



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 71
Φεβρουάριος 2025

Σε αντικατάσταση της Οδηγίας 29/2020

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποια είναι σημασία της πρωτογενούς πρόληψης;
- Πότε πρέπει να γίνεται screening των εγκύων για CMV;
- Ποιος είναι ο αλγόριθμος διαχείρισης ανάλογα με το αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου;
- Ποια είναι τα μέτρα της δευτερογενούς πρόληψης;
- Ποια πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή.....	2
2. Πρωτογενής πρόληψη.....	2
3. Διάγνωση πρωτογενούς λοίμωξης.....	2
4. Δευτερογενής πρόληψη	4
Α. Πρόληψη της κάθετης μετάδοσης με τη χρήση βαλακυκλοβίρης	4
Β. Πρόληψη της κάθετης μετάδοσης με υπεράνοση σφαιρίνη	5
5. Διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης	5
6. Παρακολούθηση της κύησης μετά από διάγνωση εμβρυϊκής λοίμωξης	6
7. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ (No29/2020) ..	6
8. Βιβλιογραφία.....	7

1. Εισαγωγή

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι η συχνότερη συγγενής λοίμωξη, με επιπολασμό 0.64% διεθνώς και είναι η συχνότερη μη γενετική αιτία συγγενούς βαρηκοΐας.^{1,2} Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι ο κίνδυνος για σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές αφορά μόνο τη λοίμωξη που συμβαίνει στην περίοδο περί της σύλληψης και στο πρώτο τρίμηνο.³ Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΜΓΕ σχετικά με τη διάγνωση και τη διαχείριση της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό δημοσιεύτηκαν το 2020. Ωστόσο, από τότε έχει γίνει σημαντική πρόοδος σχετικά με την δευτερογενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η χρήση αντιικών φαρμάκων σε γυναίκες με πρωτογενή λοίμωξη προλαμβάνει σημαντικά την κάθετη μετάδοση.^{4,5}

2. Πρωτογενής πρόληψη

Στην Ευρώπη, όπου ο οροεπιπολασμός είναι 50-85%, περίπου οι μισές περιπτώσεις συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό συμβαίνουν μετά από μητρική πρωτολοίμωξη.⁶ Η έκθεση σε μικρά παιδιά με λοίμωξη είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για μητρική πρωτολοίμωξη, καθώς τα μολυσμένα παιδιά εκκρίνουν τον ιό στα ούρα τους και το σάλιο για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια, η υιοθέτηση μέτρων υγιεινής συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη της μητρικής λοίμωξης.⁷⁻⁹ Πιο συγκεκριμένα, όλες οι έγκυοι θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία αποφυγής έκθεσης στο σάλιο και τα ούρα βρεφών και νηπίων με την αποφυγή κοινής χρήσης ποτηριών, κουταλιών κλπ και τη χρήση υγιεινής των χεριών μετά από κάθε αλλαγή πάνας.

Ταυτόχρονα, παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί ότι η τήρηση μέτρων υγιεινής είναι αποτελεσματική στη πρόληψη επαναλοίμωξης της μητέρας με προηγούμενη ανοσία έναντι CMV, αλλά λαμβάνοντας υπόψη ότι: i) το 50% των παιδιών με συγγενή λοίμωξη από CMV γεννιούνται από μητέρες με προηγηθείσα ανοσία και ii) η τήρηση υγιεινής χεριών προλαμβάνει κι άλλες λοιμώξεις όπως είναι η γρίπη και ο παρβοϊός, είναι σημαντικό η συμβουλευτική να περιλαμβάνει όλες τις εγκύους ανεξάρτητα αποτελεσμάτων ορολογικού ελέγχου.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Συστήνεται συμβουλευτική των γυναικών για τα μέτρα υγιεινής πριν από την κύηση (ή όσο το δυνατόν νωρίτερα στην κύηση), αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής, ειδικά εκείνες που είναι γνωστές οροαρνητικές για τον CMV.

