

ΟΜΟΦΩΝΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΟ ΚΑΙ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ

Οι παρούσες ομοφωνίες είναι αποτέλεσμα της ημερίδας που διενεργήθηκε τη Παρασκευή 15 Μαρτίου 2019 με την ευγενική υποστήριξη της MINEPBA. Για την ανάπτυξη τους συνεργάστηκαν εκπρόσωποι των κάτωθι επιστημονικών εταιρειών:

Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία

Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής

Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία

Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων

Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας

Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων

Ομάδα Εργασίας Νεογνολογίας (ΚΕΣΥ)

Σύλλογος Μαιών – Μαιευτών

	ΚΕΦΑΛΑΙΟ	ΣΕΛΙΔΑ
1.	Γενικές αρχές πρόληψης λοιμώξεων στην έγκυο και εμβολιασμός εγκύου	2
2.	Πρόληψη και αντιμετώπιση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)	30
3.	Πρόληψη και αντιμετώπιση λοίμωξης από τοξόπλασμα	43
4.	Αντιμετώπιση εγκύου φορέα στρεπτόκοκκου ομάδας B (GBS)	57
5.	Αντιμετώπιση εγκύου και νεογνού με λοίμωξη από HSV	79
6.	Αντιμετώπιση εγκύου με χρόνια λοίμωξη HIV/HBV/HCV	87
7.	Αντιμετώπιση εγκύου και νεογνού με λοίμωξη από σύφιλη και παρβοϊό	106
8.	Διάγνωση και παρακολούθηση της λοίμωξης της εγκύου και του νεογνού της από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)	121

Επιμέλεια έκδοσης

Βασιλική Παπαευαγγέλου

Δέσποινα Μπριάννα

Ομάδα Εργασίας 1: Γενικές αρχές πρόληψης λοιμώξεων στην έγκυο και εμβολιασμός εγκύου

Συντονιστές: Ε. Γαλανάκης, Γ. Δασκαλάκης, Β. Παπαευαγγέλου

Μέλη: Ε. Βεργαδή, Π. Δρακάκης, Ν. Ιακωβίδου, Χ. Τάσκου, Α. Χαρίτου

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- 1. Ενημέρωση γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για ολοκλήρωση εμβολίων προ έναρξης εγκυμοσύνης**
- 2. Ενημέρωση γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για τρόπους προφύλαξης έναντι λοιμώξεων κατά τη κύηση**
- 3. Ενημέρωση γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για εμβολιασμούς κατά τη κύηση**

Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος με πολλές προκλήσεις. Η προγεννητική φροντίδα (routine antenatal care, ANC) έχει στόχο την προάσπιση της υγείας της εγκύου αλλά και τη γέννηση ενός υγιούς νεογνού. Οι βασικοί πυλώνες φροντίδας περιλαμβάνουν την έγκαιρη αναγνώριση παραγόντων κινδύνου, την πρόληψη και αντιμετώπιση συν-νοσηρότητας και παθολογίας σχετιζόμενης με τη κύηση αλλά και την ενημέρωση και εκπαίδευση της εγκύου σε θέματα προάσπισης της υγείας. Η προάσπιση της υγείας κατά τη διάρκεια της κύησης που περιλαμβάνει οδηγίες για την διατροφή, την άσκηση και τη διακοπή καπνίσματος σπάνια περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες. Η πρόληψη λοιμώξεων στην έγκυο, το έμβρυο αλλά και το νεογνό αποτελούν σημαντικό κομμάτι της προγεννητικής φροντίδας. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν στην κύηση, 31% αφορούσε στη πρόληψη των λοιμώξεων.

Προτείνεται μάλιστα η ενημέρωση και πρόληψη λοιμώξεων να ξεκινά πριν την κύηση σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η πρώτη ομάδα εργασίας έχει σαν στόχο την πρόληψη κοινών λοιμώξεων της κοινότητας κατά τη διάρκεια της κύησης με έμφαση στις λοιμώξεις που προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό.

Ερώτημα 1ο: Ενημέρωση γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για ολοκλήρωση εμβολίων προ έναρξης εγκυμοσύνης

Εκτιμάται ότι οι περισσότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Ελλάδα επισκέπτονται το γυναικολόγο τους για εξέταση ρουτίνας τουλάχιστον μια φορά πριν την έναρξη της πρώτης κύησης. Πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι αν και το 84% των γυναικών 18-44 ετών είχαν επισκεφτεί έναν ιατρό (όχι απαραίτητα γυναικολόγο) κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους, μόλις το 20% αυτών είχαν συζητήσει για θέματα πρόληψης λοιμώξεων και ολοκλήρωσης του προγράμματος εμβολιασμών (πχ ερυθρά, ηπατίτιδα Β και ανεμευλογιά). Ο ρόλος του παιδίατρου στη συμβουλευτική της μητέρας για τη δεύτερη κύηση αναγνωρίζεται διεθνώς και παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην Ελλάδα, όπου ο ιδιώτης παιδίατρος συχνά «υποκαθιστά» τον οικογενειακό ιατρό.

Οι Μαιευτήρες-Γυναικολόγοι έχουν μοναδική ευκαιρία να μειώσουν την επίπτωση των λοιμώξεων για τις οποίες υπάρχουν εμβόλια στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς συχνά είναι οι μόνοι ιατροί που επισκέπτονται οι υγιείς νεαρές γυναίκες. Για να το πετύχουν αυτό πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με την επιθυμητή εμβολιαστική κάλυψη των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με τους εμβολιασμούς που δύνανται να γίνονται πριν την κύηση και να διερευνούν μέσα από το ιστορικό την εμβολιαστική κατάσταση κάθε γυναίκας που εξετάζουν. Είναι σημαντικό κάθε γυναίκα να γνωρίζει ότι η ολοκλήρωση της εμβολιαστικής κάλυψης πριν τη σύλληψη μπορεί να προστατέψει τόσο τον εαυτό της όσο και τα έμβρυα που θα κυοφορήσει. Η ενημέρωση των μαιευτήρων-γυναικολόγων σχετικά με την ασφάλεια αλλά και τα οφέλη των εμβολίων είναι απαραίτητη ώστε να μπορούν με άνεση να πληροφορούν και να ενθαρρύνουν τις γυναίκες να εμβολιασθούν.

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τις επιπτώσεις που έχει η εγκυμοσύνη στο ανοσοποιητικό σύστημα, γεγονός που δυνητικά μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη σοβαρότερη νοσηρότητα εάν η γυναίκα προσβληθεί κατά την κύηση. Τέλος, όσες γυναίκες δε γνωρίζουν εάν έχουν εμβολιαστεί στο παρελθόν, μπορούν να ελεγχθούν με ορολογικό έλεγχο (προσδιορισμό αντισωμάτων ορού) πριν μείνουν έγκυες.

Εμβόλια που θα πρέπει να γίνονται ΠΡΙΝ την κύηση

Σε περίπτωση γυναίκας που δεν έχει ολοκληρώσει το εμβολιαστικό πρόγραμμα πριν την κύηση προτείνεται να γίνονται τα ακόλουθα εμβόλια:

1. **Εμβόλιο ιλαράς-παρωτίτιδας-ανεμευλογιάς (MMR).** Χορηγείται μία δόση εμβολίου σε ενήλικες >18 ετών. Η χορήγηση του εμβολίου αντενδείκνυται σε άτομα με ανοσοκαταστολή και δεν μπορεί να χορηγηθεί (δεν είναι αποτελεσματικό) σε άτομα που λαμβάνουν IVIG. Δεν έχει αναφερθεί ποτέ μετάδοση ιλαράς από εμβολιασθέντα σε άτομο του οικογενειακού περιβάλλοντος και συνεπώς μπορούν να εμβολιαστούν γυναίκες με ανοσοκατεσταλμένο άτομο στο περιβάλλον. Μπορεί να χορηγηθεί κατά την περίοδο της γαλουχίας. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ιογενές εξάνθημα και πυρετό (συνήθως έως 38.5 °C). Το εξάνθημα και ο πυρετός συνήθως εμφανίζονται 7-10 μέρες μετά τον εμβολιασμό. Σε

ενήλικες γυναίκες αναφέρονται αρθραλγίες και αρθρίτιδα σε ποσοστό 12-20% και τα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν εβδομάδες ή και μήνες. Η επίπτωση και βαρύτητα των εκδηλώσεων αυξάνει με την ηλικία αλλά ακόμα και σε γυναίκες 35-45 ετών είναι ήπιες και σπάνια επηρεάζουν την καθημερινότητα.

2. **Εμβόλιο ανεμευλογιάς.** Χορηγούνται 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 4-8 εβδομάδων. Αντενδείξεις όπως παραπάνω. Έχει αναφερθεί μετάδοση του εξασθενημένου ιού που περιλαμβάνεται στο εμβόλιο σε άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος του εμβολιασθέντα, οπότε πρέπει να ερωτάται η γυναίκα αναφορικά με ανοσοκατεσταλμένα άτομα στο περιβάλλον της και να αποφεύγει στενή επαφή για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν το χαμηλό πυρετό, τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και την έκχυση φυσαλιδώδους εξανθήματος είτε τοπικά (μέσος όρος 2 φυσαλίδες) είτε γενικευμένα (μέσος όρος 5 φυσαλίδες). Το εξάνθημα και ο πυρετός συνήθως εμφανίζονται 7-10 ημέρες μετά τον εμβολιασμό.

Σημειώνεται ότι γυναίκες που εμβολιάστηκαν με εμβόλια τα οποία περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς (MMR και ανεμοβλογιάς) θα πρέπει να περιμένουν να περάσουν τουλάχιστον 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό για να μείνουν έγκυες. Παρόλα αυτά εάν μια γυναίκα εμβολιαστεί κατά λάθος ενώ είναι ήδη έγκυος, δεν υπάρχει λόγος διακοπής της κύησης, καθώς δεν έχουν αναφερθεί βλάβες στο έμβρυο. Οι έγκυες γυναίκες που δεν έχουν ανοσία θα πρέπει να εμβολιασθούν με MMR και εμβόλιο ανεμευλογιάς αμέσως μετά την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης ή τη διακοπή της κύησης και πριν την έξοδό τους από το μαιευτήριο.

3. **Εμβόλιο ηπατίτιδας Β** (μόνο σε ομάδες υψηλού κινδύνου). Οι περισσότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Ελλάδα έχουν εμβολιαστεί έναντι ηπατίτιδας Β στην παιδική ηλικία, καθώς ο μαζικός εμβολιασμός έναντι HBV ξεκίνησε το 1998. Παρά ταύτα θα πρέπει να ελέγχεται η εμβολιαστική κάλυψη. Σε περίπτωση που η γυναίκα έχει σύντροφο με χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg+) θα πρέπει να διενεργείται ορολογικός έλεγχος και επανεμβολιασμός σε περίπτωση απουσίας ανοσίας.
4. **Άλλα εμβόλια που έχουν ξεχαστεί ή πρέπει να γίνουν λόγω υποκείμενου νοσήματος ή άλλων παραγόντων κινδύνου.** Σε όλες τις νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της εμβολιαστικής κάλυψης και να συζητείται η συμπλήρωση εμβολίων που λείπουν ή ο εμβολιασμός με άλλα εμβόλια λόγω ειδικών συνθηκών. Για παράδειγμα οι ομάδες υψηλού κινδύνου για πνευμονιοκοκκική και μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη έχουν καθοριστεί και αναφέρονται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού. Στην περίπτωση που μια νεαρή γυναίκα ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εμβολιαστεί πριν την εγκυμοσύνη. Επίσης, αν λόγω εργασίας εκτίθεται σε κάποια νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό (πχ ηπατίτιδα Α, κίτρινο πυρετό ή μηνιγγιτιδοκοκκός) καλό είναι να ενημερώνεται και να ολοκληρώσει τον εμβολιασμό πριν την έναρξη της κύησης.

Ερώτημα 2ο: Ενημέρωση γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για τρόπους προφύλαξης έναντι λοιμώξεων κατά την κύηση

Η περίοδος της κύησης χαρακτηρίζεται από διαταραχές της ανοσιακής κατάστασης όπου κατά το 1ο και 3ο τρίμηνο έχουμε επικράτηση προ-φλεγμονώδους αντίδρασης ενώ στο 2° τρίμηνο επικρατεί η αντι-φλεγμονώδης αντίδραση. Συνεπώς, κατά το 2° τρίμηνο η έγκυος εμφανίζει ιδιαίτερη ευαισθησία στις ιογενείς λοιμώξεις.

Ο προγεννητικός έλεγχος του πρώτου τριμήνου κατά την έναρξη της κύησης θα πρέπει να περιλαμβάνει διερεύνηση ανοσίας έναντι λοιμώξεων που προλαμβάνονται με εμβολιασμό (ερυθρά) αλλά και διάγνωση χρόνιων ιογενών λοιμώξεων (HIV/HBV/HCV). Στην περίπτωση που η έγκυος είναι επίνωση σε νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμούς (όπως ερυθρά, ιλαρά ή ανεμευλογιά) θα πρέπει να γίνεται συμβουλευτική για αποφυγή λοίμωξης κατά την κύηση αλλά και ενημέρωση για τον απαραίτητο εμβολιασμό της κατά τη λοχεία με στόχο την πρόληψη για την επόμενη κύηση (ερώτημα 3, ιδέ παρακάτω). Εκτενής αναφορά για την αντιμετώπιση εγκύου με χρόνια ιογενή λοίμωξη γίνεται στο κεφάλαιο 6.

Επίσης η λήψη ιστορικού θα πρέπει να διερευνά:

- Το επάγγελμα της γυναίκας για τυχόν επαγγελματική έκθεση σε λοιμώξεις,
- Ιστορικό εξανθήματος μετά την ΤΕΡ,
- Ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε TB,
- Ιστορικό της ίδιας ή του συντρόφου με έρπητα γεννητικών οργάνων,
- Ιστορικό γέννησης νεογνού με GBS σε προηγούμενη κύηση,
- Ιστορικό κονδυλωμάτων ή άλλων ΣΜΝ,
- Ιστορικό πρόσφατου ταξιδιού της ίδιας της εγκύου γενικότερα αλλά και πιο συγκεκριμένα ταξίδι της ίδιας ή/και του συντρόφου της κατά το τελευταίο 6μηνο σε περιοχές όπου ενδημεί ο ιός Zika

Στην περίπτωση που από το ιστορικό προκύψει πιθανή έκθεση σε κάποιον από τους παραπάνω λοιμογόνους παράγοντες θα πρέπει να γίνει παραπομπή σε παθολόγο-λοιμωξιολόγο. Εκτενής αναφορά σχετικά με τη πρόληψη μετάδοσης GBS, HSV, και HPV γίνεται παρακάτω στα κεφάλαια 4, 5 και 8, αντίστοιχα.

Η έγκυος γυναίκα θα πρέπει κατά την πρώτη επίσκεψη να ενημερωθεί από τον γυναικολόγο-μαιευτήρα για τις μεθόδους πρόληψης λοιμώξεων κατά την κύηση. Οι κύριοι άξονες πρόληψης περιλαμβάνουν:

- Τήρηση κανόνων της υγιεινής των χεριών
- Πρόληψη αερογενώς μεταδιδόμενων ιογενών λοιμώξεων
- Έλεγχος για ασυμπτωματική βακτηριουρία
- Πρόληψη ΣΜΝ
- Ταξιδιωτικές οδηγίες

Η τήρηση των κανόνων υγιεινής των χεριών προστατεύει τόσο από ιογενείς όσο και από μικροβιακές λοιμώξεις. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στο καλό πλύσιμο των χεριών πριν και μετά τη περιποίηση μικρών παιδιών, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της μαγειρικής (ιδιαίτερα μετά την επαφή με ωμό κρέας, αυγά και φρέσκα λαχανικά) αλλά και

πριν το φαγητό. Επίσης καλό πλύσιμο χεριών ενδείκνυται μετά την περιποίηση ζώων, την κηπουρική αλλά και τη χρήση τουαλέτας.

Η αποφυγή επαφής με άτομα με συμπτώματα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, πυρετό ή εξάνθημα καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης μειώνει σημαντικά την πιθανότητα νόσησης από γρίπη, ερυθρά, ιλαρά, ραγνοΒ19, ανεμευλογιά, κυτταρομεγαλοϊό, εντεροϊούς κλπ. Ακόμα, οι οδηγίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν την αποφυγή κοινής χρήσης με άλλα άτομα μαχαιροπήρουνων ή ποτηριών, το «καθάρισμα» της πιπίλας των νηπίων μέσω του στόματος της μητέρας (έγκυος) καθώς και αποφυγή επαφής με το σάλιο μικρών νηπίων και παιδιών. Προτείνεται να φιλάνε τα μικρά παιδιά στο κεφάλι και όχι στο μάγουλο. Για την αποφυγή επαφής με το σάλιο μικρών παιδιών (γρίπη, κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊός, εντεροϊός) επίσης συστήνεται η απομάκρυνση τους από το κρεβάτι των γονέων (αποφυγή του co-sleeping).

Ακόμα είναι απαραίτητο να δοθούν οδηγίες για πρόληψη λοίμωξης από τοξόπλασμα. Συγκεκριμένα, η έγκυος θα πρέπει να ενημερωθεί για την ανάγκη καλής πλύσης των ωμών λαχανικών, την αποφυγή βρώσης ωμής σαλάτας εκτός σπιτιού και την αποφυγή βρώσης ωμού ή μη καλά ψημένου κρέατος. Συστήνεται η χρήση γαντιών κατά τη διάρκεια κηπουρικής ή ενασχόλησης με την υγιεινή των γατιών. Αναφορικά με τις γάτες συστήνεται ο καθαρισμός της άμμου τους καθημερινά και η αποφυγή νεαρών γατιών στο σπίτι. Περισσότερες λεπτομέρειες στο κεφάλαιο 3.

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία (ανεύρεση 100×10^6 αποικίες - CFU/L – χωρίς συμπτώματα ενδεικτικά ουρολοίμωξης και χωρίς συνοδό πυουρία στην γενική εξέταση ούρων) αποτελεί την πιο συχνή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης και η επίπτωση της υπολογίζεται μεταξύ 2-7%. Έχει συσχετιστεί με πυελονεφρίτιδα της εγκύου, χαμηλό βάρος γέννησης, αναιμία της εγκύου, προεκλαμψία ακόμα και εμβρυϊκό θάνατο. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πτωχά και συνεπώς οι συστάσεις των διεθνών εταιρειών αρκετά χαλαρές. Οι περισσότεροι συμφωνούν για αρχικό screening εγκύων με καλλιέργεια ούρων στο 1^ο τρίμηνο (12-16 εβδομάδες). Αναφορικά με την πρόληψη σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων στην κύηση, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε έγκυες γυναίκες με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με μη μονογαμικό σύντροφο, καθώς και στην έγκυο με σύντροφο που έχει HIV, HBV ή ιστορικό HSV. Πρέπει να τονιστεί η απαραίτητη χρήση προφυλακτικού καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Σε γυναίκες με σύντροφο φορέα της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να γίνεται ορολογικός έλεγχος και εμβολιασμός εάν η γυναίκα είναι επίνοςος. Σε γυναίκες με HIV+ σύντροφο συζητείται η χρήση αντιρετροϊκής προφύλαξης κατά τη κύηση (λεπτομερείς οδηγίες στο κεφάλαιο 6). Τέλος, οι έγκυες γυναίκες με σύντροφο με γνωστή HSV λοίμωξη θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η χρήση προφυλακτικού δεν προστατεύει 100%, συστήνεται η αποφυγή επαφής με γεννητικά όργανα και το στοματικό σεξ, ενώ συζητείται η χορήγηση βαλ-ακυκλοβίρης στον σύντροφο για μείωση ιϊκού φορτίου. Περαιτέρω συζήτηση για τη πρόληψη μετάδοσης του HSV γίνεται στο κεφάλαιο 5.

Η έγκυος μπορεί να ταξιδέψει κατά τη διάρκεια της κύησης με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα μαιευτήρα-γυναικολόγου. Σημαντικό όμως είναι να ενημερωθεί σχετικά με την αποφυγή λοιμώξεων από νοσήματα που ενδημούν σε άλλες χώρες. Απαραίτητος ο

εμβολιασμός έναντι ηπατίτιδας Α – ο οποίος μπορεί να διενεργηθεί κατά την κύηση – εφόσον επισκεφτεί περιοχές με αυξημένη ενδημικότητα (Ασία, Αφρική). Καλό είναι να αποφύγει να ταξιδέψει σε περιοχές όπου απαιτείται εμβολιασμός έναντι κίτρινου πυρετού ή χημειοπροφύλαξη για ελονοσία. Αν είναι απαραίτητο να επισκεφτεί περιοχή όπου ενδημεί η ελονοσία, θα πρέπει να ενημερωθεί για τις απαραίτητες προφυλάξεις έναντι κουνουπιών που περιλαμβάνουν τον προφυλακτικό ρουχισμό, αλλά και τη χρήση αντικουνουπικών αλοιφών. Επίσης, θα πρέπει να χορηγηθεί χημειοπροφύλαξη (Πίνακας 1). Γενικά, η χορήγηση χλωροκίνης και υδροξυχλωροκίνης θεωρείται ασφαλής από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η μεφλοκίνη, που αποτελεί φάρμακο εκλογής για περιοχές με ανθεκτική στην χλωροκίνη ελονοσία θεωρείται ασφαλής κατά την κύηση, ενώ αντίθετα δε συνιστάται η χορήγηση του συνδυασμού ατοβακόνης-προγκουανίλης, κυρίως λόγω έλλειψης δεδομένων ασφάλειας. Αντενδείκνυται η χορήγηση δοξυκυκλίνης και πριμακίνης.

Επίσης, απαραίτητη είναι η ενημέρωση για τον ιό Ζίκα (μετάδοση και μέσω σεξουαλικής επαφής). Η λοίμωξη με τον ιό Ζίκα κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση παιδιού με μικροκεφαλία και σημαντικές νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Γυναίκες που είναι έγκυες ή προγραμματίζουν εγκυμοσύνη δεν πρέπει να ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές (Νότια Αμερική, ΝΑ Ασία, <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>). Σε περίπτωση που είναι απαραίτητο το ταξίδι θα πρέπει να ενημερωθούν για την αποφυγή δήγματος κουνουπιών (κατάλληλος ρουχισμός, χρήση κουνουποκτόνων, σίτες, αποφυγή περιοχών με λιμνάζοντα ύδατα κλπ). Σημειώνεται ότι η λοίμωξη Ζίκα αποτελεί σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα και συνεπώς γυναίκες με σύντροφο που ταξιδεύει στις ενδημικές περιοχές θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφύλαξη και να αποφύγουν την κύηση. Παράλληλα, οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποφύγουν ταξίδια σε αναπτυσσόμενες χώρες με στόχο την πρόληψη της διάρροιας των ταξιδιωτών, η οποία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρή αφυδάτωση.

Τέλος, τονίζεται ότι τα ταξίδια με υπερατλαντικές πτήσεις ενέχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης αναπνευστικών λοιμώξεων λόγω συγχρωτισμού.

ANTIMALARIAL DRUG	EVIDENCE OF TERATOGENICITY	TIMING		RECOMMENDATIONS FOR USE DURING PREGNANCY
		OF EXPOSURE	LEVEL OF EXPERIENCE	
Chloroquine or hydroxychloroquine	No	All trimesters	Substantial data available	Drug of choice in chloroquine-sensitive areas
Doxycycline	No	First 4 mo of pregnancy	Limited data available	Not recommended owing to adverse effects on the fetus with the use of tetracyclines when used after the fourth month of pregnancy, including discoloration and dysplasia of the teeth, and inhibition of bone growth
Atovaquone- proguanil combination	No	All trimesters	Limited data available	Might be considered after careful discussion of the benefits and risks in women who cannot avoid travel to mefloquine-resistant areas
Mefloquine	No	All trimesters	Substantial data available	Recommended for use anytime during pregnancy in chloroquine-resistant areas
Primaquine	No data available	No data available	No data available	Not recommended, as the G6PD status of the fetus cannot be established, and the drug can be passed transplacentally

Βιβλιογραφία

1. Abalos E, Chamillard M, Diaz V, Tuncalp Ö, Gülmezoglu AM. Antenatal care for healthy pregnant women: a mapping of interventions from existing guidelines to inform the development of new WHO guidance on antenatal care. BJOG. 2016 Mar;123(4):519-28.
2. American College of Obstetrics and Gynecology “Antepartum Care” and “Perinatal Infections” Guidelines for Perinatal Care 8th ed. Washington CD: AAP ACPG;2017.
3. Downe S, Finlayson K, Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM. Provision and uptake of routine antenatal services: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6:CD012392.
4. Irvine MH, Einarson A, Bozzo P. Prophylactic use of antimalarials during pregnancy. Can Fam Physician. 2011;57(11):1279-1281.
5. Moore A, et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. CMAJ 2018;190:E823-E830.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London: RCOG Press; 2008
7. Tiran D. NICE guideline on antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman-- recommendations on the use of complementary therapies do not promote clinical excellence. Complement Ther Clin Pract. 2005;11(2):127-129.

