfarb, MD; Albert H. Park, MD; Suresh B. Boppana, MD; Karen Fowler, DrPH

Attraverso un modello previsionale sono stimati e confrontati i costi dello screening universale e dello screening mirato

Conclusioni: Lo screening di qualunque tipo è fortemente consigliato negli USA.

La scelta dell’approccio va valuta considerando i costi sia nel breve che nel lungo termine.

Nella sola analisi dei costi diagnostici, lo screening mirato risulta di circa 3 volte inferiore allo screening universale. Nella tabella sono considerati due prezzi diversi per la PCR (10\$ e 50\$)

Cost	Screening Strategy, \$ ^a			
	Universal		Targeted	
	10/Test	50/Test	10/Test	50/Test
Cost to identify 1 cCMV infection	2000	10 000	566	2832
Cost to identify 1 cCMV-related hearing loss	27 460	90 038	975	3916
Cost to prevent 1 cochlear implant ^b	4 064 157	12 620 277	39 401	271 947

Lo screening universale nel lungo termine (considerando l’intera vita e l’impatto sulle capacità funzionali della una persona affetta da sordità profonda) permetterebbe una riduzione dei costi sociali maggiore di 1.5 volte rispetto allo screening mirato.

Outcome	Screening Strategy ^b			
	Universal			Targeted
	Treat cCMV-Infected Symptomatic Newborns Only	Treat cCMV-Infected Symptomatic Plus Asymptomatic Newborns With Hearing Loss at Birth	No Treatment	Treat cCMV-Infected Symptomatic Newborns Only
Reduction in severe to profound cases enabled by screening, %	7.5 (2.5 to 12.6)	13 (5.3 to 21)	NA	4.2 (1.4 to 7)
Costs/savings per newborn excluding loss-of-productivity costs, \$	-10.86 (-14.73 to -6.97)	-6.83 (-12.98 to -0.68)	-14.16	0.90 (-0.82 to 3.51)
Net costs/savings per newborn including loss-of-productivity costs, \$	21.34 (6.54 to 36.17)	37.97 (14.60 to 61.34)	1.67	27.31 (10.21 to 43.59)



ORIGINAL ARTICLE

Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme

Rachael Beswick,¹ Michael David,² Hideki Higashi,³ Delene Thomas,¹ Clare Nourse,^{4,5} Guan Koh,⁶ Pieter Koorts,⁷ Luke A Jardine^{8,5,9} and Julia E Clark^{4,5}

Journal of clinical Paediatrics and Child Health Feb. 2019

Studio per Screening mirato

I bambini sono stati sottoposti prima a due test audiometrici. In caso di fallimento di uno di entrambe i test sono stati sottoposti a PCR

Scopo: investigare la fattibilità e il costo beneficio del test salivare per il cCMV nel neonato in un programma di screening audiologico

I positivi nel gruppo non sottoposto a test di PCR sono risultati tra 1 e 2.3 % in meno.
Lo screening non permette di identificare gli asintomatici
Costo si abbatta nel corso del tempo ammortizzato