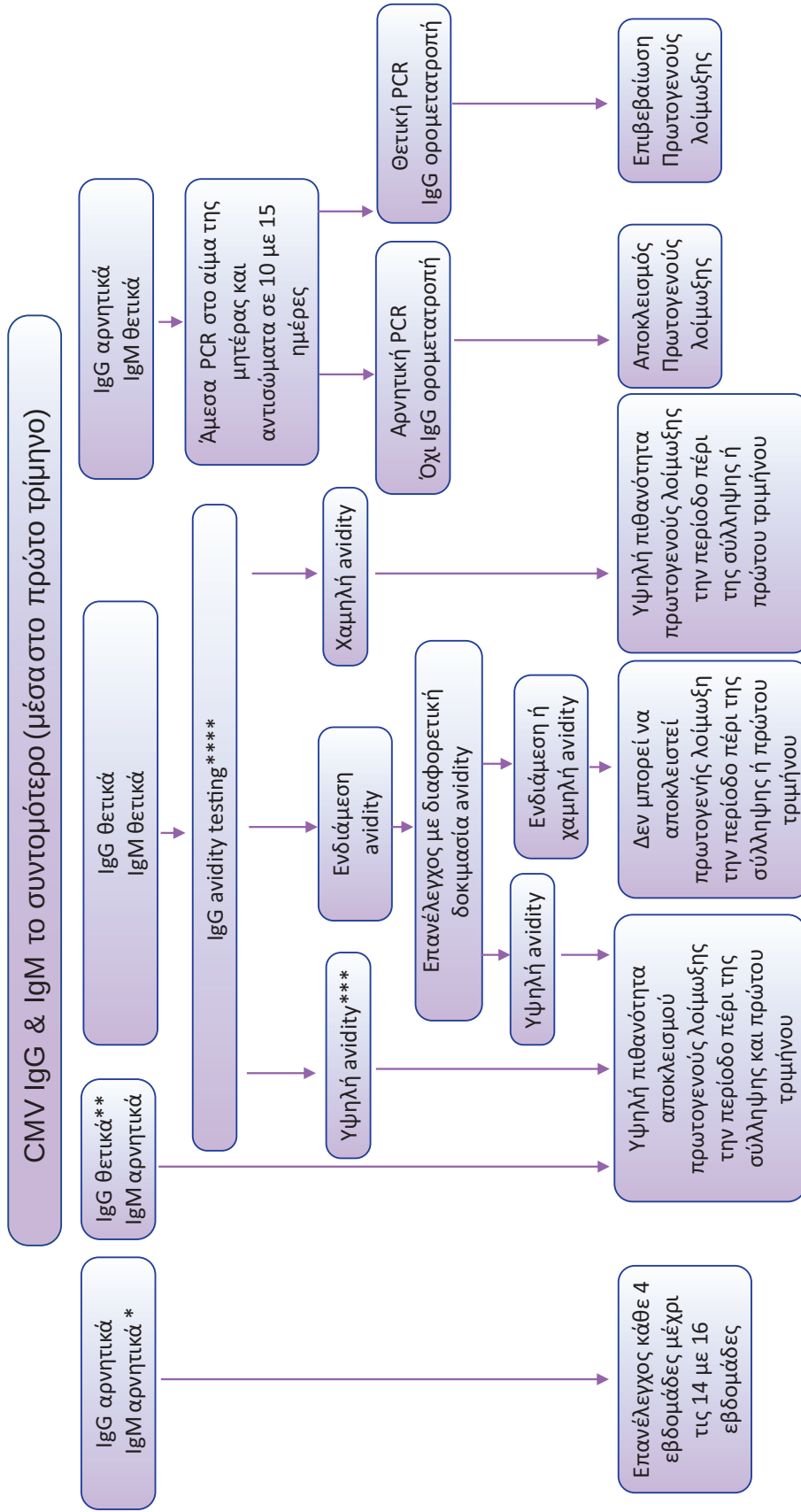
3. Διάγνωση πρωτογενούς λοίμωξης

Ο έλεγχος αντισωμάτων έναντι του CMV είναι απαραίτητος για τον εντοπισμό των γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο πρωτογενούς λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι δοκιμασίες CMV IgG τελευταίας γενιάς έχουν υψηλή ευαισθησία (97-100%) και ειδικότητα (96-100%)¹⁰. Σε περίπτωση αμφίβολων αποτελεσμάτων απαιτείται επανέλεγχος ή παραπομπή του δείγματος σε εργαστήριο αναφοράς.