Ερώτημα 3^ο: Ενημέρωση γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για εμβολιασμούς κατά τη κύηση

Περιεχόμενα

1.	Σύνοψη.....	11
2.	Εισαγωγή.....	11
3	Πως δουλεύουν τα εμβόλια κατά την διάρκεια της κύησης;.....	12
4.	Είναι ασφαλή τα εμβόλια κατά την διάρκεια της κύησης;.....	13
5.	Εκτίμηση της εμβολιαστικής κάλυψης της εγκύου.....	14
6.	Εμβολιασμοί που συστήνονται σε κάθε κύηση.....	14
6.1.	Εμβόλιο γρίπης.....	14
6.2.	Εμβόλιο Tdap.....	15
7.	Εμβόλια που πρέπει να αποφεύγονται κατά την κύηση.....	16
8.	Εμβολιασμοί στην κύηση σε ειδικές περιστάσεις.....	18
9.	Εγκυμοσύνη και ταξίδι.....	20
10.	Σύνοψη συστάσεων.....	21
11.	Χρήσιμες πηγές στο διαδίκτυο.....	23
12.	Βιβλιογραφία.....	24
13.	Πίνακες εμβολιασμών στην κύηση.....	28

Σύνοψη

Ο εμβολιασμός είναι βασικό μέτρο πρόληψης λοιμώξεων για τα παιδιά και τους ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των εγκύων γυναικών. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης για τις έγκυες γυναίκες είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς οι έγκυες που θα νοσήσουν από γρίπη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και εμβρυϊκής νοσηρότητας, συγγενών ανωμαλιών, αυτόματων αποβολών, πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης. Ο εμβολιασμός με το εμβόλιο που περιέχει τοξοειδές τετάνου, μειωμένη δόση τοξοειδούς διφθερίτιδας και εμβόλιο ακυτταρικού κοκκύτη (Tdap) κατά τη διάρκεια κάθε εγκυμοσύνης, όσο το δυνατόν νωρίτερα στο παράθυρο 27-32 εβδομάδων κύησης, στοχεύει στη μετέπειτα προστασία του νεογέννητου από τέτανο, διφθερίτιδα και κοκκύτη μέσω της διαπλακουντιακής παθητικής μεταφοράς αντισωμάτων. Άλλα εμβόλια παρέχουν μητρική προστασία από σοβαρή νοσηρότητα από συγκεκριμένα παθογόνα όπως ο πνευμονόκοκκος, ο μηνιγγιτιδόκοκκος και οι ιοί της ηπατίτιδας Α και Β για τις έγκυες γυναίκες αυξημένου κινδύνου.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ανεπιθύμητων επιδράσεων στη μητέρα ή στο έμβρυο από τον εμβολιασμό εγκύων γυναικών με εμβόλια με αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς ή τοξοειδή, και ένα αυξανόμενο σύνολο δεδομένων αποδεικνύει την ασφάλεια και το όφελος των εμβολιασμών κατά την κύηση. Οι μαιευτήρες-γυναικολόγοι και άλλοι υγειονομικοί που παρέχουν ιατρική φροντίδα σε έγκυες γυναίκες πρέπει να αξιολογούν συστηματικά την κατάσταση εμβολιασμού των εγκύων ασθενών τους. Βάσει αυτής της εκτίμησης, θα πρέπει να συστήσουν και, ει δυνατόν, να χορηγήσουν τα απαραίτητα εμβόλια στις εγκύους ασθενείς τους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εμβολιασμοί αποτελούν βασικό και ουσιαστικό μέτρο πρόληψης λοιμώξεων που προλαμβάνονται από εμβόλια σε παιδιά και ενήλικες και οι έγκυες γυναίκες οφείλουν να μην αποτελούν εξαίρεση. Ιδανικά, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να εμβολιάζονται για τις λοιμώξεις που μπορούν να προληφθούν με εμβολιασμούς πριν από τη σύλληψη σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων. Ωστόσο, για συγκεκριμένα λοιμώδη νοσήματα συνιστάται πλέον η χορήγηση συγκεκριμένων εμβολίων και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων της χώρας μας, οι έγκυες γυναίκες ανήκουν σε ειδικούς πληθυσμούς, ευάλωτους σε λοιμώξεις και στις επιπλοκές αυτών. Για παράδειγμα, οι έγκυες γυναίκες που θα νοσήσουν από γρίπη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και εμβρυϊκής νοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένων συγγενών ανωμαλιών, αυθόρμητων αποβολών, πρόωρου τοκετού και γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος. Επιπλέον, η νεογνική ηλικία και οι πρώτοι έξι μήνες της ζωής στα βρέφη αποτελούν μια περίοδο ευπάθειας σε λοιμώξεις και σοβαρών επιπλοκών. Η φύση έχει προβλέψει και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και κυρίως το

τρίτο τρίμηνο, αντισώματα της μητέρας μεταφέρονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Αυτό βέβαια προϋποθέτει να έχει αναπτύξει η μητέρα τα αντισώματα για νοσήματα που μπορεί να είναι επικίνδυνα για την ίδια και το μωρό της.

Εδώ λοιπόν μπαίνουν στο προσκήνιο τα εμβόλια στην εγκυμοσύνη τα οποία στοχεύουν σε διπλό όφελος: να εξασφαλίσουν τόσο την προστασία της γυναίκας και του εμβρύου όσο και να ενισχύσουν την παθητική μεταφορά αντισωμάτων στο νεογέννητο, ώστε να είναι προστατευμένο μέχρι να κάνει τα πρώτα του εμβόλια.

Το παρόν κείμενο εξετάζει τις ενδείξεις και αντενδείξεις των εμβολιασμών στην εγκυμοσύνη και συστήνει την χρήση συγκεκριμένων εμβολίων κατά τη διάρκεια αυτής, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών της χώρας μας αλλά τις συστάσεις διεθνών φορέων και οργανισμών. Σύμφωνα με τις ομοφωνίες αυτές, όλες οι έγκυες γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν το εμβόλιο της γρίπης κατά τη διάρκεια της εποχής της γρίπης και το εμβόλιο Tdap κατά τη διάρκεια κάθε εγκυμοσύνης, όσο το δυνατόν νωρίτερα και ιδανικά στο παράθυρο 27-36 εβδομάδων κύησης. Πρόσθετα εμβόλια υποδεικνύονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες με ορισμένες καταστάσεις υψηλού κινδύνου, ενώ άλλα εμβόλια θα πρέπει να αποφεύγονται κατά την κύηση και προορίζονται για χρήση στην περίοδο πριν ή μετά τον τοκετό.

ΠΩΣ ΔΟΥΛΕΥΟΥΝ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ;

Παρά τις ανοσολογικές μεταβολές κατά την κύηση, η ανοσοποίηση των εγκύων γυναικών φαίνεται να είναι αποτελεσματική. Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να παράγουν ικανή ανοσολογική απάντηση και παρόμοιους τίτλους αντισωμάτων, σε σύγκριση με μη έγκυες γυναίκες. Έτσι, ο εμβολιασμός κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει μια κατάσταση ανοσίας τέτοια ώστε η γυναίκα και το έμβρυο να είναι προστατευμένα μετά την έκθεση στον οργανισμό, για τον οποίο έχει χορηγηθεί ανοσοποίηση.

Επιπλέον, ο εμβολιασμός σε συγκεκριμένες εβδομάδες κύησης προσφέρει παθητική προστασία του νεογνού για τους πρώτους μήνες της ζωής του μέσω της διαπλακουντιακής μεταφοράς των αντισωμάτων. Η διαπλακουντιακή μεταφορά αντισωμάτων εξαρτάται από τη συγκέντρωση του αντισώματος στη μητέρα, τον τύπο αντισώματος (μεταφέρονται σημαντικές ποσότητες IgG αλλά όχι IgM, IgA ή IgE), τον υπότυπο IgG (μεταφέρεται κατά προτίμηση ο IgG1) και την ηλικία κύησης. Συγκεκριμένα, η μεταφορά της μητρικής IgG στο έμβρυο συντελείται με ενεργητική μεταφορά από την 17^η εβδομάδα κύησης. Όμως, η συγκέντρωση της μητρικής IgG στο έμβρυο είναι πολύ χαμηλότερη από τη συγκέντρωση στη μητέρα κατά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης, αυξάνεται στο 50% των επιπέδων της μητέρας στις 28-32 εβδομάδες κύησης, ισούται με τα επίπεδα της μητέρας κατά τις 36 εβδομάδες κύησης και στο τέλος της κύησης υπερβαίνει τα επίπεδα της μητέρας. Ο λόγος αυτής της αύξησης δεν είναι απολύτως σαφής αλλά θεωρείται ότι οφείλεται στη σταδιακή αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα Fc στην συγγυτιοτροφοβλάστη κατά την εξέλιξη της κύησης. Επειδή τα επίπεδα IgG της μητέρας φθάνουν στη μέγιστη τιμή τους περίπου τέσσερις εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, η ηλικία κύησης κατά τον εμβολιασμό είναι ένας σημαντικός

παράγοντας για την επίτευξη παθητικής ανοσοποίησης στο νεογνό (π.χ. εμβόλιο κοκκύτη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ιδανικός χρόνος εμβολιασμού είναι στην αρχή του τρίτου τρίμηνο για να επιτευχθούν τα μέγιστα μητρικά επίπεδα αντισωμάτων και η μέγιστη μεταφορά αντισώματος πριν από τον τοκετό.

ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΗ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ;

Γενικές αρχές: Κατά γενικό κανόνα, τα εμβόλια που περιέχουν αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς ή τοξοειδή θεωρούνται ασφαλή και μπορούν να χορηγηθούν σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης, ακόμη και κατά το πρώτο τρίμηνο, καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις βλάβης σε εγκύους ή έμβρυα από τη χορήγηση αδρανοποιημένων εμβολίων. Με βάση τις καταχωρηθείσες αναφορές στο σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών των εμβολιασμών (Vaccine Adverse Reporting System - VAERS) του CDC και FDA, είναι καθισχυαστικό ότι δεν εντοπίστηκε συγκεκριμένο πρότυπο σημαντικών συγγενών ανωμαλιών μεταξύ εμβολιασμένων γυναικών κατά τη διάρκεια 25ετούς περιόδου παρακολούθησης. Επειδή δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν κίνδυνο για το έμβρυο ή την εγκυμοσύνη από τη μητρική ανοσοποίηση με αδρανοποιημένα εμβόλια, αυτά μπορούν να χορηγηθούν στην κύηση όταν το όφελος από τη χρήση τους υπερβαίνει τους θεωρητικούς κινδύνους. Ωστόσο, κατά την διάρκεια της κύησης αντενδείκνυνται τα ζώντα και/ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, επειδή υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος μόλυνσης του εμβρύου. Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να αναδεικνύουν κίνδυνο τερατογένεσης από οποιονδήποτε σήμερα διαθέσιμο ζωντανό εμβόλιο (π.χ. MMR, ανεμευλογιάς). Ως εκ τούτου, ο ακούσιος εμβολιασμός δεν πρέπει να αποτελεί ένδειξη τερματισμού της εγκυμοσύνης.

Γενικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμβολιασμών και αντενδείξεις: Όπως και στον γενικό πληθυσμό, τα εμβόλια μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τοπικές αντιδράσεις, συστηματικές αντιδράσεις και αλλεργικές αντιδράσεις. Οι τοπικές αντιδράσεις είναι οι συχνότερες, είναι ήπιες και αφορούν πόνο, οίδημα και ερύθημα στο σημείο της ένεσης. Οι συστηματικές αντιδράσεις είναι λιγότερο συχνές και αφορούν καταβολή και χαμηλό πυρετό. Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να συμβούν και σπανίως αναφυλακτική αντίδραση στα συστατικά του εμβολίου. Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται στην διαδρομή οξείας εμπύρετης λοίμωξης. Οι εμβολιασμοί αντενδείκνυνται σε περιπτώσεις που υπάρχει ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης στο εμβόλιο ή σε συστατικό αυτού και επίσης τα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς αντενδείκνυνται σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής.

Η ύπαρξη ήπιας λοίμωξης χωρίς πυρετό, η ανάρρωση από λοίμωξη, η λήψη αντιμικροβιακής αγωγής, η αλλεργία στο αυγό, ή η συνύπαρξη άλλης χρόνιας νόσου δεν αποτελεί αντένδειξη εμβολιασμού.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΛΥΨΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

Οι μαιευτήρες-γυναικολόγοι και άλλοι υγειονομικοί που φροντίζουν έγκυες γυναίκες οφείλουν να εξασφαλίσουν ότι οι έγκυες γυναίκες έχουν λάβει ή/και θα λάβουν τα συνιστώμενα εμβόλια και θα έχουν την απαραίτητη προστατευτική ανοσία κατά την κύηση. Μελέτες αποδεικνύουν ότι όταν οι συστάσεις εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προέρχονται απευθείας από τον μαιευτήρα ή άλλο πάροχο μαιευτικής φροντίδας, αυξάνονται κατά πολύ οι πιθανότητες αποδοχής και πραγματοποίησης του εμβολιασμού. Επιπλέον, σύμφωνα με το 83% των εγκύων γυναικών, ο γιατρός τους αποτελεί την πιο αξιόπιστη πηγή πληροφοριών σχετικά με τον εμβολιασμό στην εγκυμοσύνη.

Ως εκ τούτου, οι μαιευτήρες-γυναικολόγοι και άλλοι υγειονομικοί που φροντίζουν ή συμβουλεύουν έγκυες γυναίκες (γενικοί ιατροί, παιδίατροι) θα πρέπει να αξιολογούν συστηματικά την κατάσταση εμβολιασμού των εγκύων ασθενών τους. Βάσει αυτής της εκτίμησης, θα πρέπει να συστήσουν και, ει δυνατόν, να χορηγήσουν τα απαραίτητα εμβόλια στις εγκυμονούσες με βάση τις συστάσεις.

Ο Πίνακας 2 παρέχει μια γρήγορη αναφορά στα εμβόλια που χρειάζεται μια έγκυος γυναίκα και στο χρόνο που πρέπει να λάβει αυτά τα εμβόλια. Παρέχει επίσης πληροφορίες για άλλα εμβόλια που μπορεί να συνιστώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και εμβολιασμούς σε εγκύους με συν-νοσηρότητες ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

Σύσταση: *Οι υγειονομικοί που φροντίζουν έγκυες γυναίκες οφείλουν να αξιολογούν συστηματικά την κατάσταση εμβολιασμού των εγκύων ασθενών τους και να παρέχουν τους κατάλληλους εμβολιασμούς που συστήνονται κατά την εγκυμοσύνη.*

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΣΤΗΝΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΚΥΗΣΗ

Δύο εμβόλια συστήνονται να γίνονται σε κάθε έγκυο σε κάθε κύηση: το εμβόλιο της γρίπης και το εμβόλιο Tdap (τοξοειδές τετάνου, ελαττωμένη δόση τοξοειδούς διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτη). Αυτά τα εμβόλια είναι ασφαλή κατά την εγκυμοσύνη, μπορούν να παρέχουν ενεργητική προστασία στην έγκυο και παθητική προστασία στο νεογέννητο και δε συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες για την μητέρα ή το έμβρυο.

▪ ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Αναγκαιότητα: Είναι σαφές από την βιβλιογραφία ότι οι έγκυες γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω γρίπης, καθώς και σοβαρών επιπλοκών και αυξημένης θνησιμότητας. Ιδιαίτερα σοβαρές μπορεί να είναι οι συνέπειες και στο έμβρυο, δεδομένου ότι η γρίπη μπορεί να προκαλέσει αποβολές, συγγενείς ανωμαλίες αλλά και πρόωρο τοκετό. Ο εμβολιασμός μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αυτών των επιπλοκών και να προσφέρει παθητική προστασία στο νεογνό.

Αποτελεσματικότητα: Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα και τα οφέλη της ανοσοποίησης έναντι της γρίπης κατά την κύηση, τόσο για την έγκυο όσο και για το μικρό βρέφος. Συγκεκριμένα, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, στις έγκυες γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης και στα βρέφη αυτών μειώθηκαν κατά 63% τα κρούσματα εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης. Επίσης, ο

εμβολιασμός της εγκύου για την γρίπη οδηγεί σε μείωση κατά 40% του κινδύνου πρόωρου τοκετού και μειώνει τα ποσοστά νοσηλείας από γρίπη των μικρών βρεφών τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους.

Ασφάλεια: Το αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι της γρίπης που κυκλοφορεί ετησίως θεωρείται ασφαλές σε οποιοδήποτε τρίμηνο της εγκυμοσύνης και αν χορηγηθεί. Με βάση τις καταχωρηθείσες αναφορές στο σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών των εμβολιασμών (Vaccine Adverse Reporting System - VAERS) των ΗΠΑ αλλά και από τα δεδομένα από αρκετές άλλες μεγάλες μελέτες, δεν υπάρχουν στοιχεία που να συσχετίζουν τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης με μαιευτικές επιπλοκές, αποβολές, συγγενείς ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στην μητέρα ή στο έμβρυο. Σε μια ξεχωριστή μελέτη που μελέτησε 50.000 έγκυες γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης στο πρώτο τρίμηνο δεν βρέθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος δομικών/συγγενών ανωμαλιών στα νεογνίδια.

Σύσταση: *Όλες οι έγκυες γυναίκες, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, πρέπει να εμβολιαστούν με το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης, το νωρίτερο δυνατό και πριν την έναρξη της δραστηριότητας της γρίπης στην κοινότητα.*

▪ ΕΜΒΟΛΙΟ Tdap

Αναγκαιότητα: Το βάρος της σοβαρής λοίμωξης από κοκκύτη (*Bordetella pertussis*) και των επιπλοκών της το επωμίζονται σε μεγάλο βαθμό τα πολύ μικρά βρέφη ηλικίας κάτω των 2 μηνών. Τα μικρά βρέφη που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από κοκκύτη είναι επίνοσα, καθώς ο εμβολιασμός τους ξεκινά στην ηλικία των 2 μηνών. Οι ενήλικες που αναπτύσσουν κοκκύτη μπορούν να μεταδώσουν την ασθένεια σε ευπαθή βρέφη και στο περιβάλλον τους, και μάλιστα πάνω από το 50% των βρεφών με κοκκύτη αποκτούν τη νόσο από τα μέλη της οικογένειας, κυρίως από τις μητέρες τους. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης κοκκύτη σε βρέφη σε αρκετές χώρες, εν μέρει επειδή η ανοσία του κοκκύτη μετά τον εμβολιασμό ή την ασθένεια πέφτει με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που οδήγησε στην αξιολόγηση μιας στρατηγικής για μητρική ανοσοποίηση κατά του κοκκύτη.

Αποτελεσματικότητα: Πολυάριθμες μελέτες παρατήρησης έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα και το όφελος του εμβολιασμού με Tdap (τοξοειδές τετάνου, ελαττωμένη δόση τοξοειδούς διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτη) στην κύηση. Πέρα από το όφελος στην εξάλειψη του νεογνικού τετάνου στις αναπτυσσόμενες χώρες, έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε μείωση κατά 85-91% των κλινικά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων κοκκύτη σε βρέφη κάτω των 3 μηνών. Ο εμβολιασμός κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 27-30 εβδομάδων κύησης φαίνεται να επιτυγχάνει τον υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων στο νεογνό και ιδανικά πρέπει να πραγματοποιείται όσο νωρίτερα γίνεται στο παράθυρο των 27-36 εβδομάδων κύησης. Ο εμβολιασμός πολύ νωρίς ή πολύ αργά στην εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερο ικανοποιητική προστασία.

Ασφάλεια: Υπάρχει εμπειρία με την χορήγηση του Tdap στην κύηση και δεδομένα ασφαλείας από πολυάριθμες μελέτες. Σε μελέτη 148.000 εγκύων γυναικών που εμβολιάστηκαν με Tdap, ο εμβολιασμός δεν συσχετίστηκε με μαιευτικές επιπλοκές, ενώ σε δεδομένα από διεθνείς βάσεις καταγραφής ανεπιθύμητων ενεργειών των εμβολιασμών (Vaccine Safety Data Link) δεν παρατηρήθηκε αύξηση των συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν με Tdap σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης. Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη βρέθηκε ότι ο εμβολιασμός με Tdap δεν επηρέασε την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, το Apgar score και δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, σε μια συστηματική ανασκόπηση όλων των μελετών παρατήρησης της χορήγησης του Tdap σε έγκυες γυναίκες δεν εντοπίστηκε καμία αύξηση των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα, στο κύημα ή στο νεογνό. Σε περίπτωση που στη χώρα μας το Tdap δεν είναι διαθέσιμο τότε μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια το Tdap-IPV, καθώς η συγχορήγηση Tdap-IPV δεν συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Σύσταση: *Όλες οι έγκυες γυναίκες πρέπει να λάβουν μια μόνο δόση Tdap σε κάθε κύηση, ιδανικά όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά το διάστημα των 27 έως 36 εβδομάδων κύησης. Εάν το Tdap δεν είναι διαθέσιμο τότε μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια το Tdap-IPV.*

Διευκρινήσεις: Το Tdap ενδείκνυται σε κάθε κύηση, ακόμη και αν η γυναίκα έχει προηγουμένως ιστορικό κοκκύτη ή εμβολιασμό πρόσφατα πριν την κύηση, ή ακόμα και εάν πρόκειται για διαδοχική κύηση μέσα σε διάστημα 12 μηνών. Εάν το Tdap χορηγηθεί νωρίς στην εγκυμοσύνη, δεν χρειάζεται να επαναλαμβάνεται αργότερα στην εγκυμοσύνη. Οι έγκυες γυναίκες που δεν έχουν αναμνηστικό εμβολιασμού με τρεις δόσεις εμβολίου που να περιέχει τοξοειδή τετάνου και διφθερίτιδας (Td), πρέπει να ολοκληρώσουν και το σχήμα αυτό. Τα προτεινόμενο σχήμα είναι 3 δόσεις σε 0, 1 και 6 μήνες και για να εξασφαλιστεί και προστασία έναντι του κοκκύτη, μια δόση Tdap πρέπει να αντικαταστήσει τις παραπάνω δόσεις ιδανικά στις 27-36 εβδομάδες κύησης.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Κατά γενικό κανόνα, τα εμβόλια κατά των ζώντων ή/και των ζώντων εξασθενημένων μικροοργανισμών (ιών και βακτηρίων) θα πρέπει να αποφεύγονται να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εξαιτίας του μικρού θεωρητικού κινδύνου που μπορεί να έχουν τα ζωντανά εμβόλια στη μητέρα ή το έμβρυο, αν και τα δεδομένα μέχρι σήμερα δεν αναδεικνύουν κάποιο κίνδυνο.

Συγκεκριμένα αντενδείκνυνται τα εμβόλια **Ιλαράς – Ερυθράς – Παρωτίτιδας (MMR)**, **Ανεμευλογιάς**, το εμβόλιο έναντι του κίτρινου πυρετού και το εμβόλιο BCG (Bacillus Calmette Guerin) για την πρόληψη της φυματίωσης. Ομοίως, το εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εξάλλου το εμβόλιο αυτό έχει άδεια για την ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών.

Ωστόσο, σχετικά με τις γυναίκες που εν αγνοία της κύησης τους εμβολιάστηκαν με ένα ζωντανό ή ζωντανά εξασθενημένο εμβόλιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυτές δεν θα πρέπει να συμβουλευούνται να τερματίσουν την εγκυμοσύνη. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ για τις έγκυες που εμβολιάστηκαν μεταξύ 1971 και 1989 με το εμβόλιο της ερυθράς, ανιχνεύθηκε υποκλινική λοίμωξη σε 1% έως 2% των εμβρύων αλλά κανένα δεν εκδήλωσε σημεία συγγενούς ερυθράς. Ομοίως, σε μια μελέτη 362 γυναικών που εκτέθηκαν ακούσια σε εμβόλιο ανεμευλογιάς κατά την εγκυμοσύνη μεταξύ του 1995 και του 2000 δε διαπιστώθηκαν περιπτώσεις συγγενούς ανεμευλογιάς. Επομένως, ο ακούσιος εμβολιασμός με εμβόλιο ανεμευλογιάς ή το MMR κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συνιστά λόγο για τη διακοπή της εγκυμοσύνης.

Για άλλα εμβόλια, που δεν είναι μεν ζωντανά εμβόλια, αλλά για τα οποία δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ασφαλείας, όπως για το εμβόλιο έναντι των ιών των κονδυλωμάτων (HPV) δε συστήνεται ο εμβολιασμός κατά την κύηση. Αν και το εμβόλιο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι είναι τερατογόνο ούτε ότι προκαλεί αποβολές ή άλλες επιπλοκές κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί ότι μια γυναίκα είναι έγκυος μετά την έναρξη του εμβολιασμού έναντι HPV, μπορεί εκείνη να διαβεβαιωθεί ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δε δείχνουν αύξηση του κινδύνου δυσμενών συμβαμάτων μετά τον εμβολιασμό κατά την κύηση, ωστόσο, συστήνεται οι υπόλοιπες δόσεις του εμβολιασμού να ολοκληρωθούν μετά το πέρας της εγκυμοσύνης.

Σύσταση: Ιδανικά, οι γυναίκες θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι ασθενειών που μπορούν να προληφθούν από εμβόλια πριν από τη σύλληψη σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα εμβολιασμού ενηλίκων. Ειδικότερα, για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εξασφάλιση της ανοσίας κατά της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς και της ανεμευλογιάς είναι σημαντική, καθώς ο εμβολιασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η λοίμωξη κατά την κύηση μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την έκβαση της εγκυμοσύνης και την υγεία του εμβρύου.

Σύσταση: Μη έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν ζωντανό ή ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο θα πρέπει να συμβουλευούνται να καθυστερήσουν την εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Σύσταση: Ο ατυχηματικός εμβολιασμός με εμβόλιο που περιέχει ζωντανό ή ζωντανό εξασθενημένο μικροοργανισμό (όπως MMR και ανεμευλογιάς) κατά την διάρκεια της κύησης δεν συνιστά λόγο για διακοπή της εγκυμοσύνης.