Costo PCR CMV 46.44 \$

Costo screening audiologico Inclusa PCR = 398 \$

Costo di una diagnosi negativa = 398\$

Costo di una diagnosi falsa positiva = 436\$

Costo di conferma della diagnosi di un vero positivo = 514\$ + 2700\$ terapia

Costi per un bambino affetto da sordità cCMV fino ai 18 anni = 3314\$/anno

Adulto disabile improduttivo

Table 1 Cost data inputs

Cost variable	Unit cost, AUD
Costs of screening one newborn	
Flocked swab	1.00
cCMV PCR	46.44
Co-ordinator (0.75FTE at \$104 522 p.a. for 234 screenings)	335.01
HHP nurse screeners (0.25 h at \$43.54/h)	13.47
HHP nurse screening GCP (4 h at \$174.16/h)	2.98
Sub-total per newborn	398.90
Costs of confirming a true positive cCMV result	
Repeat cCMV PCR (saliva)	46.44
Blood CMV PCR	46.44
Urine CMV PCR	46.44
Phlebotomy	13.50
Cranial ultrasound	103.65
Ophthalmology clinic	129.00
Infectious diseases apt (Medicare billing 110)	129.00
Valganciclovir (6 months at \$450/month)	2700.00
Sub-total costs per newborn	3214.47
Costs of confirming a false positive cCMV result	
Repeat cCMV PCR (saliva)	46.44
Blood CMV PCR	46.44
Urine CMV PCR	46.44
Phlebotomy	13.50
Registrar (2 h at \$142/h)	284.00
Sub-total costs per newborn	436.82
Costs associated with a negative cCMV result	
CMV letter by research assistant (0.25 h at \$38.84/h)	9.71
Postage per letter	1.00
Sub-total costs per newborn	10.71
Costs for caring for child with HL over 18 years	
18 years at \$3314/year (30% inflation)	77 547.60

cCMV, congenital cytomegalovirus; GCP, Good Clinical Practice; HHP, Healthy Hearing Program; HL, hearing loss; PCR, polymerase-chain

2016

Prevenzione

Citomegalovirus, gli esperti: "Serve un piano per prevenire 5000 infezioni neonatali"

La repubblica

In Italia si contano 13 mila infezioni primarie ogni anno nelle donne incinte e 800 casi di effetti gravi nei neonati. L'appello dalla Società europea Ecci: "Servono programmi di screening sia prima della gravidanza che dopo"

25 aprile 2016

SI TRASMETTE SOLO DA UOMO A UOMO

Citomegalovirus, ogni anno infetta 5mila bambini (con rischi altissimi)

La proposta: prevedere screening prima e durante la gravidanza. L'infezione è asintomatica, ma se trasmessa al feto può causare sordità e ritardo psicomotorio

Laura Cuppini

Il corriere

Citomegalovirus, quel pericolo spesso sottovalutato in gravidanza

L'infezione, se passata dalla madre al feto, può avere effetti negativi a livello neurologico. La sordità congenita è il danno più diffuso

La stampa

in Italia

13.000 infezioni primarie da Citomegalovirus nelle donne in gravidanza;

5.000 bambini nascono con un'infezione congenita;

800 circa di questi soffrono di severe disabilità;

circa il 5-15% dei neonati infetti è asintomatico alla nascita svilupperà comunque complicazioni tardive

(intervistati
M.P. Landini, P. Clerici, T. Lazzarotto)

2017

quotidianos**anità**.it

Giovedì 09 FEBBRAIO 2017

Camera. Approvate 9 mozioni bipartisan contro il citomegalovirus

Nei testi delle mozioni presentate da quasi tutti i gruppi parlamentari, e approvate nel pomeriggio di oggi dall'Assemblea, si chiede al Governo un impegno su diversi fronti: dall'avvio di campagne informative, alla possibilità di predisporre un censimento nazionale dei casi, fino alla ricerca ed alla prevenzione. [I TESTI](#).

Le mozioni propongono di

- Far conoscere la malattia
- Rendere obbligatorio e gratuito lo **screening sulle donne** pre durante e post gravidanza
- Supportare la ricerca di farmaci o vaccini da utilizzare
- Predisporre un censimento dei casi positivi (sintomatici ?)
- Emanare linee guida nazionali sullo screening delle donne

LE MOZIONI NON PRENDONO IN ESAME LO SCREENING SUI NEONATI....

2018

Il corriere

COME IN SVIZZERA E GERMANIA

Lo screening del Citomegalovirus può prevenire 5mila infezioni neonatali

La proposta per arginare un germe che provoca ogni anno tredicimila infezioni in gravidanza, 5mila infezioni congenite, 800 casi di disabilità permanente nei bambini

Elena Meli

«**Riconoscere quanto prima i casi di infezione congenita** è essenziale per trattare i neonati con valganciclovir, un antivirale utile per il controllo del Citomegalovirus: una **terapia iniziata entro il primo mese di vita migliora la funzione uditiva e lo sviluppo neurale**, come mostrano i risultati di uno studio apparso pochi mesi fa sul New England Journal of Medicine»

T. Lazzarotto