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, ο κίνδυνος μακροχρόνιων συνεπειών σε έμβρυο με πρωτογενή συγγενή λοίμωξη στο πρώτο τρίμηνο είναι 23% (95%CI: 15.4-30.2), σε σύγκριση με 0,1% (95% CI: 0.0-0.8) και 0% (95%CI: 0.0-2.1) στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο, αντίστοιχα.³ Επιπλέον, υπό το φως των πρόσφατων εξελίξεων σχετικά με την επίδραση της βαλακυκλοβίρης στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης, συστήνεται αρχικός έλεγχος αντισωμάτων το συντομότερο δυνατό, ακολουθούμενη σε οροαρνητικές γυναίκες από επανέλεγχο κάθε 4 εβδομάδες έως τις 14 - 16 εβδομάδες κύησης.

Η διάγνωση της πρωτογενούς λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση των CMV IgM. Οι δοκιμασίες CMV IgM τελευταίας γενιάς έχουν υψηλή ευαισθησία (>98%), αλλά χαμηλή ειδικότητα για τη διάγνωση μιας πρόσφατης πρωτογενούς λοίμωξης.^{11,12} Θετικά CMV IgM εμφανίζονται στο 50-80% των ορών μέχρι και 6 μήνες μετά την πρωτογενή λοίμωξη.^{11,12} Επιπρόσθετα μπορεί να θετικοποιηθούν λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης καθώς και μη ειδικής αντίδρασης. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί δοκιμασία IgG avidity στις γυναίκες με θετικά IgM, για να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί μια πρόσφατη πρωτογενής λοίμωξη (Εικόνα 1).

ΕΙΚΟΝΑ 1: Αλγόριθμος διαχείρισης των αποτελεσμάτων ελέγχου για CMV λοίμωξη στο πρώτο τρίμηνο της κύησης



* Χρήση ευαίσθητης δοκιμασίας IgM

** Οροί με ασθενώς θετικά αποτελέσματα IgG (< διπλάσια από την τιμή-όριο) θα πρέπει να επανεξεταστούν με μια δεύτερη δοκιμασία ή να αποσταλούν σε εργαστήριο αναφοράς. Οι οροί που είναι θετικοί και με τις δύο δοκιμασίες μπορούν να δηλωθούν θετικοί. Αυτοί με αντικρουόμενα αποτελέσματα θα πρέπει να θεωρούνται αμφίβολοι και να χαρακτηρίζονται αρνητικοί.

*** Προσοχή: σε οξεία λοίμωξη με χαμηλά επίπεδα IgG και θετικά IgM: η avidity μπορεί να είναι ψευδώς υψηλή (περιγράφεται με ορισμένες δοκιμασίες). Υποψία τέτοιων περιπτώσεων εγείρεται όταν χαμηλά επίπεδα IgG σχετίζονται με υψηλά επίπεδα IgM, που υποδηλώνουν πρόσφατη πρωτογενή λοίμωξη, αλλά έρχονται σε αντίθεση με την υψηλή avidity. Η εξέταση ενός επόμενου ορού δείχνει αύξηση της IgG, μείωση της IgM και η CMV PCR στο αίμα της μητέρας είναι θετική.

**** Προσοχή: σε ορούς με χαμηλά επίπεδα IgG (< διπλάσια από την τιμή-όριο), η avidity μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλή ή ενδιάμεση. Υποψία τέτοιων περιπτώσεων εγείρεται όταν χαμηλά IgG σχετίζονται με χαμηλά IgM και χαμηλή avidity. Η εξέταση ενός επόμενου ορού δεν δείχνει καμία αλλαγή στην κινητική IgG και η CMV PCR είναι αρνητική στο αίμα της μητέρας.

Οι τελευταίας γενιάς δοκιμασίες IgGavidity επιτρέπουν τον αποκλεισμό μιας πρόσφατης πρωτογενούς λοίμωξης (<3 μήνες) με υψηλή ευαισθησία (94-100%).^{13,14} Επομένως, η υψηλή IgGavidity στο πρώτο τρίμηνο επιτρέπει με μεγάλη αξιοπιστία να αποκλειστεί μία πρωτογενής λοίμωξης στο πρώτο τρίμηνο, στην περισυλληπτική (± 2 εβδομάδες από τη σύλληψη) και στην προ-συλληπτική (2 έως 8 εβδομάδες πριν τη σύλληψη) περίοδο, ανάλογα με το πόσο νωρίς στο πρώτο τρίμηνο έχει πραγματοποιηθεί η δοκιμασία της IgGavidity (Εικόνα 1).