Ορισμένα εμβόλια που δεν χορηγούνται συνήθως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να χορηγηθούν σε γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης, είτε λόγω υποκείμενων νοσημάτων από τα οποία πάσχουν, είτε λόγω του τρόπου ζωής τους (π.χ. χρήση ναρκωτικών) ή αναπόφευκτων ταξιδιών σε ενδημικές περιοχές. Έτσι, οι υγειονομικοί που φροντίζουν γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης πρέπει να χορηγούν επιπλέον εμβόλια σε έγκυες με ιατρικές ενδείξεις ή αυξημένη πιθανότητα έκθεσης που τις θέτουν σε κίνδυνο για λοιμώξεις που μπορούν να προληφθούν από τον εμβολιασμό. Δεν υπάρχουν εμβόλια που να είναι πιο επικίνδυνα για την έγκυο γυναίκα ή το έμβρυο της από την ίδια λοίμωξη. Γι αυτό, και ανάλογα με την περίπτωση πρέπει να συνεκτιμάται το όφελος έναντι οποιοδήποτε θεωρητικού κινδύνου.

Εμβόλιο Πνευμονιοκόκκου: Τα εμβόλια του πνευμονιοκόκκου μπορούν να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν υπάρχει κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης της εγκύου. Το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιοκόκκου (PPSV23) μπορεί να χορηγηθεί σε έγκυες υψηλού κινδύνου για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο (χρόνια νοσήματα καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, ηπατικά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, διαφυγή ENY, κοχλιακά εμφυτεύματα, ασπληνία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, νεφρωσικό σύνδρομο, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια). Το PPSV23 έχει χορηγηθεί με ασφάλεια στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο. Υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλειά του κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης αλλά δεν έχουν σημειωθεί ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ακούσια χορήγηση. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την χορήγηση του πνευμονιοκοκκικού συζευγμένου εμβόλιο (PCV13) στην κύηση και δεν συστήνεται επί της παρούσης.

Εμβόλιο Μηνιγγιτιδόκοκκου: Ο εμβολιασμός κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου συνιστάται σε ενήλικες με συνθήκες ή εκθέσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης. Η εγκυμοσύνη δεν πρέπει να αποκλείει τον εμβολιασμό με MenACWY, εάν αυτός ενδείκνυται. Το εμβόλιο MenACWY θεωρείται ασφαλές κατά την κύηση και συνιστάται σε μη άνοσες έγκυες ηλικίας 11-18 ετών, καθώς και σε έγκυες με HIV λοίμωξη, ανεπάρκεια του συμπληρώματος, θεραπεία με eculizumab, ανατομική ή λειτουργική ασπληνία (δρεπανοκυτταρική αναιμία) ή εργασία σε μικροβιολογικό εργαστήριο που εκτίθεται συχνά σε καλλιέργειες μηνιγγιτιδοκόκκου. Συνιστάται μεταξύ άλλων σε περιόδους επιδημιών ή σε περίπτωση ταξιδιού σε περιοχή όπου ενδημεί η νόσος. Σχετικά με το MenB, δεν έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του σε έγκυες γυναίκες και έτσι ο εμβολιασμός με MenB θα πρέπει να αναβάλλεται σε έγκυες εκτός εάν η γυναίκα βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο και τα οφέλη από τον εμβολιασμό θεωρείται ότι υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Εμβόλιο Αιμόφιλου Γρίπης τύπου B: Το εμβόλιο Αιμόφιλου Γρίπης τύπου B είναι ένα συζευγμένο αδρανοποιημένο εμβόλιο που συνιστάται για ενήλικες που δεν έχουν εμβολιαστεί στην παιδική ηλικία με το εμβόλιο Hib και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής νόσου από αιμόφιλο λόγω ορισμένων χρόνιων παθήσεων (π.χ.

δρεπανοκυτταρική νόσο, λευχαιμία, HIV λοίμωξη ή σπληνεκτομή). Οι ενδείξεις χορήγησης δε μεταβάλλονται από την εγκυμοσύνη και μελέτες υποδηλώνουν ότι ο εμβολιασμός με Hib κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου είναι ασφαλής και ανοσογόνος. Ωστόσο επί της παρούσης δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη από το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών της χώρας μας.

Εμβόλιο Ηπατίτιδας Β: Στην περίπτωση που οι έγκυες διατρέχουν υψηλές πιθανότητες να μολυνθούν από ηπατίτιδα Β, πρέπει να λάβουν εμβολιαστικά μέτρα. Το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β είναι ένα ανασυνδυασμένο εμβόλιο που δεν έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην έγκυο ή στο έμβρυο και μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν υπάρχει ένδειξη. Οι ενδείξεις εμβολιασμού με HepB κατά την κύηση είναι οι μη εμβολιασμένες, επίνουσες έγκυες γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο διαμόλυνσης (π.χ παραπάνω από ένας ερωτικοί σύντροφοι τους προηγούμενους έξι μήνες, η ύπαρξη ή πιθανότητα νόσησης από άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών, η ύπαρξη ερωτικού συντρόφου που πάσχει από ηπατίτιδα Β, υγειονομικοί και η ύπαρξη στο στενό οικιακό περιβάλλον ατόμου που πάσχει από ηπατίτιδα Β). Επίσης, ο εμβολιασμός έναντι ηπατίτιδας Β πρέπει να χορηγείται σε έγκυες επίνουσες γυναίκες για προφύλαξη σε περιπτώσεις έκθεσης σε μολυσματικό υλικό.⁴²

Εμβόλιο Ηπατίτιδας Α: Όπως και για την ηπατίτιδα Β, έτσι και οι έγκυες που διατρέχουν υψηλές πιθανότητες να μολυνθούν από ηπατίτιδα Α, πρέπει επίσης να λάβουν εμβολιαστικά μέτρα. Ο ιός της ηπατίτιδας Α αποτελεί κοινή αιτία οξείας ηπατίτιδας που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα στην εγκυμοσύνη. Η οξεία μόλυνση με HAV στην κύηση έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, λοίμωξη του εμβρύου, εμβρυικό ασκίτη και πολυϋδράμνιο. Τα εμβόλια της ηπατίτιδας Α που είναι διαθέσιμα είναι αδρανοποιημένα και η χορήγησή τους στην κύηση δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Έτσι, η χορήγηση του εμβολίου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για έγκυες γυναίκες που ταξιδεύουν σε ενδημική περιοχή και για τις μη άνοσες γυναίκες που εκτίθενται στον ιό της ηπατίτιδας Α κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε κάθε περίπτωση ο κίνδυνος που σχετίζεται με τον εμβολιασμό θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου ηπατίτιδας Α σε έγκυες γυναίκες που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο έκθεσης σε ηπατίτιδα Α.

Σύσταση: *Ορισμένες έγκυες γυναίκες που ανήκουν σε συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου για νοσηρότητα από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα Α, ή από διεισδυτική πνευμονιοκοκκική ή/και μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο (λόγω υποκείμενων νοσημάτων ή λόγω πρακτικών που τους θέτουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο) θα πρέπει να εμβολιάζονται με τα αντίστοιχα εμβόλια κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.*

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις συνιστώμενες ανοσοποιήσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βάσει του Εθνικού προγράμματος Εμβολιασμών. Εκτός από τα εμβόλια Tdap και γρίπης, ο πίνακας αυτός περιγράφει τα πρόσθετα συνιστώμενα εμβόλια για την προστασία των

εγκύων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου είτε λόγω υποκείμενων νοσημάτων είτε λόγω πρακτικών που τους θέτουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο απόκτησης αυτών των ασθενειών.

ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΔΙ

Εμβόλιο Μηνιγγιτιδοκόκκου και Ηπατίτιδας Α: Συνιστάται σε επίνουσες έγκυες γυναίκες σε περίπτωση ταξιδιού σε μία περιοχή όπου ενδημεί η νόσος (βλ παραπάνω).

Εμβόλιο Κίτρινου πυρετού: Ο κίτρινος πυρετός είναι ένας ιογενής αιμορραγικός πυρετός που μεταδίδεται από κουνούπια και εμφανίζεται σε τροπικές περιοχές της Νότιας Αμερικής και της υποσαχάριας Αφρικής και έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν το ταξίδι σε αυτές τις ενδημικές περιοχές, αλλά εάν το ταξίδι είναι αναπόφευκτο, τότε θα πρέπει να συνεκτιμάται εάν ο κίνδυνος έκθεσης υπερέρχει εκείνου των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες δεν είναι αμελητέες. Είναι ζωντανό εμβόλιο και η χρήση του γενικώς αντενδείκνυται στην κύηση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια του εμβολίου στην εγκυμοσύνη. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού μπορεί να προκαλέσει σπάνιες μεν αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε έγκυες γυναίκες. Σε μεγάλες μελέτες, το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού δεν αυξάνει το ποσοστό των ανεπιθύμητων συμβαμάτων στην κύηση στις γυναίκες με πλήρη παρακολούθηση μετά τον εμβολιασμό. Μετά τον εμβολιασμό μπορεί να συμβεί λοίμωξη του εμβρύου σε χαμηλό ποσοστό, αλλά αυτή δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σημαντικών συγγενών ανωμαλιών. Ο ακούσιος εμβολιασμός δεν αποτελεί ένδειξη τερματισμού της εγκυμοσύνης.

Γενικώς, οι επίνουσες έγκυες γυναίκες που ταξιδεύουν σε περιοχές ενδημικές για κίτρινο πυρετό θα πρέπει να λάβουν προφυλάξεις για να μειώσουν τον κίνδυνο έκθεσης σε κουνούπια, να διαμένουν σε αστικές περιοχές, αποφεύγοντας τους εξωτερικούς χώρους κατά την αυγή ή το σούρουπο, να φορούν προστατευτικό ρουχισμό και να χρησιμοποιούν εντομοαπωθητικό που περιέχει DEET. Αν ο κίνδυνος έκθεσης υπερέρχει εκείνου των ανεπιθύμητων ενεργειών, συστήνεται εμβολιασμός της εγκύου. Αν ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών από το εμβόλιο υπερέρχει εκείνου της έκθεσης στη νόσο, συστήνεται η αποφυγή του εμβολιασμού. Σε περιπτώσεις όπου ο κίνδυνος νόσου είναι χαμηλός, αλλά ο εμβολιασμός αποτελεί προϋπόθεση για διεθνές ταξίδι, μπορεί να χορηγηθεί ιατρικό πιστοποιητικό εξαίρεσης από τον εμβολιασμό.

Εμβόλιο τυφοειδούς πυρετού: Ο τυφοειδής πυρετός είναι η συστηματική εμπύρετη λοίμωξη από *S. typhi* που αποκτάται από μολυσμένα τρόφιμα ή νερό και επικρατεί στις περιοχές της Ασίας, της Αφρικής και της Λατινικής Αμερικής. Ο εμβολιασμός για τον τυφοειδή πυρετό είναι μερικώς προστατευτικός και συνιστάται για άτομα που ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές. Οι έγκυες γυναίκες συνιστάται να αποφεύγουν να ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές, αλλά εάν το ταξίδι είναι αναπόφευκτο τότε μπορούν να εμβολιαστούν με το αδρανοποιημένο εμβόλιο (Typhim Vi).

Εμβόλιο Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια του στην εγκυμοσύνη. Οι έγκυες που πρέπει να ταξιδέψουν σε περιοχή υψηλού κινδύνου συνιστάται να εμβολιάζονται αν ο κίνδυνος για τη νόσο είναι μεγαλύτερος από εκείνον του εμβολίου.

Σύσταση: Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο έκθεσης τους σε λοιμώξεις στις οποίες είναι επίνοσες, αποφεύγοντας τις μετακινήσεις σε ενδημικές περιοχές (π.χ. περιοχές στις οποίες επικρατεί κίτρινος πυρετός). Σε περίπτωση που το ταξίδι είναι αναπόφευκτο τότε πρέπει να λαμβάνουν μέτρα πρόληψης της έκθεσης και να εμβολιάζονται, εφόσον ο κίνδυνος για τη νόσο είναι μεγαλύτερος από εκείνον του εμβολίου. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις συστάσεις για εμβολιασμούς σε έγκυες που πρόκειται να ταξιδέψουν

Σύνοψη συστάσεων

1. Οι υγειονομικοί που φροντίζουν έγκυες γυναίκες οφείλουν να αξιολογούν συστηματικά την κατάσταση εμβολιασμού των εγκύων ασθενών τους και να παρέχουν τους κατάλληλους εμβολιασμούς που συστήνονται κατά την εγκυμοσύνη.
2. Όλες οι έγκυες γυναίκες, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, πρέπει να εμβολιαστούν με το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης, το νωρίτερο δυνατό και πριν την έναρξη της δραστηριότητας της γρίπης στην κοινότητα.
3. Όλες οι έγκυες γυναίκες πρέπει να λάβουν μια μόνο δόση Tdap σε κάθε κύηση, ιδανικά όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά το διάστημα των 27 έως 36 εβδομάδων κύησης. Εάν το Tdap δεν είναι διαθέσιμο τότε μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια το Tdap-IPV.
4. Ιδανικά, οι γυναίκες θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι ασθενειών που μπορούν να προληφθούν από εμβόλια πριν από τη σύλληψη σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα εμβολιασμού ενηλίκων. Ειδικότερα, για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εξασφάλιση της ανοσίας κατά της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς, καθώς και της ανεμευλογιάς είναι σημαντική, καθώς ο εμβολιασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η λοίμωξη κατά την κύηση μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την έκβαση της εγκυμοσύνης και την υγεία του εμβρύου.
5. Μη έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν ζωντανό ή ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο θα πρέπει να συμβουλευούνται για να καθυστερήσουν την εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

6. Ο ατυχηματικός εμβολιασμός με εμβόλιο που περιέχει ζωντανό ή ζωντανό εξασθενημένο μικροοργανισμό (όπως MMR και ανεμευλογιάς) κατά την διάρκεια της κύησης δεν συνιστά λόγο για διακοπή της εγκυμοσύνης.
7. Ορισμένες έγκυες γυναίκες που ανήκουν σε συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου για νοσηρότητα από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα Α, ή από διεισδυτική πνευμονιοκοκκική ή/και μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο (λόγω υποκείμενων νοσημάτων ή λόγω πρακτικών που τους θέτουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο) θα πρέπει να εμβολιάζονται με τα αντίστοιχα εμβόλια κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.
8. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο έκθεσης τους σε λοιμώξεις στις οποίες είναι επίνοσες, αποφεύγοντας τις μετακινήσεις σε ενδημικές περιοχές (π.χ. περιοχές στις οποίες επικρατεί κίτρινος πυρετός). Σε περίπτωση που το ταξίδι είναι αναπόφευκτο τότε πρέπει να λαμβάνουν μέτρα πρόληψης της έκθεσης και να εμβολιάζονται, εφόσον ο κίνδυνος για τη νόσο είναι μεγαλύτερος από εκείνον του εμβολίου.

Πηγές ενημέρωσης στο Διαδίκτυο

- <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/pregnant-women/index.html>
- https://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf
- <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/vaccine-quiz.html>
- <https://www.nhs.uk/common-health-questions/pregnancy/can-i-have-vaccinations-if-i-am-pregnant/>
- <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/whooping-cough-vaccination-pregnant/>
- <https://www.gov.uk/government/publications/vaccine-in-pregnancy-advice-for-pregnant-women>
- <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-against-pertussis-whooping-cough-for-pregnant-women>
- <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Immunization-Infectious-Disease-and-Public-Health-Preparedness-Expert-Work-Group/Immunization-Implementation-Strategies-for-Obstetrician-Gynecologists>
- <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/expert-answers/vaccines-during-pregnancy/faq-20057799>

Βιβλιογραφία

1. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study. *Vaccine*. 2014;32(44):5787-5793.
2. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):e214-e217.
3. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):941-956.
4. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521-1528.
5. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5).
6. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1355-1361.
7. Blanchard-Rohner G, Meier S, Ryser J, et al. Acceptability of maternal immunization against influenza: the critical role of obstetricians. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(9):1800-1809.
8. Castillo E, Poliquin V. No. 357-Immunization in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2018;40(4):478-489.
9. Cavalcanti DP, Salomao MA, Lopez-Camelo J, Pessoto MA. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Trop Med Int Health*. 2007;12(7):833-837.
10. Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, et al. The PREGVAXGRIP study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of in utero exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf*. 2013;36(6):455-465.
11. Chu HY, Englund JA. Maternal immunization. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):560-568.
12. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-2):1-28.
13. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD002959.
14. DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Crit Rev Toxicol*. 2012;42(3):185-210.
15. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, et al. Tdap Vaccination During Pregnancy and Microcephaly and Other Structural Birth Defects in Offspring. *Jama*. 2016;316(17):1823-1825.

16. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1129-1134.
17. Faucette AN, Pawlitz MD, Pei B, Yao F, Chen K. Immunization of pregnant women: Future of early infant protection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2549-2555.
18. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, Hills S. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 12 2010;59(RR-1):1-27.
19. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1959;78:1172-1175.
20. Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):984-988.
21. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539-544.
22. Healy CM, Rench MA, Montesinos DP, Ng N, Swaim LS. Knowledge and attitudes of pregnant women and their providers towards recommendations for immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015;33(41):5445-5451.
23. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Naleway A, Lee G, Nordin JD. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):659-667.
24. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Risk of Spontaneous Abortion After Inadvertent Human Papillomavirus Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):35-44.
25. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, et al. First Trimester Influenza Vaccination and Risks for Major Structural Birth Defects in Offspring. *J Pediatr*. 2017;187:234-239 e234.
26. Layton JB, Butler AM, Li D, et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine*. 2017;35(33):4072-4078.
27. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4 Pt 2):690-691.
28. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(41):1171-1176.
29. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
30. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1-30.

31. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE31-34.
32. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):560-573.
33. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics.* 2016;138(2).
34. Moro PL, Cragan J, Lewis P, Sukumaran L. Major Birth Defects after Vaccination Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990 to 2014. *Birth Defects Res.* 2017;109(13):1057-1062.
35. Moro PL, Museru OI, Niu M, Lewis P, Broder K. Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):561 e561-566.
36. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(17):1760-1769.
37. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998;148(11):1094-1102.
38. Omer SB. Maternal Immunization. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2497.
39. Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. *Jama.* 2012;308(2):165-174.
40. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3214.
41. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-8):1-24.
42. Quiambao BP, Nohynek HM, Kayhty H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. *Vaccine.* 2007;25(22):4470-4477.
43. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):186-191.
44. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1069-1074.
45. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaioordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine.* 2006;24(9):1421-1426.

46. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-8):1-57.
47. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293-299.
48. Wilson E, Goss MA, Marin M, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S178-184.
49. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1555-1564.

Πίνακας 2: Εμβόλια κατά την κύηση – γενικές συστάσεις

ΕΜΒΟΛΙΟ	Συστήνεται σε κάθε κύηση	Συστήνεται μόνο σε ειδικές ομάδες	Αντενδείκνυται ή δεν συστήνεται
Γρίπης (αδρανοποιημένο)	✓ Σε οποιοδήποτε τρίμηνο ¹		
Τετάνου, διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτη (dTap)	✓ 1 δόση σε κάθε κύηση Στις 27–36εβδ κύησης ²		
Πνευμονιοκόκκου (PPSV23, PCV13)		✓ ³ PPSV23, εφόσον ενδείκνυται	Το PCV13 δεν συστήνεται ⁴
Μηνιγγιτιδόκκου (MCV4)		✓ ⁵ Εφόσον ενδείκνυται	
Ηπατίτιδας Α		✓ ⁶ Εφόσον ενδείκνυται	
Ηπατίτιδας Β		✓ ⁷ Εφόσον ενδείκνυται	
Αιμόφιλου ινφλουέντζα			Δεν συστήνεται
Ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)			Δεν συστήνεται
Μηνιγγιτιδόκκου (MenB)			Δεν συστήνεται ⁸
Ιλαράς, Ερυθράς, Παρωτίτιδας (MMR)			Αντενδείκνυται
Ανεμευλογιάς			Αντενδείκνυται
Έρπητα ζωστήρα			Αντενδείκνυται

¹ Όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά την περίοδο γρίπης, σε κάθε κύηση.² Όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά το διάστημα των 27–36 εβδομάδων, σε κάθε κύηση. Σε περίπτωση που το Tdap δεν είναι διαθέσιμο τότε μπορεί να χορηγηθεί το Tdap-IPV.³ Το PPSV23 συστήνεται σε ανεμβολίαστες έγκυες με χρόνιες καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, δρεπανοκυτταρική αναιμία, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια ηπατοπάθεια/κίρρωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ασπληνία ανατομική ή λειτουργική ή άλλη συγγενής ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια.⁴ Ανεπαρκή δεδομένα, απουσία διεθνών ομοφωνιών και συστάσεων.⁵ Σε έγκυες ηλικίας 11–18 ετών, καθώς και σε έγκυες με HIV λοίμωξη, ανεπάρκεια του συμπληρώματος, θεραπεία με eculizumab, ανατομική ή λειτουργική ασπληνία (δρεπανοκυτταρική αναιμία), επιδημική έξαρση, ταξίδι σε ενδημική περιοχή, εργασία σε μικροβιολογικό εργαστήριο που εκτίθεται συχνά σε καλλιέργειες μηνιγγιτιδοκόκκου.⁶ Συνεκτιμάται ο κίνδυνος έναντι του οφέλους σε επίνουσες έγκυες με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης ή με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών σε περίπτωση μόλυνσης (άτομα που ασχολούνται με επεξεργασία ή διακίνηση τροφίμων, χρόνια ηπατοπάθεια, δ/χη πηκτικότητας, ταξίδι σε ενδημική περιοχή, χρήση ενδοφλέβιων ή μη ναρκωτικών ουσιών, εργασία με πειραματόζωα, πρωτεύοντα ή έγκυος < 40 ετών με πρόσφατη έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Α).⁷ Συνεκτιμάται ο κίνδυνος έναντι του οφέλους σε επίνουσες έγκυες με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης (επαγγελματίες υγείας, έγκυες σε επαφή με πάσχοντες φορείς στο οικιακό περιβάλλον ή με ερωτικό σύντροφο φορέα, με παραπάνω από έναν ερωτικό σύντροφο τους προηγούμενους 6 μήνες, με ιστορικό σεξουαλικού μεταδιδόμενου νοσήματος, χρήση ενδοφλέβιων ουσιών, χρόνια ηπατοπάθεια, HIV λοίμωξη, ή ταξίδι σε ενδημική περιοχή).⁸ Λόγω ανεπαρκών δεδομένων ασφαλείας, συστήνεται μόνο σε περιστάσεις που το όφελος ξεπερνάει κάποιο δυνητικό κίνδυνο και μετά από συμβουλή ειδικού.

Πίνακας 3: Κύηση και ταξίδι - εμβολιασμοί

Εμβόλιο	Συστάσεις
Πολιομυελίτιδας αδρανοποιημένο	Ενδείκνυται σε ενδημικές περιοχές ή αν ο κίνδυνος έκθεσης είναι υψηλός
Ηπατίτιδα Α	Συνιστάται εφόσον υπάρχει κίνδυνος
Ηπατίτιδα Β	Συνιστάται εφόσον υπάρχει κίνδυνος
Μηνιγγιγιδόκοκκου (MCV4)	Μπορεί να χορηγηθεί αν επισκεφθεί περιοχή με επιδημία ή ο κίνδυνος έκθεσης είναι υψηλός.
Τυφοειδής πυρετός (VICPS)	Συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου (ταξίδι σε ενδημικές περιοχές)
Κίτρινος πυρετός	Αντενδείκνυται - Οδηγίες προστασίας από δάγματα κουνουπιών Μόνο αν ο κίνδυνος έκθεσης υπερέχει εκείνον των ανεπιθύμητων ενεργειών, συστήνεται εμβολιασμός της εγκύου.
Ιαπωνική εγκεφαλίτιδα	Συνιστάται να εμβολιάζονται αν ο κίνδυνος για τη νόσο είναι μεγαλύτερος από εκείνον του εμβολίου

Ομάδα Εργασίας 2: Πρόληψη και αντιμετώπιση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)

Συντονιστές: Α. Αντωνιάδου, Ε. Ροηλίδης

Μέλη: Α. Αθανασιάδης, Π. Αντσακλής, Π. Γιαξή, Ε. Χατζηδάκη, Ο. Τσιάτσιου

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- 1. Πρέπει να γίνεται screening εγκύων; Αν ναι, σε ποια εβδομάδα κύησης; Οδηγίες ανάλογα με αποτέλεσμα ορολογικού ελέγχου. Πότε συστήνεται ορολογικός έλεγχος για CMV;**
- 2. Αντιμετώπιση εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση**
- 3. Σε ποιες περιπτώσεις ελέγχουμε νεογνά για πιθανή cCMV λοίμωξη; Ποιες εξετάσεις διενεργούνται;**
- 4. Ενδείξεις θεραπείας νεογνού. Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία. Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη**

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι η συχνότερη συγγενής λοίμωξη σήμερα και είναι από τα συχνότερα αίτια βαρηκοΐας. Η επιδημιολογία της διαφέρει από χώρα σε χώρα καθώς και η διαγνωστική προσέγγιση. Στη χώρα μας συνηθίζεται να γίνεται επιδημιολογικός έλεγχος στην εγκυμοσύνη και να ακολουθούνται διάφοροι αλγόριθμοι παρακολούθησης ή/και αντιμετώπισης στη συνέχεια. Η Ομάδα Πρόληψης και Αντιμετώπισης λοίμωξης από CMV μετά από εκτενείς συζητήσεις προσπάθησε ομόφωνα να απαντήσει στα ερωτήματα που ετέθησαν και να μορφοποιήσει κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την πρόληψη και αντιμετώπιση συγγενών λοιμώξεων από CMV στην Ελλάδα.

Ερώτημα 1ο: Πρέπει να γίνεται screening εγκύων; Αν ναι, σε ποια εβδομάδα κύησης; Οδηγίες ανάλογα με αποτέλεσμα ορολογικού ελέγχου. Πότε συστήνεται ορολογικός έλεγχος για CMV;

- Στην Ελλάδα οι άνοσες έγκυες φαίνεται να πλησιάζουν το 60-65%
- Δημοσιονομικά, ο πληθυσμός των εγκύων πρέπει να εξετάζεται για CMV
- Ο πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων για CMV πρέπει να γίνεται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, κατά την πρώτη επίσκεψη και όσο το δυνατόν πιο νωρίς.

- Ανάλογα με το αποτέλεσμα των πρώτων εξετάσεων (IgG & IgM) θα πρέπει να ακολουθείται ο ακόλουθος αλγόριθμος:

Σενάριο 1^ο: IgG (+) & IgM (-)

Η έγκυος θεωρείται άνοση και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος

Σενάριο 2^ο: IgG (-) & IgM (-)

Η έγκυος θεωρείται επίνωση και θα πρέπει να γίνει έλεγχος των αντισωμάτων άλλες 3 φορές τουλάχιστον εφόσον τα IgG & IgM παραμένουν αρνητικά (-), στις 16-18 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες και στις 30 εβδομάδες.

Εάν σε κάποιες από τις επόμενες εξετάσεις (δηλαδή μετά το 1^ο τρίμηνο) παρατηρηθεί αλλαγή στα IgG ή/και στα IgM τότε θα πρέπει να ακολουθείται κάποιος από τους παρακάτω αλγόριθμους.

Σενάριο 3^ο: IgG (+) & IgM (+)

Θα πρέπει να γίνεται επανέλεγχος IgG & IgM σε 10-15 ημέρες

Σενάριο 3^α: αν κατά τον επανέλεγχο IgG (+) & IgM (-) θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω έλεγχος μόνο επί ενδείξεων

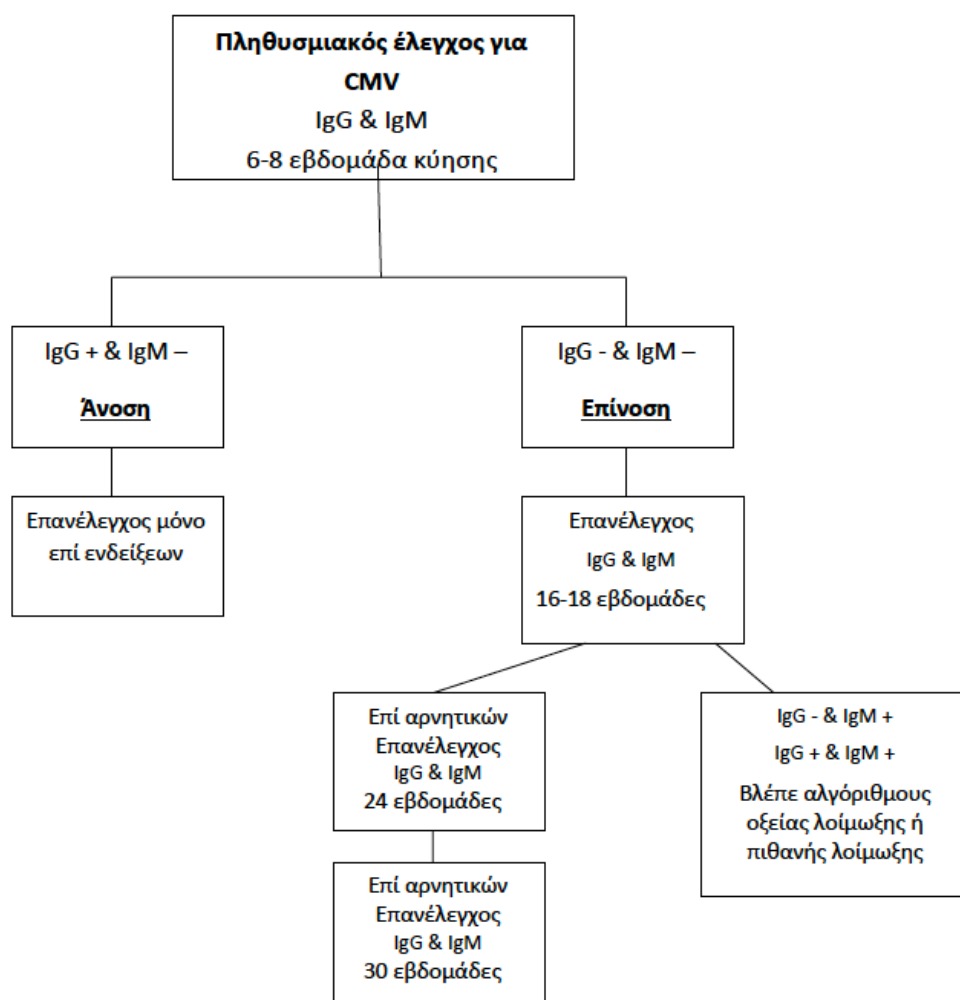
Σενάριο 3^β: αν κατά τον επανέλεγχο IgG (+) & IgM (+) παραμένουν θετικά θα πρέπει να πραγματοποιείται IgG avidity test κατά προτίμηση έως τις 16-18 εβδομάδες, που έχει καλύτερα αποτελέσματα. Ανάλογα με το αποτέλεσμα του IgG avidity θα κρίνεται αν πρόκειται για παλαιά λοίμωξη, οπότε δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος ή για πρόσφατη λοίμωξη, οπότε προγραμματίζεται αμνιοπαρακέντηση ιδανικά μετά την 21^η εβδομάδα της κύησης ή τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά από την πιθανή λοίμωξη.

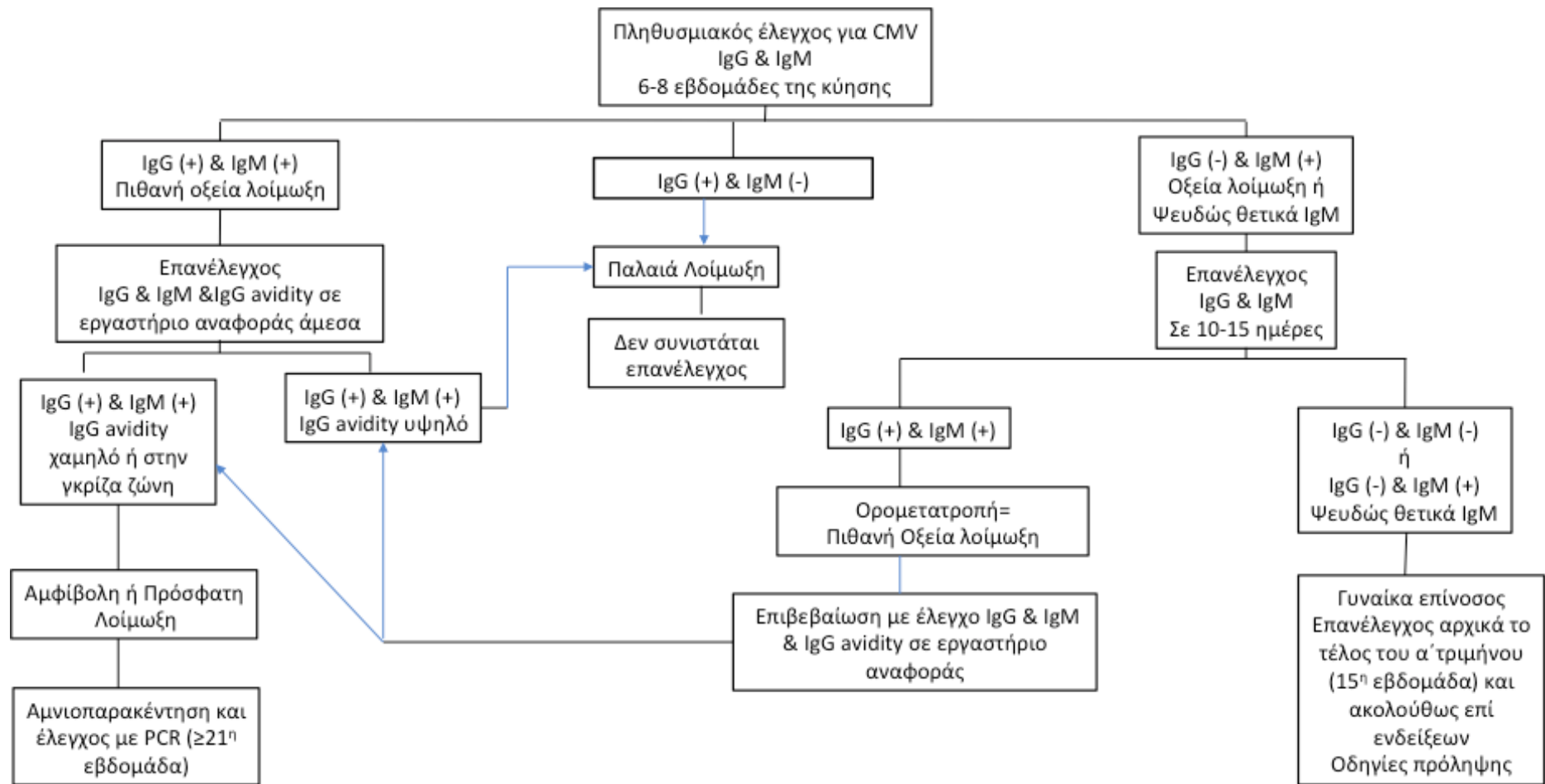
Σενάριο 4^ο: IgG (-) & IgM (+)

Πρόκειται για οξεία λοίμωξη ή ψευδώς θετική εξέταση και συστήνεται επανέλεγχος σε 10-15 ημέρες IgG & IgM.

Σενάριο 4^α: Εφόσον στον επανέλεγχο IgG (-) & IgM (-) πρόκειται για ψευδώς θετικά αποτελέσματα και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος

Σενάριο 4^β: Εφόσον στον επανέλεγχο IgG (-) & IgM (+) ή IgG (+) & IgM (+) θα πρέπει να πραγματοποιείται IgG avidity test κατά προτίμηση έως τις 16-18 εβδομάδες. Ανάλογα με το αποτέλεσμα του IgG avidity θα κρίνεται αν πρόκειται για παλαιά λοίμωξη, οπότε δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος ή για πρόσφατη λοίμωξη οπότε προγραμματίζεται αμνιοπαρακέντηση, ιδανικά μετά την 21^η εβδομάδα της κύησης ή τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά από την πιθανή λοίμωξη.





Ορολογικός έλεγχος

- ❖ Απαραίτητα δύο δείγματα ορού με μεσοδιάστημα 2-3 εβδομάδων, που φυλάσσονται σε -20°C
- ❖ Πρέπει να εξετάζονται την ίδια μέρα, ταυτόχρονα, από το ίδιο εργαστήριο, με ίδια μέθοδο

Αμνιοπαρακέντηση: για απομόνωση του ιού μετά από την 20^η εβδομάδα κύησης και 7 εβδομάδες μετά την υποτιθέμενη μόλυνση!

Μέθοδος ελέγχου του αμνιακού υγρού

- Απομόνωση ιού με καλλιέργεια ευαισθησία 70-80%
- Απομόνωση CMVDNA με PCR ευαισθησία 90-98% (**εξέταση εκλογής**)
- Εξέταση και 2^{ου} δείγματος μετά 7 εβδ. (*Επί αμφιβολίας της χρονικής στιγμής που συνέβη η υποτιθέμενη μόλυνση, επανάληψη της αμνιοπαρακέντησης μετά από 7 εβδομάδες από την 1^η*)
- Μέτρηση ιικού φορτίου καθορίζει βαρύτητα νόσου νεογνού (*Το ύψος του ιικού φορτίου στο αμνιακό υγρό δεν καθορίζει τη βαρύτητα της βλάβης του εμβρύου. Αντιθέτως υψηλό φορτίο ($\geq 10^5$) στο αίμα του εμβρύου μετά από παρακέντηση της ομφαλικής φλέβας, έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της προσβολής*)

Σε εγκύους με υπόνοια πρωτολοίμωξης:

Ευαισθησία απομόνωσης του ιού ανάλογα με την εβδομάδα κύησης:

97% μετά από την 20^η εβδομάδα κύησης

73% πριν από την 20^η εβδομάδα κύησης

Ευαισθησία απομόνωσης του ιού ανάλογα με την εβδομάδα μόλυνσης:

50% όταν ελέγχεται 8 εβδομάδες μετά από τη μόλυνση

91,3% όταν ελέγχεται 13 εβδομάδες μετά από τη μόλυνση

Ερώτημα 2^ο: Αντιμετώπιση εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά τη κύηση

Η οξεία CMV λοίμωξη (primary infection) ορίζεται ως: 1) Ορομετατροπή από αρνητικά IgG και IgM αντισώματα έναντι του CMV σε θετικά, ή 2) παρουσία θετικών αντισωμάτων IgM και IgG έναντι του CMV ταυτόχρονα με CMV-IgG avidity χαμηλό με ή χωρίς ιαιμία (PCR για CMVDNA θετική στο αίμα της εγκύου)

Με τη διάγνωση της οξείας CMV λοίμωξης στην έγκυο γυναίκα συνιστάται η ενημέρωση των γονέων για την πιθανότητα μετάδοσης ανάλογα με την ηλικία της κύησης κατά την οποία εμφανίζεται η οξεία λοίμωξη και τον κίνδυνο βλάβης στο νεογνό που τη συνοδεύει.

Η πιθανότητα μετάδοσης κατά την πριν -και περί την σύλληψη περίοδο (10 εβδομάδες πριν την ημερομηνία τελευταίας εμμηνορρυσίας έως και 4 εβδομάδες και 6 ημέρες μετά) είναι 17-34%, αλλά η μετάδοση στο έμβρυο δε συνοδεύεται από συγγενείς ανωμαλίες.

Η πιθανότητα μετάδοσης κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι 35-45%, με 1 στα 4 παιδιά με συγγενή λοίμωξη να έχει κάποιου είδους κατάλοιπα. Η πιθανότητα βλάβης είναι μεγαλύτερη και σοβαρότερη, αν η μετάδοση γίνει κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης

(εβδομάδες 5-14). Σε παλαιότερες μελέτες, η μετάδοση κατά το δεύτερο τρίμηνο (εβδομάδες 15-27) είχε κίνδυνο κυρίως βαρηκοΐας, σε ποσοστό 2.5%-8%, ενώ σε πρόσφατη πολύ καλά σχεδιασμένη μελέτη η πιθανότητα βλάβης μετά από μετάδοση κατά το δεύτερο τρίμηνο εμφανίζεται μηδενική.

Κατά το τρίτο τρίμηνο (εβδομάδες 28-τέλος κύησης) η πιθανότητα μετάδοσης στο έμβρυο είναι μεγαλύτερη, έως και 70%, αλλά δε συνοδεύεται από βλάβες στο νεογνό.

Ερώτημα Α: Μπορεί να προληφθεί η μετάδοση της CMV λοίμωξης στο έμβρυο σε έγκυο γυναίκα με οξεία λοίμωξη από CMV;

- Δεν υπάρχει θεραπεία που να υποστηρίζεται από μελέτες με ισχυρή επιστημονική ένδειξη, η οποία να μπορεί να αποτρέψει τη μετάδοση στο έμβρυο.
- Έχει δοκιμασθεί η χορήγηση της ειδικής για τον CMV σφαιρίνης (CMV-HIG), για την οποία υπάρχουν στοιχεία μικρής/μέτριας ισχύος ότι μπορεί να μειώσει τη μετάδοση στο νεογνό κατά τουλάχιστον 50%.
- Η μόνη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με σχετικά μικρό αριθμό κυήσεων δεν κατέγραψε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα από τη χορήγηση της CMV-HIG σε δόση 100 IU/Kg ανά μήνα.
- Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν βελτιωμένο αποτέλεσμα, αν η CMV-HIG χορηγείται ανά 15νθήμερο, σε δόση 200 IU/Kg, μέχρι την αμνιοπαρακέντηση και σε οξείες λοιμώξεις του πρώτου 3μήνου.

Α. Στην έγκυο γυναίκα με οξεία CMV λοίμωξη:

I. Κατά την περίοδο από 10 εβδομάδες πριν την ημερομηνία τελευταίας εμμηνορρυσίας έως και 4 εβδομάδες και 6 ημέρες μετά, όπως και κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται διαβεβαίωση των γονέων για την καλή πρόγνωση στην έκβαση της κύησης, υποστήριξη για την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης και έλεγχος του νεογνού μετά τη γέννηση

II. Κατά το πρώτο/δεύτερο τρίμηνο της κύησης συνιστάται παρακολούθηση και αμνιοπαρακέντηση στο τέλος της 21^{ης} εβδομάδας της κύησης (και τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την οξεία λοίμωξη)

III. Αν οι γονείς το επιθυμούν συνιστάται η παραπομπή σε ειδικό κέντρο για να συζητηθεί η χορήγηση CMV-HIG μέχρι την αμνιοπαρακέντηση

Ερώτημα Β. Σε έγκυο γυναίκα με οξεία λοίμωξη από CMV στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, με θετική PCR για CMVDNA στο αμνιακό υγρό, η οποία τεκμηριώνει τη συγγενή λοίμωξη του εμβρύου, μπορούν να προληφθούν οι σοβαρές βλάβες στο νεογνό;

- Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για αποτελεσματική θεραπεία
- Έχει δοκιμασθεί με μικρής/μέτριας ισχύος δεδομένα η χορήγηση σφαιρίνης (CMV-HIG) και η χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε μεγάλη δόση (8 g) οι οποίες φαίνεται να αυξάνουν τα ποσοστά γέννησης ασυμπτωματικού νεογνού (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

- Η χορήγηση βαλακυκλοβίρης βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο μελέτης και δε συνιστάται, έως ότου υπάρξουν περισσότερα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (μόνο στο πλαίσιο μελέτης)

Β. Η έγκυος γυναίκα με τεκμηριωμένη συγγενή λοίμωξη στο έμβρυο μετά από αμνιοπαρακέντηση, παρακολουθείται συχνά υπερηχογραφικά (ανά 15-20 μέρες) σε όλη τη διάρκεια της κύησης

- Η παρουσία φυσιολογικού υπερηχογραφήματος φαίνεται να έχει μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία για την παρουσία συμπτωματικής νόσου στο νεογνό (95%)
- Αν οι γονείς το επιθυμούν μπορεί να γίνει παραπομπή σε ειδικό κέντρο για να συζητηθεί η χορήγηση CMV-HIG, για την οποία υπάρχουν περισσότερα δεδομένα ασφάλειας
- Αν υπερηχογραφικά υπάρχουν σοβαρές βλάβες, ειδικά στο ΚΝΣ, συζητείται με τους γονείς η πρόγνωση και η δυνατότητα διακοπής της κύησης

Σοβαρές U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Ήπιες βαρύτητας U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Εξωεγκεφαλικές U/S ανωμαλίες
Κοιλιομεγαλία $\geq 15\text{mm}$	Ήπια κοιλιομεγαλία ($>10-15\text{ mm}$)	Υπερηχογενές έντερο
Περικοιλιακή υπερηχογένεια	Ενδοκοιλιακές συμφύσεις	Ηπατομεγαλία (αρ.λοβός $\geq 40\text{mm}$)
Υδροκέφαλος	Ενδοεγκεφαλικές ασβεστώσεις	Σπληνομεγαλία (μεγαλύτερη επιμήκης $\geq 40\text{mm}$)
Μικροκεφαλία $<-2\text{SD}$	Υποεπενδυματικές κύστες	Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ($<5^{\text{η}}$ εκατ. θέση)
Διεύρυνση μεγάλης δεξαμενής $\geq 8\text{mm}$	Κύστες χοριοειδών πλεγμάτων	Ολιγοϋδράμνιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $<2.5\text{cm}$)
Υποπλασία βερμίου	Ασβεστώσεις στα lenticulostriate αγγεία	Πολυδράμνιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $>10\text{cm}$)
Πορεγκεφαλία		Ασκίτης
Λειεγκεφαλία		Πλευριτική συλλογή
Περικοιλιακές κυστικές βλάβες λευκής ουσίας		Εμβρυικός ύδρωπας, υποδόριο οίδημα
Αγενεσία μεσολοβίου		Πλακουντομεγαλία ($\geq 40\text{mm}$)
		Ενδοηπατικές ασβεστώσεις

Ερώτημα 3ο: Σε ποιες περιπτώσεις ελέγχουμε νεογνά για πιθανή cCMV λοίμωξη; Ποιες εξετάσεις διενεργούνται;

Θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανή cCMV λοίμωξη:

- Τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρα με γνωστή ή ύποπτη ενδομήτρια CMV λοίμωξη (Quality C, Strength 1)
- Τα νεογνά με νευροαισθητήριο βαρηκοΐα (Quality B, Strength 1)
- Τα νεογνά με σημεία, συμπτώματα & εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή CMV λοίμωξη (Quality B, Strength 1)

Σημεία, συμπτώματα & εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή CMV λοίμωξη

- Φυσική εξέταση
 - Μικροκεφαλία (ΠΚ <-2SD για την ηλικία κύησης και το φύλο)
 - Πετέχειες ή πορφύρα ή blueberry muffin rash που εμφανίζεται τις πρώτες ώρες της ζωής και επιμένει για εβδομάδες μέχρι ώρες μετά τη γέννηση
 - Ίκτερος (παρατεινόμενος ή αμέσου τύπου)
 - Ηπατοσπληνομεγαλία
 - Σπασμοί
 - Λήθαργος/υποτονία
 - Μειωμένες θηλαστικές κινήσεις
- Εργαστηριακή, απεικονιστική και λοιπή διερεύνηση
 - Θρομβοπενία
 - Αναιμία
 - Λευκοπενία
 - Τρανσαμινασαιμία
 - Νευροαπεικόνιση (ευρήματα συμβατά όπως περικοιλιακές αποτιτανώσεις, κοιλιομεγαλία, περικοιλιακές κύστεις, αγγειοπάθεια φακοραβδωτών αρτηριών, ατροφία φλοιού, παχυγυρία, λευκοεγκεφαλοπάθεια)

Οφθαλμολογική εκτίμηση (ευρήματα συμβατά, όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ατροφία οπτικού νεύρου και καταρράκτης)

Σε ότι αφορά στα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από αυτό που αντιστοιχεί στην ηλικία κύησης και το φύλο τους (SGA), δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση για την υποστήριξη του ελέγχου όλων των SGA νεογνών. Οι περισσότεροι συμφωνούν με τον έλεγχο των συμμετρικού τύπου SGA (Quality C, Strength 2). Σε ότι αφορά στον έλεγχο στα πρόωρα νεογνά, θα βοηθούσε στη διαχείριση των <28 εβδομάδων με σκοπό την οριοθέτηση συγγενούς και περιγεννητικής νεογνικής λοίμωξης. Ωστόσο, το κόστος είναι μεγάλο και δεν προτείνεται με το δεδομένο ότι η περιγεννητική λοίμωξη δε σχετίζεται με απώτερα προβλήματα (Quality B, Strength 2)

Η διαγνωστική προσέγγιση στο νεογνό

Εξέταση εκλογής αποτελεί η ανίχνευση του ιού στα ούρα με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR), εξέταση με άριστη ευαισθησία στο 100% και ειδικότητα στο 99%. Η λήψη του δείγματος πρέπει να γίνει τις πρώτες 21 ημέρες της ζωής, ιδανικά στις πρώτες 14 ημέρες (Quality B, Strength 1). Εάν το αποτέλεσμα είναι

αρνητικό, δε συνιστάται επανάληψη. Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η λήψη σάλιου πριν από τη σίτιση για ανίχνευση του ιού επίσης με PCR. Ωστόσο, επί θετικού αποτελέσματος είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση με δείγμα ούρων προς αποφυγή ψευδώς θετικού αποτελέσματος (Quality B, Strength 1). Μετά την 21^η ημέρα ζωής, μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ξηρές σταγόνες αίματος που έχουν ληφθεί τις πρώτες ημέρες της ζωής σε κάρτα Guthrie και να γίνει ανίχνευση του DNA του ιού με PCR. Ωστόσο, είναι μια εξέταση με χαμηλή ευαισθησία και το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης (Quality B, Strength 1).