Η ευαισθησία της CMV PCR στο ολικό αίμα για τη διάγνωση της μητρικής πρωτογενούς λοίμωξης είναι 100% και 88-97% στις πρώτα 2 και 4 εβδομάδες αντίστοιχα, ενώ η ειδικότητα μιας θετικής PCR αίματος για τη διάγνωση της πρόσφατης μητρικής πρωτογενούς λοίμωξης είναι χαμηλή, αφού η παρουσία DNA του ιού στο αίμα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου για να φτάσει στην αρνητικότητα μετά από ένα χρόνο, αλλά με μεγάλες ατομικές διαφορές.¹⁵

Σχετικά με τη διάγνωση δευτερογενούς συγγενούς λοίμωξης σε εγκύους με προϋπάρχουσα ανοσία, **δεν** υπάρχει έγκυρη εργαστηριακή εξέταση για τον εντοπισμό γυναικών με προϋπάρχουσα ανοσία που κινδυνεύουν να γεννήσουν νεογνό με λοίμωξη. Η δευτερογενής λοίμωξη, η οποία στη χώρα μας αποτελεί μεγάλο ποσοστό των περιστατικών λόγω της υψηλής οροθετικότητας, σε περίπτωση κάθετης μετάδοσης την περίοδο πέρι της σύλληψης ή στο πρώτο τρίμηνο έχει ίδια αποτελέσματα στο έμβρυο με την πρωτογενή. Ωστόσο το ποσοστό κάθετης μετάδοσης είναι 0.5% και δεν υπάρχει αξιόπιστη εξέταση για να την διαγνώσουμε. Τα IgM και IgG αντισώματα και η PCR δεν βοηθούν καθώς παρουσιάζουν ποσοστό ανίχνευσης 0-25% για τα IgM, 0-22% για την αύξηση των τίτλων των IgG και 24-66% για παρουσία του DNA του CMV στο αίμα αυτών των γυναικών.¹⁶⁻¹⁸ Επομένως, σε περίπτωση εμφάνισης υπερηχογραφικών ευρημάτων συμβατών με CMV λοίμωξη, συνιστάται να διενεργείται αμνιοπαρακέντηση και περαιτέρω αντιμετώπιση του περιστατικού όπως στην πρωτογενή λοίμωξη.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Συστήνεται οι γυναίκες με αμφίβολα αποτελέσματα CMV IgG να θεωρούνται ως οροαρνητικές.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Συστήνεται η διενέργεια ελέγχου αντισωμάτων έναντι του CMV όσο το δυνατόν νωρίτερα στο πρώτο τρίμηνο, με επανάληψη κάθε 4 εβδομάδες μέχρι τις 14-16 εβδομάδες κύησης. Ο έλεγχος CMV αντισωμάτων δεν προτείνεται μετά τις 16 εβδομάδες της κύησης, παρά μόνο σε περιπτώσεις που η υπερηχογραφική εικόνα θέτει την υποψία για συγγενή CMV λοίμωξη.

Συστήνεται η διερεύνηση των IgG και IgM αντισωμάτων για τη διάγνωση πρωτογενούς λοίμωξης.

Συστήνεται ο προσδιορισμός IgG avidity για τον αποκλεισμό πρόσφατης (λιγότερες από 90 ημέρες) πρωτογενούς λοίμωξης σε περιπτώσεις θετικών IgM and IgG αντισωμάτων.

Συστήνεται ο επαναληπτικός προσδιορισμός IgG avidity σε περιπτώσεις θετικών IgM and IgG αντισωμάτων και ενδιάμεσης τιμή IgG avidity.

Δεν συστήνεται ο προσδιορισμός CMV PCR σε δείγμα ολικού αίματος ή ούρων, διότι δεν συνεισφέρει στη χρονολόγηση της πρωτογενούς λοίμωξης σε γυναίκες με θετικά IgM and IgG αντισώματα.

Σε περιπτώσεις μεμονωμένα θετικού IgM αντισώματος, ο προσδιορισμός CMV PCR ολικού αίματος μπορεί να αποκλείσει (εάν είναι αρνητική) ή να επιβεβαιώσει (εάν είναι θετική) πρωτοπαθή λοίμωξη σε εξέλιξη.

Δεν συστήνεται η διενέργεια ελέγχου αντισωμάτων έναντι του CMV ή ο προσδιορισμός CMV PCR σε δείγμα αίματος ή ούρων σε γυναίκες με γνωστή οροθετικότητα πριν την κύηση.