Ο συμπληρωματικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει

- Γενική εξέταση αίματος
- Ηπατική λειτουργία, χολερυθρίνη ολική και άμεση
- Νεφρική λειτουργία
- PCR στο αίμα ως προγνωστικός δείκτης της πορείας της νόσου. Αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο (Quality C, Strength 2)
- PCR, πρωτεΐνη και κύτταρα ENY (Quality C, Strength1)
- Ακοολογικός έλεγχος. Δεν αρκεί ο έλεγχος με ωτοακουστικές εκπομπές, απαραίτητη η διενέργεια προκλητών ακουστικών δυναμικών ABR. (Quality A, Strength 1)
- Οφθαλμολογικός έλεγχος (Quality A, Strength 1)
- Απεικονιστικός έλεγχος ΚΝΣ
Υπερηχογράφημα (Quality A, Strength1)
Μαγνητική Τομογραφία στα νεογνά με παθολογική νευρολογική σημειολογία ή παθολογικά ευρήματα από το υπερηχογράφημα (Quality C, Strength1)

Ερώτημα 4^ο: Ενδείξεις θεραπείας νεογνού. Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία. Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη

Ενδείξεις θεραπείας νεογνού

Μόνο τα νεογνά που έχουν συμπτωματική cCMV λοίμωξη θεραπεύονται όπως φαίνεται σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια της συμπτωματικής λοίμωξης:

Κριτήρια cCMV λοίμωξης και

- >1 από τα παρακάτω:
 - Ίκτερος
 - Πετέχειες
 - Πορφύρα (blueberry muffin rash)
 - Ηπατοσπληνομεγαλία (>2cm από το πλευρικό τόξο ή αύξηση για την ηλικία στο U/S)
 - Μικροκεφαλία (ΠΚ < -2SD από ΜΟ)
 - Σπασμοί
 - Λήθαργος/υποτονία
 - Μειωμένες θηλαστικές κινήσεις
 - Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (ΒΓ < -2SD από ΜΟ)
 - Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ατροφία οπτικού νεύρου, καταρράκτης
- και/ή ≥1 από
 - Παθολογικά ευρήματα εργαστηριακού ελέγχου (PLT < 100.000/mm³, AST > 80 IU/ml, άμεση χολερυθρίνη > 2mg/dl)
 - Έκπτωση ακοής (>25 dB στις ABR)
- και/ή ≥1 από
 - παθολογικό US εγκεφάλου
 - παθολογική MRI εγκεφάλου

Κλινικές εκδηλώσεις	Θεραπευτικό σχήμα	Βαθμολόγηση
«Σοβαρή» νόσος		
ΚΝΣ Μικροκεφαλία Ενδοκράνιες επασβεστώσεις Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα Διαταραχές της λευκής ουσίας (ή άλλα ευρήματα στην MRI εγκεφάλου συμβατά με cCMV λοίμωξη)	Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: 6 μήνες	Ισχυρή
Απειλητική για τη ζωή νόσος Βαριά πολυοργανική νόσος εκτός ΚΝΣ Βαριά νόσος με συμμετοχή ενός συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας και εκσεσημασμένης ηπατοσπληνομεγαλίας	Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: min 6 εβδομάδες έως 6 μήνες	Μέτρια
Μόνο διαταραχές ακοής	Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: 6 μήνες	Αδύναμη
«Μέτριας» βαρύτητας νόσος		
Επιμονή (>2 εβδομάδες) παθολογικών αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων > 2 εκδηλώσεις «ήπιας» νόσου	Συζήτηση με ειδικό Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: min 6 εβδομάδες έως max 6 μήνες	Αδύναμη προς μέτρια
«Ήπιας» βαρύτητας νόσος		
➤ Μεμονωμένα (1 ή max 2) ευρήματα χωρίς κλινική σημασία ή παροδικού χαρακτήρα πχ: • πετέχειες • ήπια ηπατοσπληνομεγαλία • βιοχημικές/αιματολογικές διαταραχές (ήπια θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, οριακή αύξηση ηπατικών ενζύμων ή άμεση υπερχολερυθριναιμία) ➤ SGA (< -2SD) χωρίς μικροκεφαλία χωρίς κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα (± CMV ιαμμία)	Όχι θεραπεία	Αδύναμη

Η θεραπεία χορηγείται ως εξής:

Στη συζήτηση επικράτησε η άποψη ότι τα συμμετρικά SGA με cCMV λοίμωξη θα πρέπει να ελέγχονται για άλλα προβλήματα και να παρακολουθούνται όπως και τα υπόλοιπα παιδιά με cCMV, αλλά να μη λαμβάνουν θεραπεία.

Φάρμακο εκλογής:

1) po valganciclovir 16mg/kg/δόση x 2

2) iv ganciclovir 6mg/kg/δόση x 2

Όταν δεν είναι δυνατή η από του στόματος αγωγή ή υπάρχουν αμφιβολίες ως προς την απορρόφηση του φαρμάκου από το γαστρεντερικό σύστημα (αφορά νεογνά ηλικίας κύησης ≥ 32 εβδομάδων) χορηγείται iv ganciclovir.

Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία

- Γενική αίματος, ηπατικές δοκιμασίες, ουρία και ηλεκτρολύτες ανά εβδομάδα για τις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια 1 φορά τον μήνα ως το τέλος της θεραπείας
- Ζύγισμα βάρους σώματος με αναπροσαρμογή της δόσης ταυτόχρονα με την διενέργεια του εργαστηριακού ελέγχου
- Μέτρηση ιικού φορτίου στην έναρξη της θεραπείας

Η μέτρηση του ιικού φορτίου ανά 2–4 εβδομάδες (όχι ομοφωνία, αδύναμη βαθμολόγηση) τέθηκε σε συζήτηση αλλά προς το παρόν δεν προτάθηκε να γίνεται.

Διαφοροποίηση της αγωγής αν:

- εμφανισθούν σημεία τοξικότητας (αυξημένη πιθανότητα σε ηλικία <36 εβδομάδων ή σε νεφρική ανεπάρκεια)

Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη**Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη στο οποίο ΔΕΝ χορηγήθηκε θεραπεία**

Ακουολογικός έλεγχος: ανά 3 μήνες το πρώτο έτος

ανά 6 μήνες ως 3 ετών

ανά 1 έτος ως 5 ετών

Νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση από ειδικό στο 1^ο – 2^ο έτος ζωής και στη συνέχεια ως την ηλικία των 5 ετών ανά έτος

Οφθαλμολογικός έλεγχος στην αρχή και μόνο επί κλινικών ευρημάτων τακτικός επανέλεγχος

Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη στο οποίο χορηγήθηκε θεραπεία

Ακουολογικός έλεγχος: ανά 3 μήνες το πρώτο έτος

ανά 6 μήνες ως 3 ετών

ανά 1 έτος ως 5 ετών

Νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση από ειδικό στο 1^ο – 2^ο έτος ζωής και στη συνέχεια ως την ηλικία των 5 ετών ανά έτος

Οφθαλμολογικός έλεγχος στην αρχή και ανά έτος ως την ηλικία των 5 ετών

Βιβλιογραφία

1. American Academy of Pediatrics. Red Book (2018)
2. Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011;52:244-246.
3. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary Infections are Limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1526-1532.
4. Gantt S, Bitnun A, Renaud C, Kakkar F, Vaudry W. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infections. *Paediatr Child Health*. 2017;22:72-74.
5. 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 hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;1-7.
6. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:15-26.
7. Kagan KO, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30:355-360.
8. Khalil A, Heath P, Jones C, et al, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital cytomegalovirus infection: Update on treatment. Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG*. 2018;125:e1-e11.
9. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:342.e1-342.e9.
10. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1205-1213.
11. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177-e188.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Hughes, BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series I #39, smfm.org

Ομάδα Εργασίας 3: Πρόληψη και αντιμετώπιση λοίμωξης από τοξόπλασμα

Συντονιστές: Ε. Γιαμαρέλλου, Α. Δαπόντε, Γ. Συρογιαννόπουλος

Μέλη: Γ. Γαλάζιος, Λ. Γαλανή, Μ. Ελευθεριάδης, Ο. Νικολοπούλου, Ε. Παπαθωμά,

Ο. Τσιάτσιου

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

1. Πρέπει να γίνεται screening εγκύων; Αν ναι, σε ποια εβδομάδα κύησης; Οδηγίες ανάλογα με το αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου. Πότε συστήνεται ορολογικός έλεγχος για τοξόπλασμα;
2. Αντιμετώπιση εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση
3. Σε ποιες περιπτώσεις ελέγχουμε νεογνά για πιθανή συγγενή λοίμωξη από τοξόπλασμα; Ποιες εξετάσεις διενεργούνται;
4. Ενδείξεις θεραπείας νεογνού. Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία.

Εισαγωγή

Η οξεία λοίμωξη της μητέρας με *Toxoplasma gondii* μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να διατρέχει λάθρα με σημαντικές επιπτώσεις στο έμβρυο. Η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των εγκύων γυναικών με οξεία λοίμωξη από τοξόπλασμα είναι εξαιρετικής σημασίας διότι συμβάλει στη μείωση των ποσοστών της κάθετης μετάδοσης καθώς και της σοβαρότητας της νόσου στο προσβεβλημένο έμβρυο.

Στην Ελλάδα το ποσοστό των επίνοσων εγκύων για το τοξόπλασμα προσεγγίζει το 70-80% ενώ ο ορολογικός έλεγχος αποτελεί το κύριο εργαλείο που όταν χρησιμοποιείται σωστά μπορεί να οδηγήσει στη σωστή διάγνωση των οξέως προσβεβλημένων εγκύων γυναικών και υποψηφίων προς θεραπεία.

Ερώτημα 1ο: Πρέπει να γίνεται screening εγκύων; Αν ναι σε ποια εβδομάδα κύησης; Οδηγίες ανάλογα με το αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου. Πότε συστήνεται ορολογικός έλεγχος για τοξόπλασμα;

- Συστήνεται να πραγματοποιείται αρχικός έλεγχος αντισωμάτων IgG & IgM για *Toxoplasma gondii* (screening) όσο το δυνατό νωρίτερα στο 1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης με την πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο (συνήθως: 6η-8η εβδομάδα κύησης, οπωσδήποτε όμως πριν την 11η εβδομάδα).

- Σε περίπτωση προγραμματισμένης εγκυμοσύνης καλό θα ήταν να γίνεται screening πριν από την κύηση όπως σε κάθε προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), σπερματέγχυσης (IUI) κλπ. Να σημειωθεί ότι αν στο screening πριν την εγκυμοσύνη διαγνωστεί οξεία λοίμωξη με τοξόπλασμα τότε θα πρέπει να αναβληθεί οποιαδήποτε προσπάθεια για εγκυμοσύνη για τους επόμενους έξι μήνες.
- Επίσης ορολογικός έλεγχος απαιτείται και κατά την παρακολούθηση της επινόσου εγκύου ανά 4-8 εβδομάδες καθ'όλη την εγκυμοσύνη ως και επί κλινικών ενδείξεων νόσου στην έγκυο (τραχηλική λεμφαδενίτιδα, κακουχία, πυρετός, επί συνδρομής που μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση) ή/και υπερηχογραφικών ευρημάτων συμβατών με προσβολή του εμβρύου.
- Ανάλογα με τον αρχικό έλεγχο αντισωμάτων IgG & IgM για τοξόπλασμα συστήνεται η καθοδήγηση της εγκύου με βάση τον ακόλουθο αλγόριθμο 1:

**Αλγόριθμος 1: Αρχικός ορολογικός έλεγχος για *Toxoplasma gondii* στην κύηση IgG & IgM
6η - 8η εβδομάδα κύησης (πριν την 11η εβδομάδα)**

Πιθανή Οξεία ή Οξεία Λοίμωξη

IgG (-) & IgM (+)

Πιθανή Οξεία Λοίμωξη ή ψευδώς θετικά IgM.

Συστήνονται τα παρακάτω:

- Άμεση έναρξη αγωγής με σπιραμυκίνη 3.000.000 IU/8 ώρες την ημέρα **και**
- Επανάληψη IgG και IgM σε εργαστήριο αναφοράς μετά από 3-4 εβδομάδες και εκ νέου αξιολόγηση της εγκύου
 - i. Αν στον επανέλεγχο δε θετικοποιηθούν τα IgG και τα αντισώματα παραμένουν IgG(-) & IgM(+) τότε πρόκειται για ψευδώς θετικά IgM, οπότε συστήνεται διακοπή της σπιραμυκίνης και συνεχίζεται η παρακολούθηση της εγκύου ως επίνωση.
 - ii. Αν θετικοποιηθούν τα IgG και ο έλεγχος αλλάζει σε IgG(+) & IgM(+) τότε πρόκειται για ορομετατροπή και οξεία λοίμωξη οπότε αντιμετωπίζεται με βάση τον αλγόριθμο 2.

IgG (+) & IgM (+)

Πιθανή Οξεία Λοίμωξη

Συστήνονται τα παρακάτω:

- Άμεση έναρξη αγωγής με σπιραμυκίνη 3.000.000 IU/8 ώρες την ημέρα **και**
- Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων εκ νέου σε εργαστήριο αναφοράς IgG, IgM, IgG avidity (& IgA αν υπάρχει δυνατότητα)
 - i. Υψηλό IgG avidity με IgG(+) & IgM(+) ισοδυναμεί με παλαιά λοίμωξη, διακόπτεται η σπιραμυκίνη και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος στην έγκυο ούτε παρακολούθηση των αντισωμάτων
 - ii. Αμφίβολο IgG avidity με IgG(+) & IgM(+) αντιμετωπίζεται ως πιθανή οξεία λοίμωξη
 - iii. Χαμηλό IgG avidity με IgG(+) & IgM(+) πιστοποιεί οξεία λοίμωξη

Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις συνεχίζεται η σπιραμυκίνη και η έγκυος χρήζει περαιτέρω παρακολούθησης, U/S εμβρύου, αμνιοπαρακέντησης, όπως περιγράφεται στο σχετικό πρωτόκολλο αντιμετώπισης της οξείας λοίμωξης (αλγόριθμος 2 & 3).

Χωρίς Λοίμωξη

IgG (+) & IgM (-)

Ανοσία - Παλαιά Λοίμωξη

- Δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος ή παρακολούθηση αντισωμάτων.
- Δεν συνιστάται έλεγχος avidity (εκτός αν το αρχικό screening έγινε μετά τη 18η εβδομάδα οπότε είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί εάν η λοίμωξη εμφανίστηκε κατά την εγκυμοσύνη ή στο απώτερο παρελθόν)

IgG (-) & IgM (-)

Επίνωση έγκυος - Κίνδυνος πρωτολοίμωξης

- Συμβουλευτική για πρόληψη έκθεσης στο *T. gondii* (πίνακας 1)
- Έλεγχος κάθε 4-8 εβδομάδες IgG & IgM αντισωμάτων σε όλη την εγκυμοσύνη για πιθανή ορομετατροπή, με τελευταίο έλεγχο κοντά στον τοκετό.
- Κατά την παρακολούθηση αν εμφανιστεί IgM(+), χορηγούμε θεραπεία με σπιραμυκίνη και ακολουθούμε το πρωτόκολλο της πιθανής οξείας ή οξείας λοίμωξης.

Πίνακας 1: Συμβουλευτική για πρόληψη έκθεσης στο τοξόπλασμα

- Κατανάλωση καλομαγειρεμένου κρέατος ή εναλλακτικά συντήρησή του στους -20°C για 24 ώρες.
- Σχολαστικό πλύσιμο των ωμών λαχανικών πριν την κατανάλωση.
- Αποφυγή επαφής με περιττώματα από αδέσποτες γάτες
- Να φορούν γάντια όταν περιποιούνται τον κήπο και να πλένουν σχολαστικά τα χέρια τους μετά τη δουλειά και ιδιαίτερα πριν το φαγητό.
- Μαχαίρια και άλλα αντικείμενα που ήρθαν σε επαφή με ωμό κρέας θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά πριν την επαναχρησιμοποίηση τους
- Οι γάτες πρέπει να σιτίζονται με ξηρά τροφή, κονσέρβες και καλομαγειρεμένο κρέας και να παραμένουν οικόσιτες. Τα περιττώματά τους πρέπει να απομακρύνονται σε καθημερινή βάση ή να θάβονται βαθιά στο έδαφος για αποφυγή διασποράς των ωοκυστών.
- Κατανάλωση νερού μόνο από επιλεγμένο δίκτυο

Ερώτημα 2ο: Αντιμετώπιση εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά τη κύηση

- **Η οξεία λοίμωξη από *Toxoplasma gondii*** στην εγκυμοσύνη αφορά δύο κατηγορίες γυναικών που προκύπτουν από τον ορολογικό έλεγχο: α) αυτές που εμφανίζουν ορομετατροπή από τον αρχικό αρνητικό έλεγχο IgG & IgM σε θετικό IgG & IgM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και β) αυτές που εμφανίζουν στον αρχικό έλεγχο IgG+, IgM+ σε συνδυασμό με χαμηλό IgG avidity για τοξόπλασμα. Σε μια τρίτη κατηγορία υπάγονται οι γυναίκες όπου το IgG avidity κυμαίνεται στο αρχικό screening στην αμφίβολη ζώνη και η λοίμωξη θεωρείται ως πιθανή οξεία χωρίς όμως η αντιμετώπιση αυτών των γυναικών να διαφέρει στην κλινική πράξη από την οξεία λοίμωξη. Τελευταία σε αυτή την κατηγορία των εγκύων συζητείται αρκετά ο ρόλος των IgA αντισωμάτων αλλά και της PCR στο αίμα σε μια προσπάθεια να πιστοποιηθεί με περισσότερη ακρίβεια η οξύτητα της λοίμωξης.
- **Η πιθανότητα μετάδοσης** του παρασίτου στο έμβρυο είναι συνάρτηση δύο κυρίως παραμέτρων: α) της ηλικίας κύησης - με ποσοστά μετάδοσης χωρίς θεραπεία ~15% στο πρώτο τρίμηνο, ~45% στο δεύτερο και σχεδόν 70% στο τρίτο τρίμηνο ενώ οι βαριές κλινικές εκδηλώσεις που αφορούν τη νευρολογική νόσο στο νεογνό εμφανίζουν κατακόρυφη μείωση όσο προχωράει η εγκυμοσύνη και β) Το χρόνο έναρξης της θεραπευτικής αγωγής στις γυναίκες με πιθανή οξεία ή οξεία λοίμωξη. Η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων στο νεογνό με συγγενή τοξοπλάσμωση αυξάνει σημαντικά όταν η θεραπεία στη μητέρα ξεκινά σε διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων από τη διάγνωση της λοίμωξης σε σχέση με αυτές που ξεκίνησαν θεραπεία εντός 4 εβδομάδων (70% έναντι 19%). Για το λόγο αυτό, χρειάζονται κυρίως οι τακτικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να γίνεται έγκαιρη

διάγνωση της λοίμωξης. Τονίζεται ότι η θεραπεία θα πρέπει να προσφέρεται άμεσα σε κάθε έγκυο γυναίκα με θετικά IgM αντισώματα χωρίς καθυστέρηση εν αναμονή του επαναληπτικού ελέγχου σε εργαστήριο αναφοράς.

- **Αμνιοπαρακέντηση:** Θα πρέπει να γίνεται σε όλες τις έγκυες με οξεία ή πιθανή οξεία λοίμωξη από τοξόπλασμα όπως επίσης και για διαγνωστικούς λόγους σε αμφίβολες περιπτώσεις με άγνωστο αρχικό έλεγχο ή/και παθολογικό U/S. Ο χρόνος διενέργειας της αμνιοπαρακέντησης πρέπει να είναι μετά την 18η εβδομάδα κύησης και αφού έχουν περάσει τουλάχιστον 4 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου. Το αμνιακό υγρό θα πρέπει να αποστέλλεται σε εργαστήριο αναφοράς για τη διενέργεια PCR για *Toxoplasma gondii* αλλά και για ειδική καλλιέργεια σε πειραματόζωα που έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις οριακά θετικής ή ψευδώς θετικής PCR. Η συνολική ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική αξία της PCR κυμαίνεται στο 92% και 98% αντίστοιχα. Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση με το τρίμηνο της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της οποίας συνέβη η μητρική λοίμωξη ενώ η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία αγγίζει το 100% για όλα τα τρίμηνα.
- **Υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου:** Είναι απαραίτητο να γίνεται συστηματικά σε όλες τις οξείες λοιμώξεις ανά 4 εβδομάδες έως τον τοκετό και μπορεί να αναδείξει βλάβες σε περίπτωση συγγενούς τοξοπλάσμωσης όπως- διάταση κοιλιών, υδροκέφαλο, μικροκεφαλία, ενδοκρανιακές ή ηπατικές ασβεστώσεις, ασκίτη, ύδρωπα, πάχυνση πλακούντα, υπερηχογένεια εντέρου ή/και ενδοκαρδίου.
- Η αντιμετώπιση της εγκύου με οξεία λοίμωξη γίνεται με βάση τους ακόλουθους αλγορίθμους 2&3 ανάλογα με την εβδομάδα κύησης που διαπιστώνεται η λοίμωξη:

Αλγόριθμος 2: Αντιμετώπιση εγκύου γυναίκας με πιθανή ή επιβεβαιωμένη οξεία τοξοπλάσμωση < 18 εβδομάδες κύησης

<18 εβ δο μά δες κύ ησ ης	Χαμηλό ή αμφίβολο IgG avidity, ορομετατροπή, θετικά IgG, IgM ή/και IgA
	- Έναρξη αγωγής με σπιραμυκίνη 3.000.000 IU/8 ώρες την ημέρα - Επανάληψη IgG, IgM, IgA, IgG Avidity σε 3-4 εβδομάδες σε αμφίβολες περιπτώσεις.
	Αμνιοπαρακέντηση μετά την 18^η εβδομάδα κύησης και αφού έχουν περάσει τουλάχιστον 4 εβδομάδες από την αρχική λοίμωξη της μητέρας Υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου κάθε 4 εβδομάδες έως τον τοκετό
	- Αν PCR αμνιακού υγρού αρνητική και υπερηχογραφικά δεν διαπιστώνονται ανωμαλίες συνέχιση σπιραμυκίνης έως τον τοκετό - Αν PCR ανιακού υγρού θετική ή/και υπερηχογραφικά ευρήματα αλλαγή αγωγής σε: Πυριμεθαμίνη + Σουλφαδιαζίνη + Λευκοβορίνη έως τον τοκετό

Αλγόριθμος 3: Έγκυος γυναίκα με επιβεβαιωμένη οξεία τοξοπλάσμωση και ορομετατροπή ≥ 18 εβδομάδες κύησης

≥ 18 εβδομάδες κύησης

Χαμηλό IgG avidity, ορομετατροπή, θετικά IgG, IgM ή/και IgA

Έναρξη αγωγής με Πυριμεθαμίνη* + Σουλφαδιαζίνη + Λευκοβορίνη*** (ΠΣΦ)**

*Προσοχή: γενική αίματος εβδομαδιαία λόγω ουδετεροπενίας, αναιμίας, θρομβοπενίας

**Προϋπόθεση να μην υπάρχει έλλειψη G-6-P-D, παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας, αλλεργικών αντιδράσεων και καταστολής μυελού

***Χορηγείται μια επιπλέον εβδομάδα από την διακοπή πυριμεθαμίνης

- Αμνιοπαρακέντηση αφού έχουν περάσει τουλάχιστον 4 εβδομάδες από την αρχική λοίμωξη της μητέρας
- Υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου κάθε 4 εβδομάδες έως τον τοκετό

- Αν PCR αμνιακού υγρού **αρνητική** και υπερηχογραφικά δεν διαπιστώνονται ανωμαλίες αλλαγής αγωγής σε σπιαμυκίνη έως τον τοκετό
- Αν PCR ανιακού υγρού **θετική** ή/και υπερηχογραφικά ευρήματα συνέχιση αγωγής με ΠΣΦ έως τον τοκετό και συζήτηση με τους γονείς αναλόγως και των υπερηχογραφικών ευρημάτων
 - Έλεγχος νεογνού και θεραπεία μετά τη γέννηση

• Δοσολογία Προτεινόμενης Θεραπείας

- **Σπιαμυκίνη:** 3 εκ IU (2 tabl από το παρόν σκεύασμα που κυκλοφορεί) κάθε 8 ώρες κατά προτίμηση 1 ώρα προ φαγητού.
- **ΠΣΦ:** Ανά εβδομάδα εργαστηριακός έλεγχος τοξικότητας και έλεγχος G6PD στην αρχή της αγωγής.
 - ✓ **Πυριμεθαμίνη:** Αρχική φόρτιση με 50mg ανά 12ώρες, για 2 ημέρες και μετά 50 mg άπαξ ημερησίως (Πιθανά τερατογόνος πριν τη 14^η εβδομάδα)
 - ✓ **Σουλφαδιαζίνη:** 1gr κάθε 8 ώρες αν ΣΒ<80 kg ή 1gr κάθε 6 ώρες αν ΣΒ>80 kg
 - ✓ **Λευκοβορίνη (κυκλοφορεί φολλινικό Ca):** 10-20 mg /ημέρα ή 50mg μία φορά την εβδομάδα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά 1 εβδομάδα από την ολοκλήρωση της

- **Εναλλακτική αγωγή:**

Άλλα σχήματα δεν έχουν καθιερωθεί στην εγκυμοσύνη και γενικά δεν συνιστώνται.

Σε περίπτωση δυσανεξίας, αλλεργίας ή μυελοτοξικότητας στο κλασσικό σχήμα ως πιθανές λύσεις θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν

- **Σπιραμυκίνη + TMP/SMX:** έχει δοκιμαστεί σε εγκυμοσύνη σε δόση σπιραμυκίνης: 3 εκ ανά 6ωρο (από τη διάγνωση έως τον τοκετό) & TMP/SMX: 960mg ανά 12ωρο από τη 14η εβδομάδα έως μία εβδομάδα πριν τον τοκετό. Καλά αποτελέσματα σε σύγκριση με Σπιραμυκίνη και Πυριμεθαμίνη/σουλφαδιαζίνη
- **Πυριμεθαμίνη + Λευκοβορίνη + Κλινδαμυκίνη:** Πυριμεθαμίνη ως ανωτέρω και Κλινδαμυκίνη σε δόση 300-600 mg ανά 6ωρο. Δεν υπάρχουν μελέτες σε εγκυμοσύνη αλλά σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους.
- **Πυριμεθαμίνη + Λευκοβορίνη + Αζιθρομυκίνη:** Πυριμεθαμίνη ως ανωτέρω και Αζιθρομυκίνη 250 ή 500 ή 1000 mg σε μία δόση ανά 24ωρο, δεν υπάρχουν μελέτες σε εγκυμοσύνη αλλά λίγα περιστατικά σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους. Δυσανεξία σε μεγάλες δόσεις αζιθρομυκίνης.
- **Σπιραμυκίνη+ Αζιθρομυκίνη:** Υπάρχει μόνο μία αναφορά για χορήγηση συνδυασμού σε τρεις έγκυες με καλή ανταπόκριση
- **Πυριμεθαμίνη + Λευκοβορίνη – Ατοβακόνη:** Η ατοβακόνη σε δόση 1500 mg ανά 12ωρο. Δεν υπάρχουν αναφορές στην εγκυμοσύνη αλλά μόνο σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Ερώτημα 3ο: Σε ποιες περιπτώσεις ελέγχουμε νεογνά για πιθανή συγγενή λοίμωξη από τοξόπλασμα; Ποιες εξετάσεις διενεργούνται;

Θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανή συγγενή λοίμωξη από τοξόπλασμα:

- Τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρα με γνωστή ή ύποπτη ενδομήτρια λοίμωξη από τοξόπλασμα
- Τα νεογνά με βλάβες στους οφθαλμούς συμβατές με οφθαλμική τοξοπλάσμωση
- Τα νεογνά με σημεία, συμπτώματα & εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή λοίμωξη

Σημεία, συμπτώματα & εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή λοίμωξη από τοξόπλασμα:

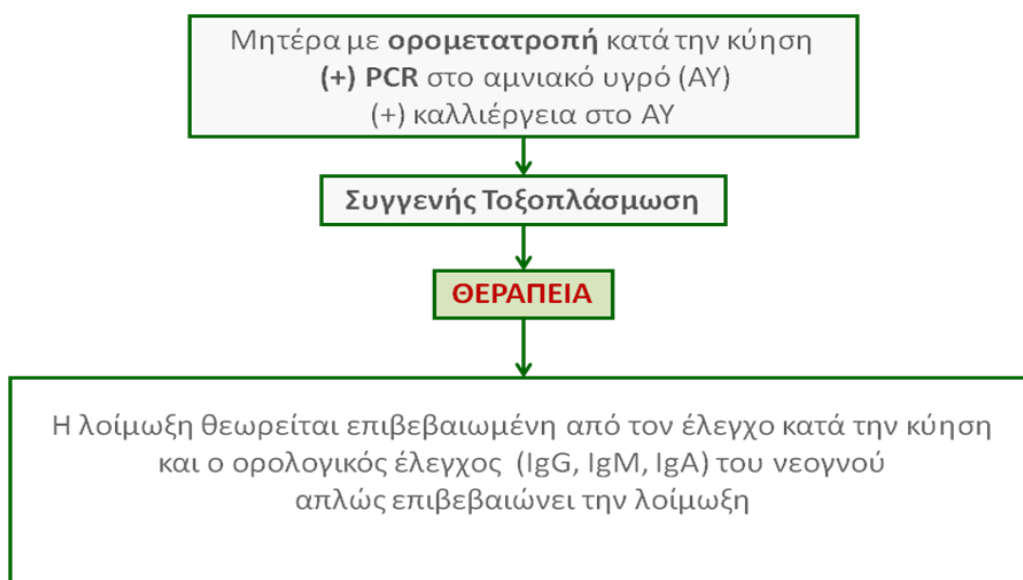
- **Κλινική και νευρολογική εκτίμηση**
 - Υδροκέφαλος
 - Εγκεφαλικές αποιτανώσεις
 - Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα
 - Σπασμοί

- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Ίκτερος
- Εξάνθημα
- **Εργαστηριακός έλεγχος**
 - Γενική αίματος(θρομβοπενία)
 - Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
 - Ορολογικός έλεγχος (IgG, IgM και IgA κατά προτίμηση μέτρηση με την μέθοδο Western Blot στην γέννηση και μετά την 10^η μέρα με την μέθοδο ELISA/CLIA. Σε περίπτωση έλλειψης Western Blot γίνεται έλεγχος με ELISA/CLIA και επί αμφιβολιών επανάληψη >10^η μέρα)
 - PCR αίμα, και ENY (αν ΟΝΠ)
- **Απεικονιστικός έλεγχος**
 - Echo εγκεφάλου, ήπατος/σπληνός
 - MRI εγκεφάλου
 - CT εγκεφάλου **μόνο σε περιστατικά με αυξημένη υποψία αποτιτανώσεων**
- **Οφθαλμολογικός έλεγχος**
- **Ακοολογικός έλεγχος**

Ερώτημα 4ο: Ενδείξεις θεραπείας νεογνού. Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία

Σενάριο 1: Μητέρα με ορομετατροπή κατά την κύηση και (+) PCR και καλλιέργεια για τοξόπλασμα στο αμνιακό υγρό.

Το νεογνό θεωρείται μολυσμένο και αρχίζει θεραπεία. Ακολουθεί η ορολογική επιβεβαίωση

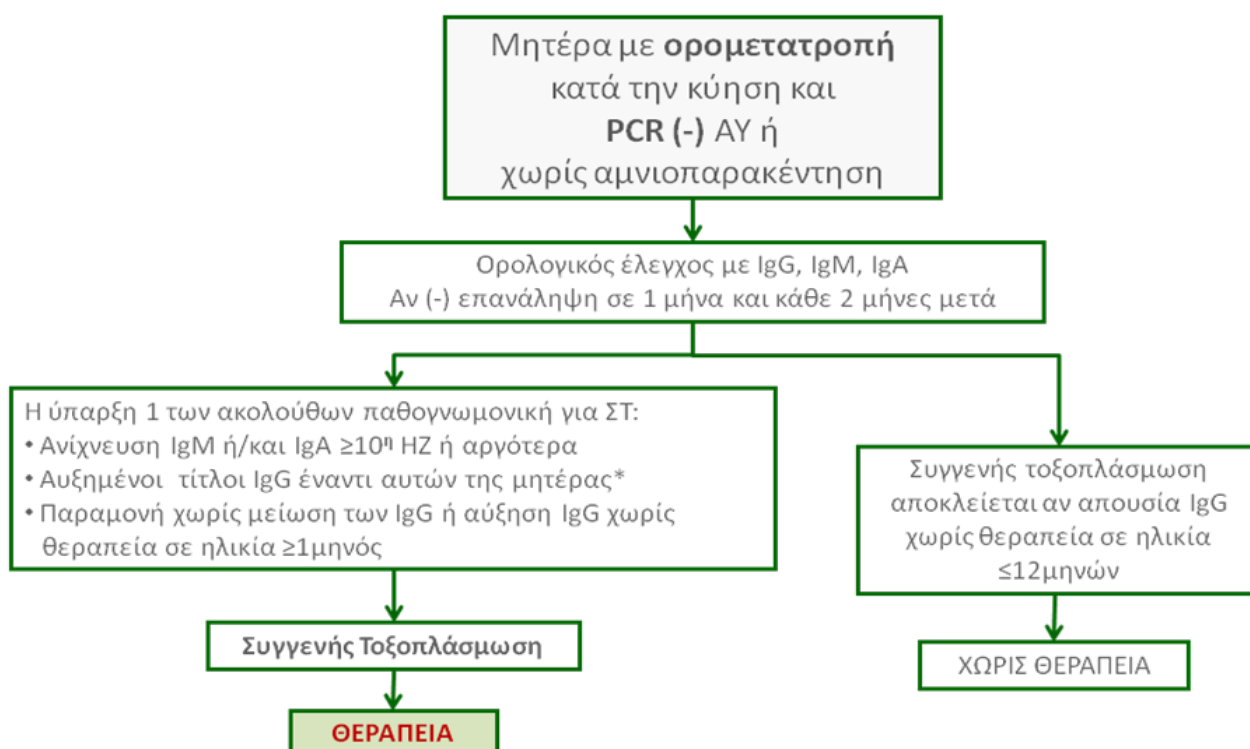


Σενάριο 2: Μητέρα με ορομετατροπή κατά την κύηση και PCR αμνιακού υγρού αρνητική ή χωρίς αμνιοπαρακέντηση

Ορολογικός έλεγχος IgG, IgM, IgA. Αν αρνητικά επανάληψη σε 1 μήνα και κάθε 2 μήνες μετά Συγγενής τοξοπλάσμωση αποκλείεται αν δεν ανιχνεύονται τα IgG σε ηλικία ≤ 12 μηνών και εφόσον δεν έχει χορηγηθεί θεραπεία

Η ύπαρξη ενός των ακόλουθων παθογνωμονική για ΣΤ:

- **Ιδιαίτερα** αυξημένοι τίτλοι IgG στο νεογνό σε σχέση με αυτών της μητέρας*
- Παραμονή χωρίς υποδιπλασιασμό ή αύξηση των IgG χωρίς θεραπεία μετά τον 1^ο μήνα ζωής
- Ανίχνευση IgM ή/και IgA μετά την 10^η ημέρα ζωής ή αργότερα



Σενάριο 3: Νεογνό μητέρας χωρίς έλεγχο στην εγκυμοσύνη και υποψία ΣΤ ή/και κλινικές εκδηλώσεις στη γέννηση

Παράλληλη μέτρηση Abs μητρικών και νεογνού

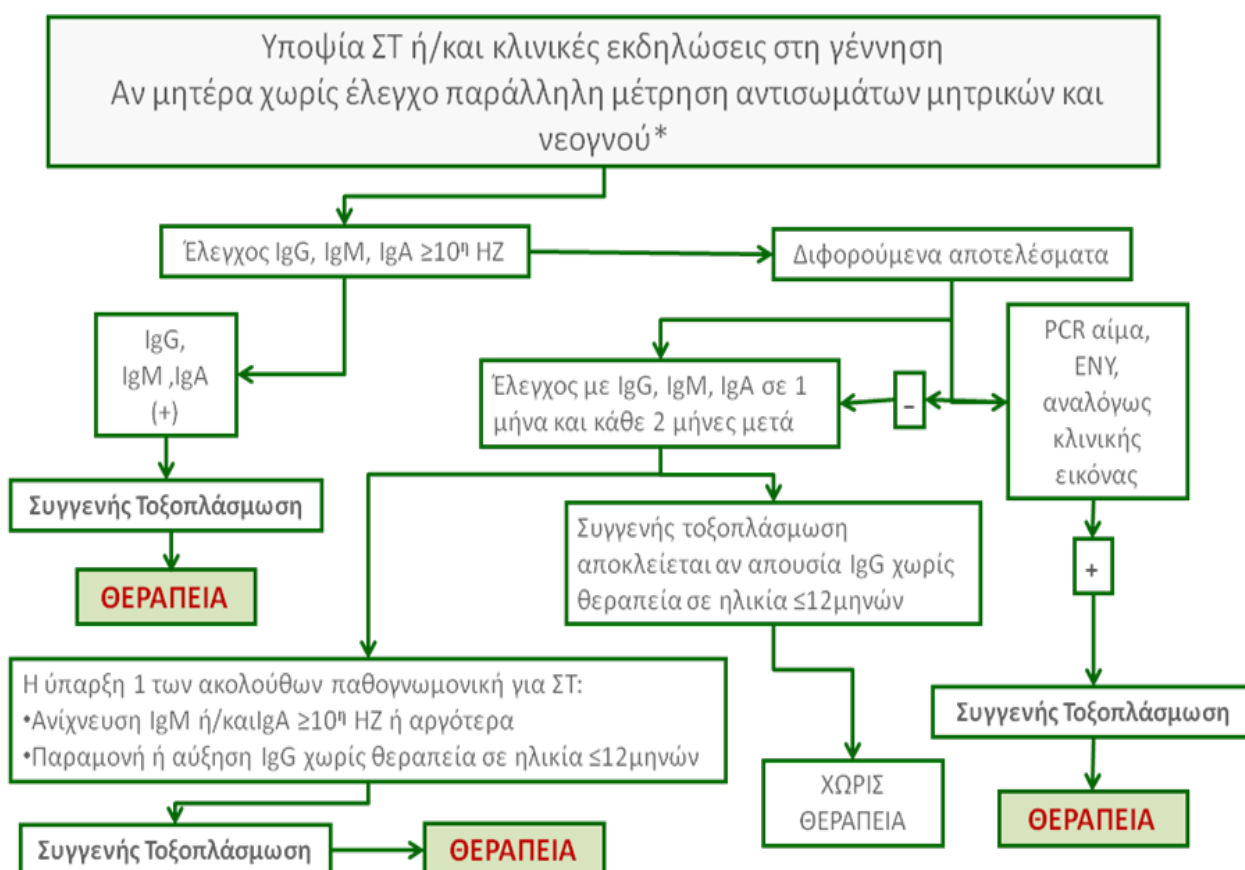
- **Ιδιαίτερα** αυξημένοι τίτλοι IgG στο νεογνό σε σχέση με αυτών της μητέρας* ή/και

- Ανίχνευση IgM ή/και IgA στο νεογνό

Αν υφίσταται το ένα από τα δύο ή και τα δύο, τότε το νεογνό θεωρείται μολυσμένο και τίθεται σε φαρμακευτική αγωγή. Αν τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου είναι διφορούμενα, τότε διενεργείται PCR για τοξόπλασμα στο αίμα, και ΕΝΥ του νεογνού

- Αν θετικό αποτέλεσμα έναρξη αγωγής στο νεογνό
- Αν αρνητικό αποτέλεσμα έλεγχος του νεογνού με IgG, IgM, IgA σε 1 μήνα και κάθε 2 μήνες μετά

Συγγενής τοξοπλάσωση αποκλείεται αν δεν ανιχνεύονται τα IgG σε ηλικία ≤ 12 μηνών και εφόσον δεν έχει χορηγηθεί θεραπεία



Σημαντικό

- * Η ύπαρξη **μόνο** ιδιαίτερα αυξημένων τίτλων IgG στο νεογνό, τετραπλάσιων σε σχέση με αυτών της μητέρας, είναι παθολογική για Συγγενή Τοξοπλάσμωση
- Στο νεογνό/βρέφος συνιστάται η παρακολούθηση της τάσης των επιπέδων των αντισωμάτων IgG ανά μήνα στην αρχή και στη συνέχεια ανά δίμηνο μέχρι και την αρνητικοποίησή τους. Η τάση αυτή θα πρέπει να χαρακτηρίζεται ως πτωτική, της τάξης περίπου υποδιπλασιασμού στην ηλικία ενός μηνός, και με την προϋπόθεση ότι πρόκειται για νεογνό το οποίο δεν έχει λάβει αντιπαρασιτική αγωγή. Η αρνητικοποίηση των αντισωμάτων IgG στην πράξη σημειούται στους 9-10 μήνες και σίγουρα θα πρέπει να έχει συμβεί έως την ηλικία των 12 μηνών.
- Η παραμονή χωρίς υποδιπλασιασμό ή η αύξηση των τίτλων των IgG σε ηλικία ≥ 1 μήνα για νεογνό που δεν έλαβε θεραπεία είναι παθολογική για Συγγενή Τοξοπλάσμωση
- Στα νεογνά/βρέφη που έχουν ξεκινήσει αντιπαρασιτική αγωγή καταπιέζεται ο τίτλος των αντισωμάτων IgG, γεγονός που σε καμία περίπτωση δεν αποτυπώνει τη φυσική τους πορεία. Στην περίπτωση αυτή, η παρακολούθηση των τίτλων των IgG δεν είναι ενδεικτική λοίμωξης ή μη λοίμωξης
- Ανίχνευση IgM ή/και IgA μετά την 10^η ημέρα ζωής ή αργότερα στο νεογνό είναι παθολογική για Συγγενή Τοξοπλάσμωση

Αντιμετώπιση

Φάρμακα	Δοσολογία	Διάρκεια
Πυριμεθαμίνη	2 mg/kg/ημέρα, για 2 ημέρες μετά 1 mg/kg/ημέρα για 2-6 μήνες μετά 1 mg/kg/ημέρα 3 φορές την εβδομάδα	1 έτος
Σουλφαδιαζίνη	50 mg/kg 2 φορές την ημέρα	1 έτος
Λευκοβορίνη	10 mg 3 φορές την εβδομάδα	1 έτος και 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της πυριμεθαμίνης

Κορτιζονοθεραπεία

Αν:- Βαριά χοριοαμφιβληστροειδίτιδα

- Λεύκωμα ENY ≥ 1 g/dL

- **Έναρξη:** 72 ώρες μετά την έναρξη της αντιπαρασιτικής θεραπείας
- **Δοσολογία:** Πρεδνιζόνη, 1mg/kg/ημέρα σε 2 δόσεις

Διάρκεια: έως την επάνοδο της πρωτεΐνης στα φυσιολογικά επίπεδα & υποχώρηση της φλεγμονής

Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία

- Μέτρηση **G6PD** πριν την έναρξη της θεραπείας
- **Γενική αίματος, βιοχημικό** στην έναρξη της θεραπείας και ανά 15ήμερο τον πρώτο μήνα. Μετά ανά μήνα μέχρι το τέλος της θεραπείας

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πιο συχνά: ουδετεροπενία, μακροκυτταρική αναιμία, θρομβοπενία

Πιο σπάνια: διαταραχή ηπατικής λειτουργίας

- Τακτικός **οφθαλμολογικός έλεγχος** (ανά 1, 2, 3 μήνες στο 1^ο έτος αναλόγως των ευρημάτων)

Ερώτημα 5^ο: Παρακολούθηση παιδιού με συγγενή λοίμωξη από τοξόπλασμα

- Ετήσιος **οφθαλμολογικός έλεγχος**
- **Νευροαναπτυξιακός έλεγχος** ετήσιος έως την ηλικία των 3 ετών, στην ηλικία των 5 ετών και 8 ετών

Βιβλιογραφία

1. American Academy of Pediatrics. *Toxoplasma gondii* Infections (Toxoplasmosis) In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31 st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: pp 814.
2. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(10).
3. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, et al. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4).
4. El Bissati K, Levigne P, Lykins J, et al. Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):165.
5. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1545-1552.

6. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 112 (3rd series) Pediatric Neurology Part II Dulac O, Lassonde M, and Sarnat HB, Editors © 2013
7. Maldonado YA, Read JS, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017;139(2).
8. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(4):386.
9. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? Am J Obstet Gynecol. 2018;219(4):315-319.
10. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47(4):554-566.
11. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. Pathogens. 2019;8(1). pii: E24.
12. Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(2):e0005222.
13. Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, et al. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007;369(9556):115-122.
14. Valentini P, Buonsenso D, Barone G, et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. J Perinatol. 2015;35(2):90-94.
15. Wallon M, Franck J, Thulliez P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. Obstet Gynecol. 2010;115(4):727-733.
16. Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1223-1231.
17. McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis. 2006;42(10):1383-1394.

Ομάδα Εργασίας 4: Αντιμετώπιση εγκύου φορέα στρεπτόκοκκου ομάδας B (GBS)

Συντονιστές: Μ. Τσολιά, Λ. Γαλανή

Μέλη: Ν. Βραχνής, Σ. Γαβρίλη, Ι. Γριβέα, Θ. Θεοδωρίδης, Α. Κωνσταντινίδη, Δ. Μπριάννα, Ε. Παπασταμούλη, Γ. Συρίδου

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

1. Πρέπει να γίνεται καθολικό screening εγκύων? Σε ποια εβδομάδα κύησης και με ποια εξέταση? Ορισμός αποικισμού - λοίμωξης της μητέρας
2. Αντιμετώπιση εγκύου με αποικισμό ή λοίμωξη από GBS
3. Έλεγχος και αντιμετώπιση νεογνού που γεννιέται από μητέρα αποικισμένη με GBS ή με κλινική εικόνα συμβατή με GBS λοίμωξη

Εισαγωγή

Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B (Group B *Streptococcus* (GBS) ή *Streptococcus agalactiae*) είναι ένα Gram (+) βακτήριο που προκαλεί διεισδυτική νόσο πρωτίστως σε νεογνά και βρέφη. Πρόκειται για το συχνότερο αίτιο νεογνικής σήψης. Η λοίμωξη που προκαλείται σε νεογνά κατά την 1^η εβδομάδα ζωής ορίζεται ως νόσος πρώιμης έναρξης (early-onset disease, EOD) και η επίπτωση υπολογίζεται σε 0.5-4 περιπτώσεις/1000 γεννήσεις. Η λοίμωξη όψιμης έναρξης (late-onset disease, LOD) εμφανίζεται σε νεογνά > 1 εβδομάδας έως το τέλος του 3^{ου} μήνα ζωής με επίπτωση περίπου 0.5/1000 ζώντα νεογνά. Τα βρέφη με νόσο πρώιμης έναρξης γενικά παρουσιάζουν αναπνευστική δυσχέρεια, άπνοια ή άλλα σημεία λοίμωξης τις πρώτες 24-48 ώρες ζωής, ενώ τα συνηθέστερα κλινικά σύνδρομα είναι η σήψη και η πνευμονία, με λιγότερο συχνή τη μηνιγγίτιδα. Παρά την πρόοδο στη διάγνωση και θεραπεία, η GBS λοίμωξη συσχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα, ενώ >30% των νεογνών με μηνιγγίτιδα εμφανίζουν χρόνια νευρολογική επιπλοκή. Η λοίμωξη πρώιμης έναρξης μεταδίδεται κάθετα μέσω έκθεσης στον GBS του κόλπου της αποικισμένης γυναίκας, μετά την έναρξη του τοκετού ή τη ρήξη των μεμβρανών, αν και ο GBS μπορεί να διεισδύσει και μέσω ακέραιων εμβρυικών μεμβρανών.

Πρωταρχικός **παράγοντας κινδύνου** για εκδήλωση λοίμωξης από GBS στο νεογνό είναι ο **αποικισμός της μητέρας**. Χωρίς παρέμβαση, υπολογίζεται ότι το 1%-2% των νεογνών που γεννιούνται από αποικισμένες μητέρες, θα εμφανίσουν πρώιμη GBS λοίμωξη. Περίπου 10%-30% των εγκύων είναι αποικισμένες με GBS στον κόλπο ή στο ορθό. Η απομόνωση GBS σε

δείγματα ούρων σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης θεωρείται ενδεικτική βαρέως αποικισμού της μητέρας και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πρώιμη GBS νόσο.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: **ηλικία κύησης < 37 εβδομάδων, πυρετός** της μητέρας ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), **παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών μεμβρανών** (≥ 18 ώρες), νεαρότερη ηλικία μητέρας, μαύρη φυλή, **γέννηση προηγούμενου παιδιού με GBS λοίμωξη, GBS βακτηριουρία** κατά την κύηση. Οι παράγοντες κινδύνου είναι αθροιστικοί. Η παρουσία > 1 παραγόντων κινδύνου αυξάνει την πιθανότητα για πρώιμη σήψη.

Η έγκαιρη διάγνωση της πρώιμης νεογνικής σήψης είναι κρίσιμης σημασίας για την πρόληψη σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή του νεογνού επιπλοκών, αλλά είναι δύσκολη λόγω των συνήθως ήπιων και μη ειδικών κλινικών εκδηλώσεων και της χαμηλής προγνωστικής αξίας των βιοδεικτών λοίμωξης, με αποτέλεσμα τη διενέργεια πολλών εργαστηριακών εξετάσεων. Αβεβαιότητα σχετικά με την ύπαρξη ή όχι νεογνικής λοίμωξης ενδέχεται να καταλήξει σε μη αναγκαία και παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών.

Η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών οδηγεί σε ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών και διαταραχή του μικροβιώματος. Στην πρώιμη ζωή, οι αλλαγές του μικροβιώματος από τα αντιβιοτικά συσχετίζονται με χρόνια νοσήματα στη μετέπειτα ζωή. Η παρατεταμένη έκθεση σε αντιβιοτικά των πρόωρων νεογνών συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για όψιμης έναρξης σήψη, αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα και αυξημένο κίνδυνο για χρόνια πνευμονική νόσο, αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας, περικοιλιακή λευκομαλακία και νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Επιπλέον, η εισαγωγή στη ΜΕΝΝ για εργαστηριακή εκτίμηση και εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών σε νεογνά με παράγοντες κινδύνου συνεπάγεται αποχωρισμό του νεογνού από τη μητέρα του, καθυστέρηση στην ανάπτυξη δεσμού μεταξύ τους και εγκατάσταση θηλασμού, απαιτεί επώδυνες παρεμβάσεις, εκθέτει το νεογνό στον μικρό, αλλά υπαρκτό κίνδυνο για ιατρικό λάθος και έχει οικονομικό κόστος.

Ερώτημα 1ο: Πρέπει να γίνεται καθολικό screening εγκύων? Σε ποια εβδομάδα κύησης και με ποια εξέταση? Ορισμός αποικισμού - λοίμωξης της μητέρας

Ο καθολικός προσυμπτωματικός έλεγχος εγκύων (screening-based strategy) συστήνεται προκειμένου να χορηγηθεί χημειοπροφύλαξη (ΧΠ) κατά τον τοκετό σε όλες τις αποικισμένες επίτοκες, με στόχο την πρόληψη της πρώιμης νόσου (EOD) του νεογνού από GBS. Ποσοστό 50% των νεογνών αποικίζονται από μητέρες φορείς και 2% των αποικισμένων νεογνών εκδηλώνουν EOD.