4. Δευτερογενής πρόληψη

A. Πρόληψη της κάθετης μετάδοσης με τη χρήση βαλακυκλοβίρης

Το 2020 μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε δόση 8γρ/ ημέρα μπορεί να μειώσει την κάθετη μετάδοση σε ποσοστό 71% σε γυναίκες με πρωτογενή λοίμωξη πρώτου τριμήνου ή κατά την περίοδο γύρω από τη σύλληψη.⁴ Στη συνέχεια, ακολούθησαν 2 προοπτικές μελέτες που έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα.^{19,20} Πρόσφατα, μία μετα-ανάλυση

που συμπεριέλαβε τις παραπάνω μελέτες, ανέδειξε μείωση της κάθετης μετάδοσης κατά 70% σε γυναίκες με πρωτογενή λοίμωξη πρώτου τριμήνου ή κατά την περίοδο γύρω από τη σύλληψη που έλαβαν βαλακυκλοβίρη σε δόση 8γρ/ ημέρα.⁵ Επιπλέον, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης αυξάνεται με την ηλικία κύησης κατά την έναρξη της θεραπείας. Από αυτό το εύρημα γίνεται εμφανές ότι όσο νωρίτερα ξεκινήσει η θεραπεία, τόσο πιο αποτελεσματική είναι. Ως εκ τούτου, συνιστούμε τη χορήγηση από του στόματος βαλακυκλοβίρης σε δόση 8 g/ημέρα σε περιπτώσεις πρωτογενούς λοίμωξης στην περίοδο περί της σύλληψης και το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ξεκινώντας το συντομότερο δυνατό μετά τη λοίμωξη και μέχρι την αμνιοπαρακέντηση. Στη μετα-ανάλυση, ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία ή πονοκέφαλος) αναφέρθηκαν από το 21% των γυναικών και ήπια έως μέτρια οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία υποχώρησε μετά τη διακοπή της θεραπείας, αναφέρθηκε σε 3 περιπτώσεις (2%): μία μετά από θεραπευτικό σχήμα 2g \times 4/ημέρα και δύο μετά από σχήμα 4g \times 2/ημέρα. Μια μελέτη ανέφερε οξεία νεφρική ανεπάρκεια στο 4% (2/50) των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με 4g \times 2/ημέρα σε σύγκριση με 0 (0/173) γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με 2g \times 4/ημέρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα πρέπει κατά προτίμηση να συνιστάται ένα σχήμα 2g \times 4/ημέρα.²¹

Β. Πρόληψη της κάθετης μετάδοσης με υπεράνοση σφαιρίνη

Από δύο τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες φάνηκε ότι η χορήγηση υπεράνοσης σφαιρίνης ενδοφλεβίως, σε δόση 100 IU/kgκάθε 4 εβδομάδες, δεν μειώνει το ποσοστό κάθετης μετάδοσης σε γυναίκες με λοίμωξη πρώτου και δευτέρου τριμήνου.^{22,23} Ως εκ τούτου, το συγκεκριμένο σχήμα δεν προτείνεται.

Μία μελέτη ασθενών – μαρτύρων έδειξε ότι η χορήγηση υπεράνοσης σφαιρίνης ενδοφλεβίως το νωρίτερο δυνατόν, σε δόση 200 IU/kgκάθε 2 εβδομάδες, σε γυναίκες με πρωτογενή λοίμωξη πρώτου τριμήνου, μειώνει το ποσοστό κάθετης μετάδοσης κατά 70%.²⁴ Ως εκ τούτου, το συγκεκριμένο σχήμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Συστήνεται η από του στόματος χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε συνολική δόση 8g/ημερησίως σε περιπτώσεις πρωτογενούς λοίμωξης κατά την περίοδο περί της σύλληψης ή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση και μέχρι το αποτέλεσμα της αμνιοπαρακέντησης.

Συστήνεται η χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε δοσολογικό σχήμα 2g 4 φορές ημερησίως, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς.

Δεν συστήνεται η χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης σε δοσολογία 100IU/kg κάθε 4 εβδομάδες, σε εγκύους με πρωτογενή CMV λοίμωξη.