Η τακτική του καθολικού ελέγχου όπου εφαρμόστηκε, επέφερε σημαντική μείωση της GBS EOD στα νεογνά, και πλεονεκτεί έτσι της χορήγησης ΧΠ κατά τον τοκετό μόνο στις επίτοκες με παράγοντες κινδύνου για EOD (risk-based strategy). Η πρώτη προσέγγιση επέφερε μείωση της επίπτωσης της EOD από 2:1000 ζώντα νεογνά το 1970 σε 0,25:1000 ζώντα νεογνά το 2010

στις ΗΠΑ. Στην Ελλάδα ο αποικισμός εγκύων από GBS αυξήθηκε σημαντικά από 6% το 2003 σε 22,7% το 2017, εντούτοις η επίπτωση της GBS νόσου του νεογνού παρέμεινε σε σταθερά επίπεδα (0,2/1000 ζώντα νεογνά).

Ο έλεγχος για GBS συστήνεται στις έγκυες γυναίκες σε ηλικία κύησης 36 0/7 - 37 6/7 εβδομάδες σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Γυναικολόγων - Μαιευτήρων (ACOG 2019). Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες ACOG-2019 τροποποιούν τις προηγούμενες αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του CDC-2010 που συνιστούσαν έλεγχο στις εβδομάδες 35^η – 37^η για δύο κυρίως λόγους: 1) οι γυναίκες με άγνωστο αποικισμό για GBS που θα γεννήσουν πριν την 37^η εβδομάδα δικαιούνται έτσι και αλλιώς ΧΠ με βάση τις συστάσεις και 2) μεταθέτοντας τον έλεγχο των εγκύων στις 36 0/7 - 37 6/7 εβδομάδες επεκτείνεται η επιθυμητή κάλυψη των 5 εβδομάδων, που απαιτείται για έγκυρες καλλιέργειες ανίχνευσης GBS, και στις γυναίκες που θα γεννήσουν έως και την 41 0/7 εβδομάδα κύησης.

Στις 36 0/7 - 37 6/7 εβδομάδες κύησης πρέπει να γίνεται ταυτόχρονη λήψη κολπικού και ορθικού επιχρίσματος για καλλιέργεια ανίχνευσης GBS σε όλες τις έγκυες γυναίκες, εκτός από δύο εξαιρέσεις α) στις γυναίκες που εμφάνισαν βακτηριουρία με GBS κατά την εγκυμοσύνη και β) στις γυναίκες που γέννησαν σε προηγούμενο τοκετό παιδί με πρώιμης έναρξης νόσο από GBS, διότι στις δύο αυτές περιπτώσεις θα πρέπει να δοθεί ΧΠ χωρίς να σταλεί καλλιέργεια ανίχνευσης. Με την ταυτόχρονη λήψη με έναν ή δύο στυλεούς κολπικού και ορθικού επιχρίσματος επιτυγχάνεται αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης θετικών δειγμάτων. Προς αυτήν την κατεύθυνση συστήνεται από το CDC και ACOG να τοποθετούνται οι στυλεοί σε υλικό μεταφοράς (Stuart ή Amiesmedium) για τη μεταφορά τους στο εργαστήριο και στη συνέχεια αφού προηγηθεί επώαση του δείγματος σε εμπλουτιστικό θρεπτικό ζωμό (CarrotBroth, LIMbroth, Todd-Hewittbroth) μετά να γίνεται επίστρωση σε αιματούχο άγαρ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η καλλιέργεια αποτελεί την πιο βασική και αναντικατάστατη μέθοδο για την ανίχνευση GBS αφού μόνο με αυτό τον τρόπο απομονώνεται ο μικροοργανισμός και μπορεί έτσι να γίνει τεστ ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, μια διαδικασία απαραίτητη κυρίως για τις γυναίκες με αλλεργία στην πενικιλίνη. Συμπληρωματικά ή εναλλακτικά με την συμβατική καλλιέργεια το εργαστήριο μπορεί να χρησιμοποιήσει συγκολλητινοαντιδράσεις (direct latex agglutination tests), ή PCR τεχνικές-δοκιμασίες ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAAT) για ταχύτερη διάγνωση ειδικά στις γυναίκες που προσέρχονται για τοκετό με άγνωστο αποικισμό για GBS. Στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι τα ποσοστά ανίχνευσης GBS με NAAT είναι συγκρίσιμα με αυτά της καλλιέργειας αν και μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω η ευαισθησία τους με την επώαση του υλικού σε εμπλουτιστικό ζωμό για 18-24 ώρες. Με τις NAAT τεχνικές δεν είναι δυνατή η απομόνωση του παθογόνου και η διενέργεια τεστ ευαισθησίας όπως γίνεται στην κλασική καλλιέργεια.

Ορισμός αποικισμού-λοίμωξης μητέρας

GBS αποικισμός ορίζεται η ανεύρεση του παθογόνου σε καλλιέργεια κολπικού και ορθικού επιχρίσματος σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης σε ασυμπτωματική έγκυο.

Λοίμωξη από GBS της εγκύου ορίζεται η απομόνωση του παθογόνου από στείρες περιοχές (αίμα, ούρα, ENY, ΑΥ κλπ) σε συμπτωματική έγκυο και μπορεί να εκδηλωθεί ως ουρολοιμία, χοριοαμνιονίτιδα, ενδομητρίτιδα κατά το 1^ο 48ωρο μετά τον τοκετό, μικροβιαμία, επιλόχειο σήψη, μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος, πνευμονία, μηνιγγίτιδα και ενδοκαρδίτιδα.

Ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται η ανεύρεση $\geq 10^5$ cfu/ml GBS (σε μονοκαλλιέργεια ή με 2^ο παθογόνο) σε ασυμπτωματική έγκυο στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου ή στα πλαίσια του επιβεβλημένου ελέγχου που απαιτείται πλέον νωρίς στην εγκυμοσύνη με διενέργεια καλλιέργειας ούρων από τις πρώτες επισκέψεις στο γυναικολόγο, συνήθως μεταξύ 12^{ης} -16^{ης} εβδομάδας κύησης. Σημαίνει σοβαρή φορεία στο ουροποιογεννητικό σύστημα και σχετίζεται με ΑΕ, προωρότητα, SGA νεογνό και πυελονεφρίτιδα, χοριοαμνιονίτιδα και ενδομητρίτιδα εγκύου με σοβαρή πρόγνωση για μητέρα και κύημα.

Για τους λόγους αυτούς, συστήνεται η χορήγηση θεραπείας στην έγκυο όταν πρόκειται για ασυμπτωματική βακτηριουρία στην παραπάνω συγκέντρωση ($\geq 10^5$ cfu/ml) ή για συμπτωματική βακτηριουρία σε οποιαδήποτε συγκέντρωση. Επίσης, η ανεύρεση GBS βακτηριουρίας οποιουδήποτε βαθμού αποτελεί ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής προφύλαξης κατά τον τοκετό.

Ερώτημα 2^ο : Αντιμετώπιση εγκύου με αποικισμό ή λοίμωξη από GBS

Αντιμετώπιση εγκύου με GBS αποικισμό (Αλγόριθμοι 1-3)

Χορηγείται χημειοπροφύλαξη ενδοφλέβια τουλάχιστον 4 ώρες προ του τοκετού στις παρακάτω περιπτώσεις (πίνακας 1)

Πίνακας 1. Ενδείξεις χορήγησης χημειοπροφύλαξης στις έγκυες για GBS

- Θετικός έλεγχος καλλιέργειας για GBS στην 36/7 – 37 6/7 είτε από τον κόλπο είτε από το ορθό ή
- Θετικό ιστορικό γέννησης βρέφους με GBS πρώιμης έναρξης ή
- GBS βακτηριουρία (οποιοδήποτε πλήθος αποικιών) κατά τη διάρκεια της τρέχουσας εγκυμοσύνης ή
- Άγνωστο αποτέλεσμα καλλιέργειας (δεν έγινε ή δεν είναι διαθέσιμο) **και** οποιοδήποτε κριτήριο από τα παρακάτω:
 - ο Πρόωρος τοκετός σε ηλικία κύησης <37 εβδομάδες
 - ο Πυρετός της μητέρας κατά τον τοκετό $\geq 38^{\circ}$ C
 - ο Παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών μεμβρανών (≥ 18 ώρες)
 - ο Ταχεία μέθοδος με NAAT θετική για GBS κατά την έναρξη του τοκετού

- Ταχεία μέθοδος με NAAT αρνητική αλλά παρουσία παραγόντων κινδύνου (πρώρος τοκετός σε ηλικία κύησης <37 εβδομάδες, πυρετός της μητέρας κατά τον τοκετό $\geq 38^{\circ}\text{C}$, παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών μεμβρανών ≥ 18 ώρες)
- Θετική καλλιέργεια για GBS σε προηγούμενη εγκυμοσύνη

Επίσης, θα πρέπει να επισημανθούν και οι περιπτώσεις που δεν απαιτείται προφύλαξη (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Περιπτώσεις που δεν απαιτείται χορήγηση χημειοπροφύλαξης στις έγκυες για GBS

- Θετική καλλιέργεια για GBS σε προηγούμενη εγκυμοσύνη αλλά αρνητική καλλιέργεια για GBS εντός πέντε εβδομάδων από τον τοκετό στην τρέχουσα εγκυμοσύνη.
- Οι γυναίκες με θετική καλλιέργεια για GBS που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη καισαρική τομή (σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης) πριν από την έναρξη του τοκετού και με ανέπαφες εμβρυικές μεμβράνες παρουσιάζουν πολύ χαμηλό κίνδυνο μετάδοσης GBS στο έμβρυο/νεογνό.
- Πρόσφατη αρνητική καλλιέργεια για GBS στις 36 0/7 έως 37 6/7 εβδομάδες κύησης, ακόμη και αν έχουν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου πρώρος τοκετός σε ηλικία κύησης <37 εβδομάδες, πυρετός της μητέρας κατά τον τοκετό $\geq 38^{\circ}\text{C}$, παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών μεμβρανών ≥ 18 ώρες. Ωστόσο, η χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος για θεραπεία (όχι προφύλαξη) ενδείκνυται στην περίπτωση εμπύρετου κατά τον τοκετό εάν έχουν κλινικά στοιχεία χοριοαμνιονίτιδας.
- Άγνωστη κατάσταση GBS κατά την έναρξη του τοκετού, αλλά ταχεία μέθοδος με NAAT αρνητική και μη ύπαρξη των παραγόντων κινδύνου που αναφέρονται ανωτέρω.

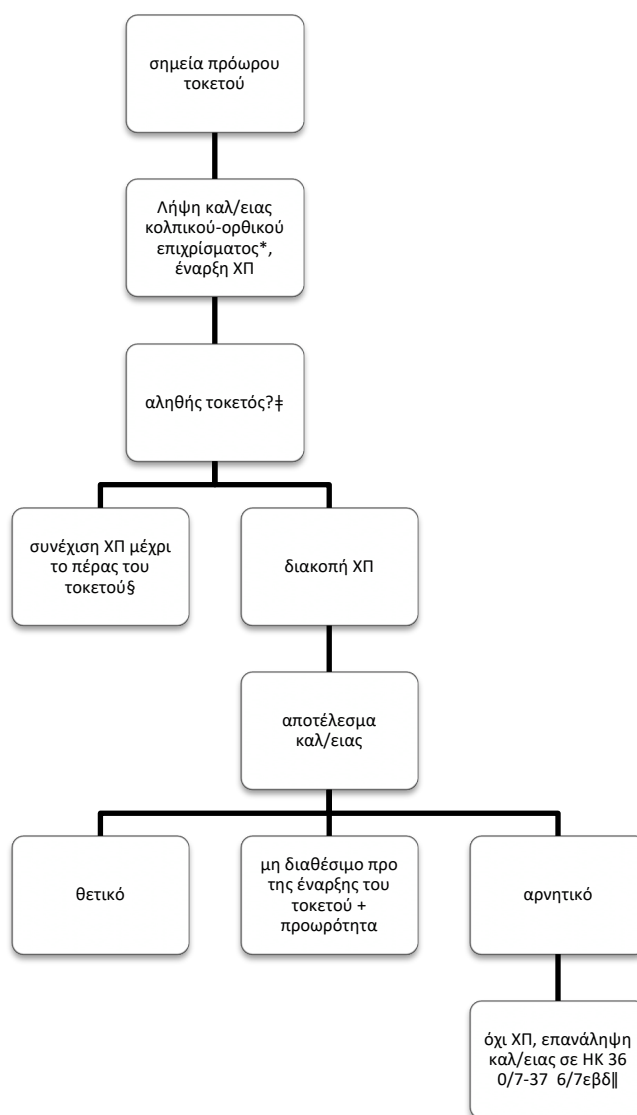
Η ΧΠ χορηγείται κατά τον φυσιολογικό τοκετό και σε καισαρική τομή μόνο αν έχει προηγηθεί αυτόματη ρήξη θυλακίου. **Θα πρέπει να τονιστεί ότι ο αποικισμός της εγκύου με GBS δεν αποτελεί ένδειξη διενέργειας καισαρικής τομής.** Οι από του στόματος αντιμικροβιακοί παράγοντες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εγκύων αποικισμένων με GBS προγεννητικά, καθώς φαίνεται ότι δε βοηθούν στην εξάλειψη της μικροβιοφορίας ούτε στην πρόληψη της νεογνικής νόσου. Εξαίρεση αποτελεί η επιβεβαιωμένη λοίμωξη του ουροποιητικού από GBS ή η ασυμπτωματική GBS βακτηριουρία με $\geq 10^5 \text{cfu/ml}$ στην καλλιέργεια ούρων, καταστάσεις στις οποίες χορηγείται από του στόματος αντιμικροβιακή αγωγή και περιγεννητική ΧΠ, χωρίς να χρειάζεται λήψη κολπικού-ορθικού επιχρίσματος στις 36 0/7 έως 37 6/7 εβδ.

Η προτεινόμενη αγωγή περιλαμβάνει πενικιλίνη ή αμπικιλίνη. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης στα β-λακταμικά χορηγείται κλινδαμυκίνη μόνο εάν είναι γνωστό το αντιβιογράμμα και έχει γίνει τεστ επαγόμενης αντοχής σε κλινδαμυκίνη (D-test) στον τοκετό, διαφορετικά χορηγείται βανκομυκίνη σε δόση 20mg/kg (αλγόριθμος 3). Σε ιστορικό ήπιας αλλεργικής αντίδρασης σε πενικιλίνη συστήνεται η χορήγηση κεφαζολίνης. Σε κάθε

περίπτωση αναφέρεται στο εργαστήριο το αλλεργικό ιστορικό της μητέρας όταν στέλνονται τα δείγματα.

Αποτυχία προφύλαξης μπορεί να υπάρξει σε πιθανή αντοχή στο χορηγούμενο αντιμικροβιακό σχήμα (σπάνια σε πενικιλίνη-αμπικιλίνη, συχνά σε κλινδαμυκίνη). Επίσης ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα καλλιέργειας περιγεννητικά (χωρίς επώαση σε εμπλουτιστικό ζωμό, μη ταυτόχρονη λήψη κοιλικού και ορθικού επιχρίσματος), ή λήψη καλλιέργειας σε διάστημα > 5 εβδομάδες προ του τοκετού με αρνητικό αποτέλεσμα, χωρίς επανάληψη αργότερα, μπορεί να οδηγήσουν λανθασμένα σε μη χορήγηση ΧΠ κατά τον τοκετό και σε αποτυχία πρόληψης πρώιμης νόσου του νεογνού.

Αλγόριθμος 1: Χορήγηση περιγεννητικής χημειοπροφύλαξης για GBS σε εγκύους με πρόωρο τοκετό



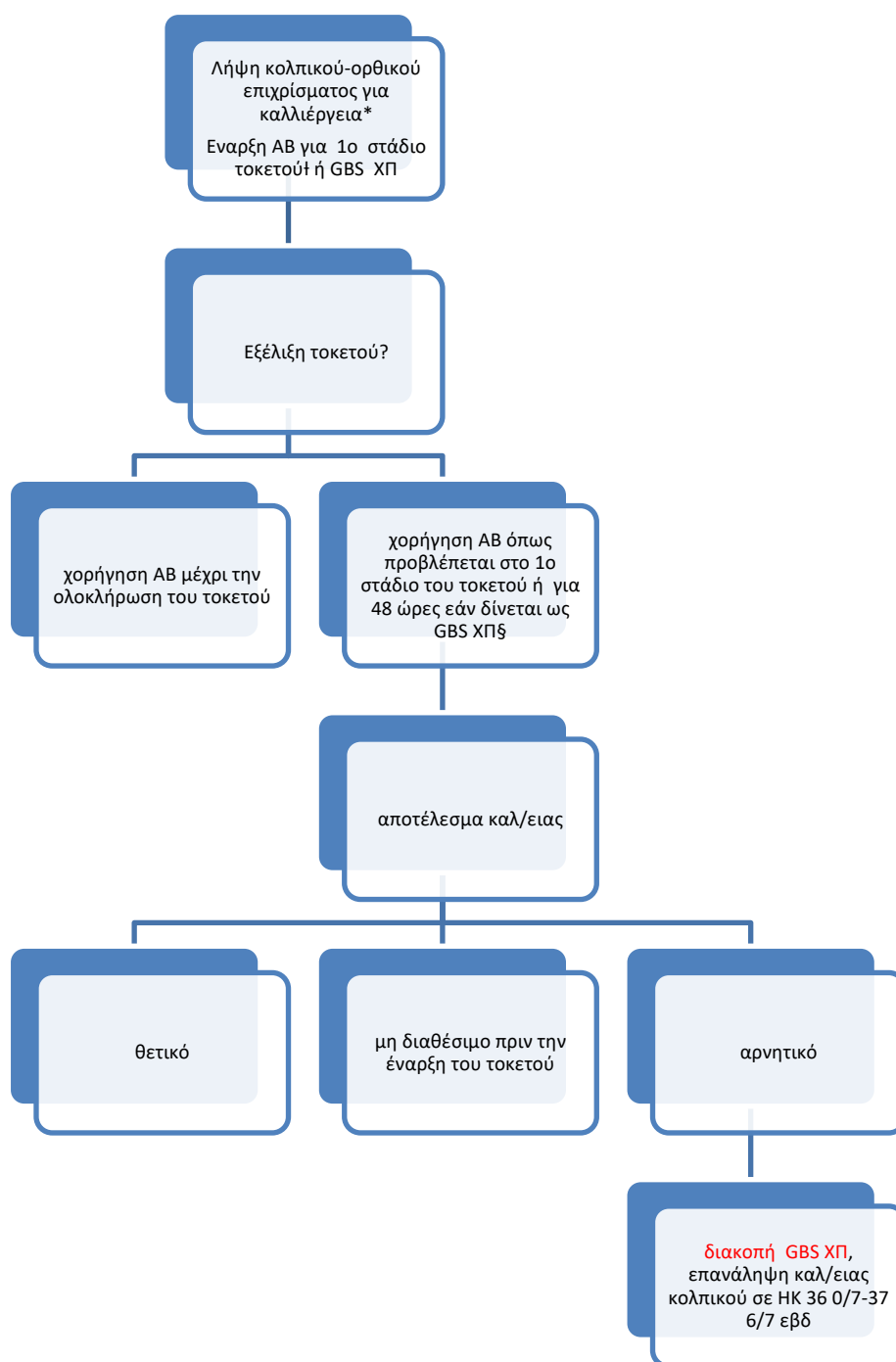
*Εάν είχε ληφθεί καλλιέργεια μέσα στις προηγούμενες 5 εβδομάδες και ήταν θετική γίνεται έναρξη περιγεννητικής ΧΠ; δεν δίνεται ΧΠ σε αρνητικό αποτέλεσμα

‡ Η επίτοκος θα πρέπει να εκτιμάται τακτικά για έναρξη τοκετού

§ Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι διαθέσιμο πριν τον τοκετό και είναι αρνητικό γίνεται διακοπή της ΧΠ

|| Αρνητικό αποτέλεσμα καλλιέργειας για GBS θεωρείται αξιολογήσιμο μέχρι 5 εβδομάδες από τη λήψη

Αλγόριθμος 2: Χορήγηση περιγεννητικής χημειοπροφύλαξης για GBS στις επίτοκες με πρόωρη ρήξη υμένων

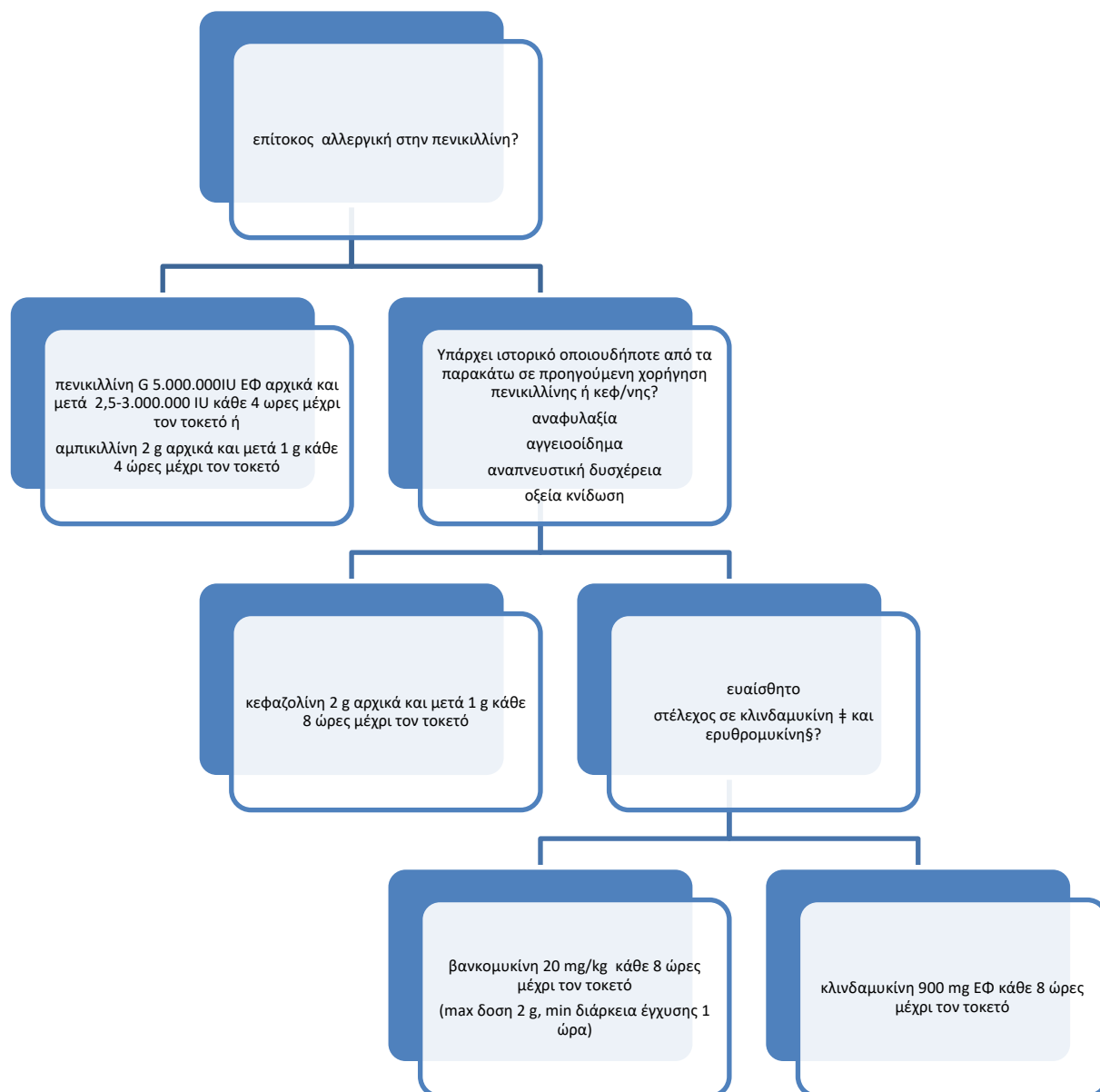


*Εάν είχε ληφθεί καλλιέργεια κολπικού-ορθικού επιχρίσματος μέσα στις προηγούμενες 5 εβδομάδες, η απόφαση για χορήγηση ΧΠ θα γίνει με βάση το συγκεκριμένο αποτέλεσμα, δηλαδή σε θετικό θα δοθεί GBS ΧΠ, ενώ σε αρνητικό όχι.

†Εάν είχε χορηγηθεί αμπικιλίνη (2 gr αρχική δόση, και εν συνεχεία 1 gr x 4 για 48 ώρες) στο 1ο στάδιο του τοκετού, τότε δεν χορηγείται άλλο σχήμα ως GBSΧΠ, παρά μόνο εάν το αρχικό σχήμα δεν περιελάμβανε αμπικιλίνη

§Η GBS ΧΠ μπορεί να διακοπεί στις 48 ώρες σε γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων που δεν έχουν μπει σε τοκετό, και πριν τις 48 ώρες εάν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι αρνητικό.

Αλγόριθμος 3. Συνιστώμενη περιγεννητική χημειοπροφύλαξη για GBS στις εγκύους.



‡Εάν είναι εφικτό πρέπει να γίνει τεστ ευαισθησίας σε κλινδαμυκίνη στελεχών GBS που απομονώθηκαν σε προγεννητικό έλεγχο εγκύων με αλλεργία στην πενικιλίνη και υψηλό κίνδυνο για σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση. Εάν δεν έχει γίνει ο έλεγχος ευαισθησίας ή το αποτέλεσμα δεν είναι διαθέσιμο πριν τον τοκετό η βανκομυκίνη είναι η επιλογή για περιγεννητική GBS ΧΠ σε αυτήν την κατηγορία γυναικών.