Υπεράνοση γ-σφαιρίνη, σε δοσολογία 200IU/kg κάθε 2 εβδομάδες, θα μπορούσε ίσως να χορηγηθεί σε γυναίκες με πολύ πρόσφατη πρωτογενή CMV λοίμωξη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

5. Διάγνωση εμβρυϊκής λοίμωξης

Η ανίχνευση του DNA του CMV στο αμνιακό υγρό με τη μέθοδο PCRαποτελείμέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης. Βάσει των αρχικών μελετών, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την πραγματοποίηση αμνιοπαρακέντησης για λήψη αμνιακού υγρού και έλεγχο αυτού με PCR για την ανίχνευση του CMV DNA, μετά την 21^η εβδομάδα της κύησης και τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την πρωτογενή λοίμωξη για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη ευαισθησία της εξέτασης.²⁵⁻²⁷ Ωστόσο, μία πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε την αξιοπιστία της CMV PCR στο αμνιακό υγρό, έδειξε ότι πραγματοποίηση της μετά την 17^η εβδομάδα της κύησης και 8 εβδομάδες μετά την πρωτογενή λοίμωξη αποτελεί αξιόπιστη επιλογή.²⁸ Σε αυτές τις τελευταίες συνθήκες, η ειδικότητα της CMV PCR στο αμνιακό υγρό είναι κοντά στο 100% και η ευαισθησία είναι περίπου 87-95%. Σε μια μετα-ανάλυση, το 8% των νεογνών που διαπιστώθηκε ότι είχαν λοίμωξη μετά από αρνητική αμνιοπαρακέντηση δεν εμφάνισαν βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες επιπλοκές.²⁹

Μια πιθανή εξήγηση για αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί η καθυστερημένη κάθετη μετάδοση που ακολουθείται από όψιμη εμβρυϊκή λοίμωξη (μετά το πρώτο τρίμηνο) χωρίς επομένως κλινικές συνέπειες.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Συστήνεται η διενέργεια CMVPCR στο αμνιακό υγρό από τις 17⁺⁰ εβδομάδες της κύησης και τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη της μητέρας.

6. Παρακολούθηση της κύησης μετά από διάγνωση εμβρυϊκής λοίμωξης

Οι γυναίκες με αρνητική αμνιοπαρακέντηση θα πρέπει να συνεχίζουν τη συνήθη προγεννητική τους φροντίδα και η προληπτική θεραπεία να διακόπτεται.²⁹ Οι γυναίκες με επιβεβαιωμένη εμβρυϊκή λοίμωξη θα πρέπει να υποβληθούν σεεστιάσμένη σειριακή εμβρυϊκή υπερηχογραφική εκτίμηση και μαγνητική τομογραφία (MRI) στο τρίτο τρίμηνο (όταν υπάρχει η δυνατότητα), καθώς παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικές με την πρόγνωση.³⁰ Τα ευρήματα της νευροαπεικόνισης ταξινομούνται σε ήπια και σοβαρά, ενώ μπορούν επίσης να παρατηρηθούν ευρήματα εκτός του εγκεφάλου.³¹ Η αρνητική προγνωστική αξία του φυσιολογικού υπερήχου και της μαγνητικής τομογραφίας για μέτριες έως σοβαρές συνέπειες είναι κοντά στο 100%, με 17% υπολειπόμενο κίνδυνο μονόπλευρης νευροαισθητηρίας απώλειας ακοής (SNHL).^{30,31} Η παρουσία σοβαρών εγκεφαλικών ανωμαλιών συνδέεται με κακή πρόγνωση. Μεμονωμένα ευρήματα εκτός εγκεφάλου ενέχουν κίνδυνο 30% για κλινικές συνέπειες. Σε γυναίκες που αρνούνται την διενέργεια αμνιοπαρακέντησης, συνιστούμε διακοπή της προληπτικής θεραπείας με βαλακυκλοβίρη μεταξύ 17 και 18 εβδομάδων κύησης και παρακολούθηση με σειριακά υπερηχογραφήματα του εμβρύου. Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων έδειξε όφελος από τη θεραπεία με βαλακυκλοβίρη 2gx4/ημέρα από την αμνιοπαρακέντηση μέχρι τη γέννηση, με μειωμένο ποσοστό συμπτωματικών νεογνών από 66% χωρίς θεραπεία σε 18% με θεραπεία και χωρίς εμφανείς παρενέργειες στη μητέρα ή στο έμβryo.³²

Συστάσεις καλής πρακτικής

Συστήνεται σειριακός υπερηχογραφικός έλεγχος ή MRI εμβρύου σε επιβεβαιωμένη εμβρυϊκή λοίμωξη, καθώς μπορεί να παρέχει δεδομένα για την πρόγνωση του εμβρύου.

Σε περιπτώσεις με επιβεβαιωμένη εμβρυϊκή λοίμωξη, η από του στόματος χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε συνολική δόση 8g/ημερησίως θα μπορούσε να αποτελέσει επιλογή, μετά από συζήτηση με διεπιστημονική ομάδα.

Συστήνεται ο καθισχυασμός των γυναικών με αρνητική CMVPCR στο αμνιακό υγρό, καθώς ακόμη και σε περίπτωση όψιμης εμβρυϊκής λοίμωξης (μετά την αμνιοπαρακέντηση) δεν συσχετίζεται με βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

7. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ (No29/2020)

Επικαιροποιήθηκαν οι οδηγίες για:

- τη πρωτογενή πρόληψη μέσω ενημέρωσης εγκύων
- τη δοκιμασία ανίχνευσης του CMV στην κύηση
- τη δευτερογενή πρόληψη της λοίμωξης από CMV
- τη διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης.

Ομάδα σύνταξης παρούσας οδηγίας

Χρήστος Χατζάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ιωάννης Τσακιρίδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Όλγα Τσιάτσιου

Παιδίατρος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Μαμόπουλος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Γεώργιος Μακρυδήμας

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Ιωάννινα

Αλέξανδρος Σωτηριάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Γεώργιος Δασκαλάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Δήμητρα Καββαθά

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αθήνα

Βάνα Παπαευαγγέλου

Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Αθήνα

Ομάδα συντονισμού**Απόστολος Αθανασιάδης**

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Βασίλης Περγαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

8. Βιβλιογραφία

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17: 253–76.
2. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17: 355–63.
3. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavalanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J ObstetGynecol* 2020; 223: 870-883.e11.
4. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valacyclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020; 396: 779–85.
5. Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, et al. The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J ObstetGynecol* 2023; published online July. DOI:10.1016/j.ajog.2023.07.022.
6. Leruez-Ville M, Magny J-F, Couderc S, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65:398–404.
7. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr*. 2004;145:485–491.
8. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *eBioMedicine*. 2015;2:1205–1210.
9. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G, et al. Does hygienecounseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? *J Clin Virol*. 2009;46:S49–S53.
10. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J ObstetGynecol* 2020; 223: 330–49.
11. Revello MG, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, et al. Clinical evaluation of new automated cytomegalovirus IgM and IgG assays for the Elecsys® analyser platform. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2012; 31: 3331–9.
12. Sarasini A, Arossa A, Zavattoni M, et al. Pitfalls in the Serological Diagnosis of Primary Human Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Due to Different Kinetics of IgM Clearance and IgG Avidity Index Maturation. *Diagnostics* 2021; 11: 396.
13. Vauloup-Fellous C, Lazzarotto T, Revello MG, Grangeot-Keros L. Clinical evaluation of the Roche Elecsys® CMV IgG Avidity assay. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2014; 33: 1365–9.
14. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua J-M, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS® cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: Determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *Journal of Clinical Virology* 2013; 56: 118–23.
15. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024;40:100892.
16. Hadar E, Dorfman E, Bardin R, Gabbay-Benziv R, Amir J, Pardo J. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 5 janv 2017;17(1):31.
17. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussi eres L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study

- Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2017;65(3):398-404.
18. Lilleri D, Tassis B, Pugni L, Ronchi A, Pietrasanta C, Spinillo A, et al. Prevalence, Outcome, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection in Neonates Born to Women With Preconception Immunity (CHILd Study). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 8 févr 2023;76(3):513-20.
 19. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021; 58: 576-81.
 20. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, et al. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2023; 61: 59-66.
 21. Ville Y, Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021; 58: 637-8.
 22. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 1316-26.
 23. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *New England Journal of Medicine* 2021; 385: 436-44.
 24. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmune-globulin administration. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2019; 53: 383-9.
 25. Revello MG, Baldanti F, Furione M, Sarasini A, Percivalle E, Zavattoni M, et al. Polymerase chain reaction for prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *J Med Virol.* déc 1995;47(4):462-6.
 26. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* juin 2000;95(6 Pt 1):881-8.
 27. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *PrenatDiagn.* mai 2001;21(5):362-77.
 28. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *PrenatDiagn* 2017; 37: 940-2.
 29. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2023; 61: 158-67.
 30. Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, et al. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021; 57: 551-9.
 31. Faure-Bardon V, Millischer A, Deloison B, et al. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG* 2020; 127: 355-62.
 32. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussiès L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J ObstetGynecol* 2016; 215: 462.e1-462.e10.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.