§Η χρήση της ερυθρομυκίνης στις πρόσφατες οδηγίες δεν προτείνεται πλέον ως εναλλακτική αγωγή λόγω της αυξανόμενης αντοχής και των χαμηλών θεραπευτικών επιπέδων που επιτυγχάνονται τόσο στο αμνιακό υγρό όσο και στο αίμα του εμβρύου.

Αντιμετώπιση εγκύου με GBS λοίμωξη

Λοιμώξεις ουροποιητικού: Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B-GBS αποτελεί συχνό αίτιο ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, κυστίτιδας και πυελονεφρίτιδας στην εγκυμοσύνη. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία στην έγκυο πρέπει να θεραπεύεται διότι έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, με γέννηση νεογνού χαμηλού βάρους καθώς και με πυελονεφρίτιδα της μητέρας. Η απομόνωση GBS στα ούρα αποτελεί δείκτη βαρύτατου αποικισμού και ενοχοποιείται για πρόκληση λοιμώξεων του ανώτερου γεννητικού σωλήνα χοριοαμνιονίτιδα και ενδομητρίτιδα μετά τον τοκετό.

Απαιτείται απομόνωση $\geq 10^5$ cfu/ml για χορήγηση θεραπείας σε ασυμπτωματική βακτηριουρία από GBS συνήθως με αμοξυκιλλίνη, πενικιλίνη ή κεφαλεξίνη για 5-7 ημέρες και παρακολούθηση με καλλιέργεια ούρων μετά επτά ημέρες από το τέλος της θεραπείας και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετά. Σε περίπτωση αλλεργίας στις λακτάμες μπορεί αν χρειαστεί να γίνει απευαισθητοποίηση, διότι η κλινδαμυκίνη εμφανίζει χαμηλές συγκεντρώσεις στα ούρα, μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και έτσι δεν συστήνεται η χορήγησή της για λοιμώξεις του ουροποιητικού. Η απομόνωση σε μικρότερη ανάπτυξη του στρεπτοκόκκου στα ούρα συνήθως αντικατοπτρίζει επιμόλυνση από τον κόλπο και δεν συνιστάται θεραπεία. Η κυστίτιδα αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως η ασυμπτωματική βακτηριουρία.

Η πυελονεφρίτιδα από GBS στην εγκυμοσύνη εμφανίζεται στο 10% των περιπτώσεων και αφού αρχικά χορηγηθεί εμπειρική αγωγή εν αναμονή της καλλιέργειας ούρων συνήθως με κεφτριαξόνη ή κεφεπίμη στη συνέχεια μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση της αγωγής σε πενικιλίνη ή αμπικιλίνη IV ή αμοξυκιλλίνη PO (ανάλογα την κλινική εικόνα) για συνολικά 10 ημέρες θεραπείας. Σε σοβαρή αλλεργία συστήνεται η χορήγηση βανκομυκίνης IV.

Θα πρέπει να τονιστεί εκ νέου ότι η απομόνωση GBS στα ούρα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για EOD και στις έγκυες αυτές χορηγείται χημειοπροφύλαξη στον τοκετό χωρίς τη λήψη καλλιέργειας από τον κόλπο και το ορθό.

Χοριοαμνιονίτιδα: αναφέρεται στη λοίμωξη του αμνιακού υγρού, των μεμβρανών, του πλακούντα ή/και του ομφάλιου λώρου. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, ευαισθησία στη ψηλάφηση της μήτρας, μητρική και εμβρυϊκή ταχυκαρδία, πυώδες αμνιακό υγρό και μητρική λευκοκυττάρωση. Η απομόνωση του GBS από καλλιέργεια του πλακούντα ή του αμνιακού υγρού μπορεί να αποτελεί επιμόλυνση από συνυπάρχοντα αποικισμό κατά τον τοκετό. Απαιτείται ευρύτερη κάλυψη συνήθως με: αμπικιλίνη 2 gr IV κάθε 8 ώρες και γενταμικίνη 5 mg/kg IV μία φορά την ημέρα. Σε σοβαρή αλλεργία στις λακτάμες χορηγείται βανκομυκίνη 1 gr IV κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με γενταμικίνη ή γενταμικίνη σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη 900 mg IV κάθε 8 ώρες (αν ο στρεπτόκοκκος είναι ευαίσθητος στη κλινδαμυκίνη).

Ενδομητρίτιδα: Ο αποικισμός με GBS αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίτιδας μετά τον τοκετό. Αναγνωρίζεται ως αποκλειστικό παθογόνο στο 2-14% των περιπτώσεων αλλά συνήθως συνυπάρχει και με άλλα παθογόνα στην ενδομητρίτιδα. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση ευρύτερου φάσματος αντιμικροβιακών: όπως είναι ο

συνδυασμός Αμπικιλλίνης – Γενταμικίνης και κλινδαμυκίνης σε δόσεις ως ανωτέρω ή εναλλακτικά με χορήγηση αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης 3 gr κάθε 6 ώρες IV.

Βακτηριαίμια: Μετά την εφαρμογή της ΧΠ κατά τον τοκετό η εμφάνιση της βακτηριαίμιας από GBS έχει ελαττωθεί σημαντικά. Αντιμετωπίζεται ως ανωτέρω με πενικιλλίνη G IV ή αμπικιλλίνη ή κεφτριαξόνη 2 gr μία φορά την ημέρα IV.

Άλλες λοιμώξεις από GBS: Αναφέρονται σπάνια όπως ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα στη μητέρα περί ή μετά τον τοκετό, ενδοκοιλιακό απόστημα καθώς και νεκρωτική απονευροσίτιδα.

Ερώτημα 3^ο : Έλεγχος και αντιμετώπιση νεογνού που γεννιέται από μητέρα αποικισμένη με GBS ή με κλινική εικόνα συμβατή με GBS λοίμωξη

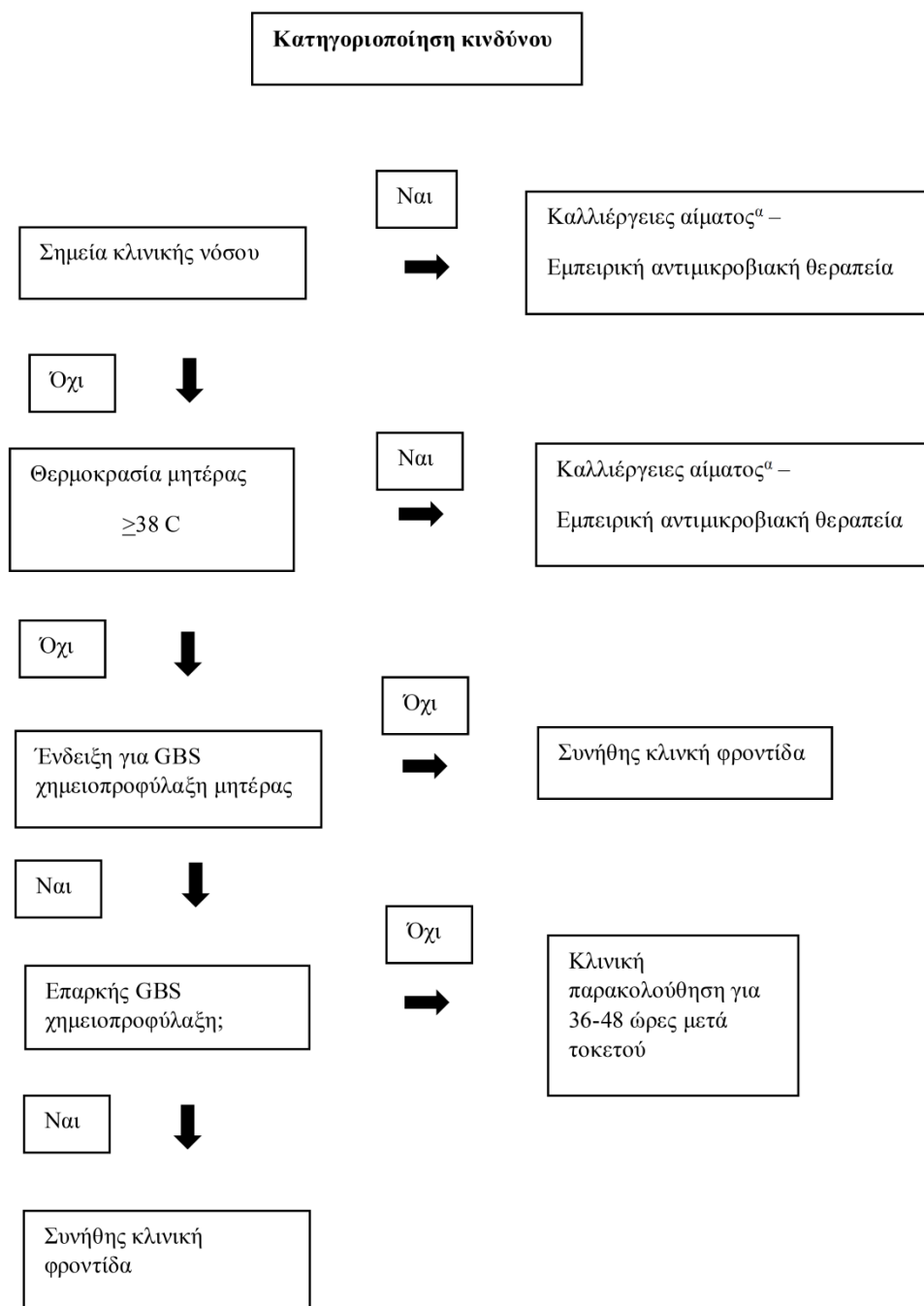
Τα νεογνά θα πρέπει να εκτιμώνται, αναλόγως ηλικίας κύησης ως εξής:

A. ΝΕΟΓΝΑ ≥ 35 0/7 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΚΥΗΣΗΣ

Η εκτίμηση του κινδύνου για πρώιμη νεογνική σηψαιμία και η αντιμετώπιση των νεογνών αυτών μπορεί να γίνει με τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις:

α) Κατηγοριοποίηση ανάλογα με τον εκτιμώμενο κίνδυνο (Σχήμα 1)

Μπορούν να κατηγοριοποιηθούν αναλόγως κινδύνου για πρώιμη σήψη βάσει περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου και κλινικής εκτίμησης του νεογνού. Η προσέγγιση αυτή καταλήγει στο να λάβει αντιβιοτικά μεγαλύτερος αριθμός νεογνών χαμηλού κινδύνου σε σύγκριση με τις άλλες δύο προσεγγίσεις.



Σχήμα 1. Κατηγοριοποίηση και αντιμετώπιση του νεογνού ανάλογα με τον εκτιμώμενο κίνδυνο για πρώιμη νεογνική σηψαιμία

^α ΟΝΠ και καλλιέργεια ΕΝΥ προ έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας στα νεογνά με τον υψηλότερο κίνδυνο για λοίμωξη, ειδικά στα νεογνά που νοσούν. Η ΟΝΠ δεν πρέπει να γίνεται, εάν η κλινική κατάσταση του νεογνού δεν το επιτρέπει → άμεση έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας

-Θερμοκρασία μητέρας κατά τον τοκετό $\geq 38^{\circ}\text{C}$: ένδειξη ενδομήτριας λοίμωξης

-Ως επαρκής GBS προφύλαξη μητέρας ορίζεται η χορήγηση πενικιλίνης G, αμπικιλλίνης, ή κεφαζολίνης ≥ 4 ώρες προ τοκετού. Η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού (κλινδαμυκίνης ή βανκομυκίνης) δε θεωρείται επαρκής προφύλαξη.

β) Πολυπαραγοντική εκτίμηση του κινδύνου (Σχήμα 2)

Με την προσέγγιση αυτή συνεκτιμώνται οι παράγοντες κινδύνου του συγκεκριμένου βρέφους σε συνδυασμό με την κλινική του κατάσταση ώστε να υπολογιστεί ο κίνδυνος για πρώιμη νεογνική σηψαιμία και να αποφασιστεί αν θα χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή. Έχουν αναπτυχθεί μοντέλα που βασίζονται στους εξής παράγοντες: επίπτωση της πρώιμης σήψης, ηλικία κύησης, υψηλότερη θερμοκρασία της μητέρας κατά τον τοκετό, χρόνο ρήξης των εμβρυικών μεμβρανών, GBS status της μητέρας και είδος των χορηγούμενων κατά τον τοκετό αντιβιοτικών.

Παράδειγμα αυτής της προσέγγισης είναι η χρήση του Neonatal Early-Onset Sepsis Risk Calculator (Διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [https:// neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org](https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org)) (Σχήμα 2).

Εισάγεται η συνολική επίπτωση της πρώιμης σήψης για την κάθε χώρα και επομένως η εφαρμογή της μεθόδου αυτής στη χώρα μας παρουσιάζει δυσκολίες δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες να έχει υπολογιστεί η επίπτωση της πρώιμης νεογνικής σήψης από GBS.

Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι ως ειδική για GBS αντιμικροβιακή θεραπεία θεωρείται μόνο η χορήγηση πενικιλίνης, αμπικιλλίνης ή κεφαζολίνης. Η χορήγηση κλινδαμυκίνης ή βανκομυκίνης συστήνεται να εισάγεται ως «όχι αντιβιοτικά». Το παραπάνω Web-based Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator περιλαμβάνει και συστάσεις για τις εκάστοτε κλινικές προσεγγίσεις, αναλόγως του εκτιμώμενου κινδύνου. Έτσι, εάν ο κίνδυνος για πρώιμη νεογνική σήψη υπολογιστεί σε $\geq 1:1000$ ζώντα νεογνά συστήνεται λήψη καλλιέργειας αίματος και παρακολούθηση ενώ εάν εκτιμηθεί $\geq 3:1000$ ζώντα νεογνά συστήνεται λήψη καλλιέργειας αίματος και χορήγηση εμπειρικής θεραπείας.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΣΗΨΗΣ	
neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org	
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΣΕΝΑΡΙΟ
ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΠΡΩΙΜΗΣ ΣΗΨΗΣ	
ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ	ΗΜΕΡΕΣ
	ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	Fahrenheit
ΡΗΞΗ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ (ΩΡΕΣ)	
GBS STATUS ΜΗΤΕΡΑΣ	☐ Αρνητικό ☐ Θετικό ☐ Άγνωστο
ΕΙΔΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	☐ Ευρέως φάσματος αντιβιοτικά >4 ώρες προ τοκετού ☐ Ευρέως φάσματος αντιβιοτικά 2-4 ώρες προ τοκετού ☐ GBS ειδικά αντιβιοτικά >2 ώρες προ τοκετού ☐ Όχι αντιβιοτικά ή οποιοδήποτε αντιβιοτικό <2 ώρες προ τοκετού

B

Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator

neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org

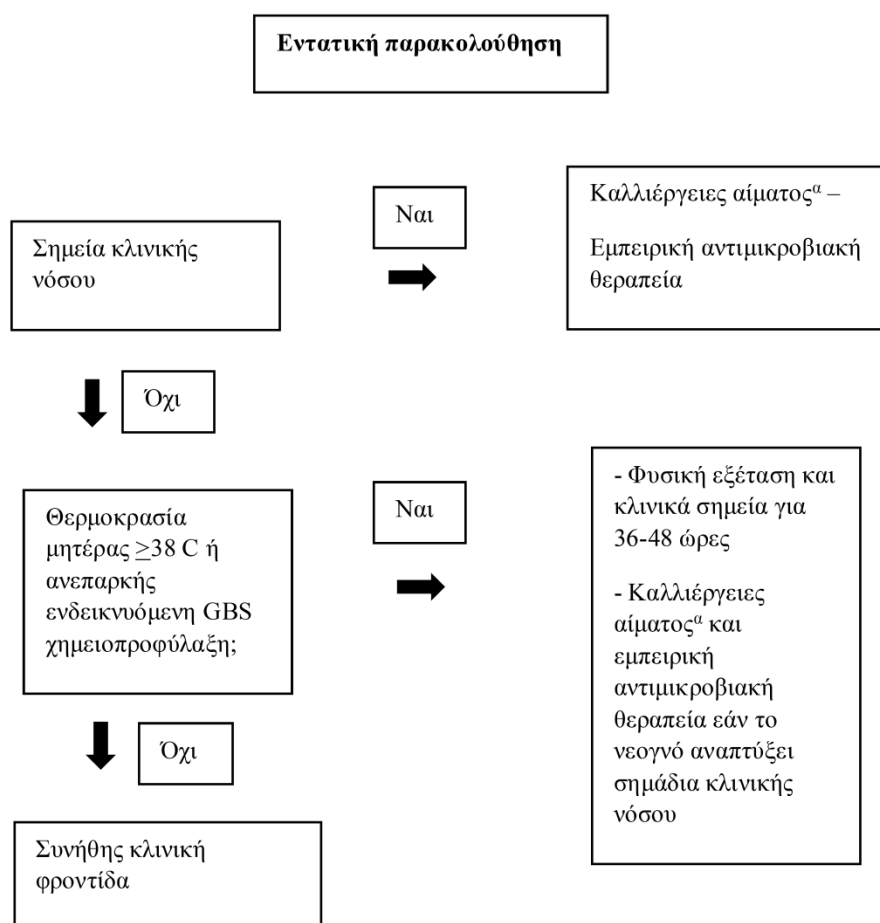
Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis	
Gestational age	weeks days
Highest maternal antepartum temperature	Fahrenheit
ROM (Hours)	
Maternal GBS status	☐ Negative ☐ Positive ☐ Unknown
Type of intrapartum antibiotics	☐ Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth ☐ Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth ☐ GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth ☐ No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

Σχήμα 2. Πολυπαραγοντική εκτίμηση του κινδύνου και ηλεκτρονικός υπολογισμός του κινδύνου με τη βοήθεια ειδικής ηλεκτρονικής εφαρμογής (Neonatal Early-Onset Sepsis Risk Calculator, [https:// neonatalespsiscalculator. kaiserpermanente.org](https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org)). Στο αριστερό μέρος του σχήματος φαίνεται η αρχική εικόνα της εφαρμογής

γ) Εκτίμηση του κινδύνου και αντιμετώπιση με βάση τη στενή κλινική παρακολούθηση του νεογνού (Σχήμα 3)

Η προσέγγιση αυτή βασίζεται κατά κύριο λόγο στην κλινική εκτίμηση του νεογνού, προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος πρώιμης νεογνικής σηψαιμίας.

Ασυμπτωματικά τελειόμηνα νεογνά με παθολογική γενική αίματος ή CRP (>1 mg/dL) δεν πρέπει να μεταφέρονται στη ΜΕΝΝ και να θεραπεύονται εάν δεν υπάρχει άλλος λόγος, διότι η θετική προγνωστική αξία αυτών των εργαστηριακών εξετάσεων είναι πολύ χαμηλή για να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση της σήψης. Τα νεογνά αυτά πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να επαναλαμβάνονται οι εργαστηριακές εξετάσεις σε 6-12h. Οι καλλιέργειες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης. Επιπλέον, ασυμπτωματικά τελειόμηνα νεογνά είναι εξαιρετικά απίθανο να έχουν σήψη, ανεξαρτήτως παραγόντων κινδύνου. Ας σημειωθεί ότι εάν επιλεγεί αυτή προσέγγιση θα πρέπει η κλινική εκτίμηση του νεογνού να επαναλαμβάνεται περιοδικά και ανά σχετικά μικρά χρονικά διαστήματα με προτυποποιημένο τρόπο. Η επαναλαμβανόμενη κλινική εκτίμηση θα πρέπει να καταγράφεται λεπτομερώς και να έχουν οριστεί εκ των προτέρων τα κριτήρια έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής.



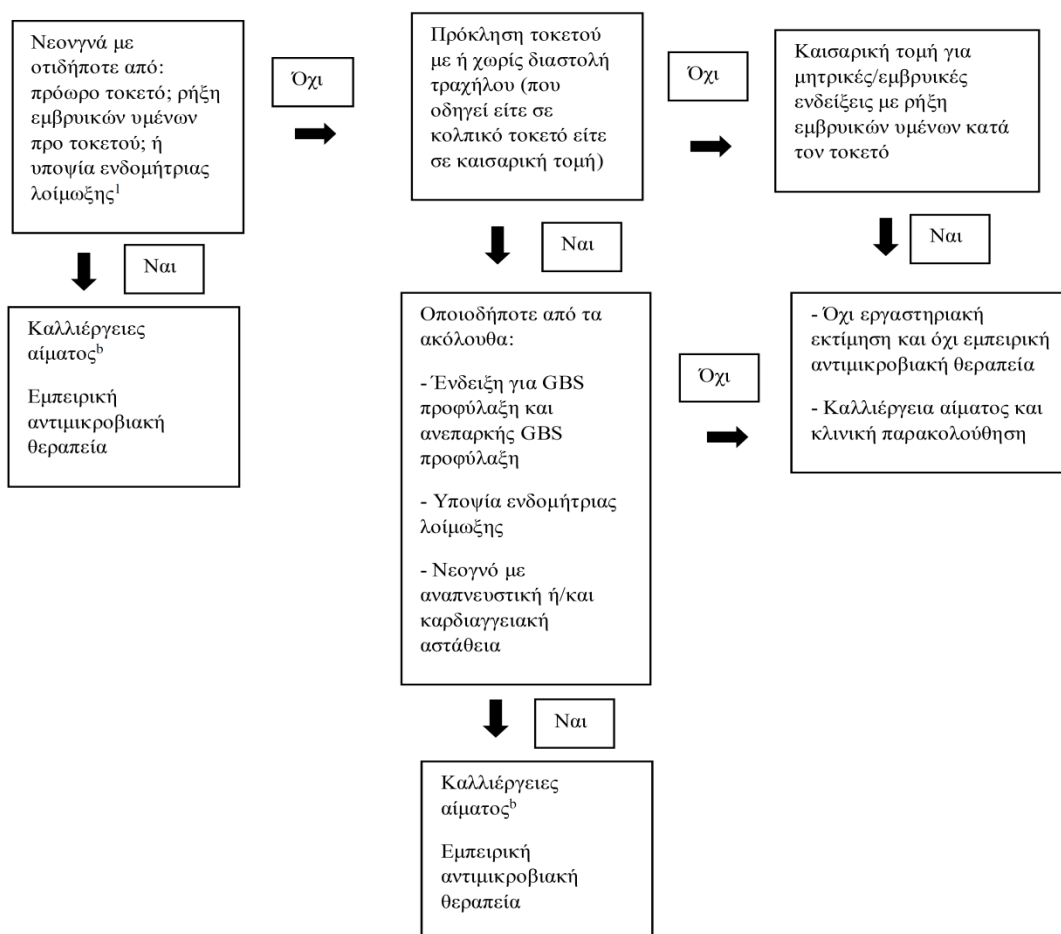
^α ΟΝΠ και καλλιέργεια ΕΝΥ προ έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας στα νεογνά με τον υψηλότερο κίνδυνο για λοίμωξη, ειδικά στα νεογνά που νοσούν. Η ΟΝΠ

δεν πρέπει να γίνεται, εάν η κλινική κατάσταση του νεογνού δεν το επιτρέπει → άμεση έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας

Σχήμα 3. Εκτίμηση του κινδύνου και αντιμετώπιση με βάση τη στενή κλινική παρακολούθηση του νεογνού

Νεογνά ≤ 34 6/7 εβδομάδων κύησης

- Νεογνά ηλικίας κύησης ≤ 34 6/7 wks μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως προς τον κίνδυνο, ανάλογα με τις συνθήκες του πρόωρου τοκετού και να αντιμετωπισθούν ανάλογα (**Σχήμα 4**). Στόχος της προσέγγισης αυτής είναι να αποφευχθεί η χρήση αντιβιοτικών σε μια ομάδα πρόωρων νεογνών που βρίσκονται σε πολύ χαμηλό κίνδυνο για πρώιμη νεογνική σηψαιμία.
- **Πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου** για πρώιμη σήψη είναι: νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα λόγω ανεπάρκειας τραχήλου της μήτρας, πρόωρης έναρξης τοκετού, πρόωρης ρήξης εμβρυικών μεμβρανών, ενδομήτριας λοίμωξης και/ή αιφνίδιας και ανεξήγητης εμβρυικής δυσπραγίας. Σε αυτά θα πρέπει να ληφθεί καλλιέργεια αίματος και να χορηγηθεί εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή.
- **Πρόωρα νεογνά σχετικά χαμηλού κινδύνου** για πρώιμη σήψη είναι όσα γεννήθηκαν κάτω από τις ακόλουθες συνθήκες και πληρούν όλα τα κάτωθι κριτήρια: (1) γεννήθηκαν πρόωρα λόγω ενδείξεων της μητέρας και/ή του εμβρύου (όπως προεκλαμψία ή μη λοιμώδης νόσος της μητέρας, πλακουντιακή ανεπάρκεια, ή εμβρυική υπολειπόμενη αύξηση) (2) γεννήθηκαν με καισαρική τομή (3) χωρίς να έχει προηγηθεί έναρξη ή πρόκληση τοκετού ή ρήξη του θυλακίου προ του τοκετού. Αυτά τα νεογνά μπορούν αρχικά να αντιμετωπιστούν με τις ακόλουθες προσεγγίσεις: (1) χωρίς εργαστηριακές εξετάσεις και χωρίς εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας ή (2) με καλλιέργεια αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση. Για νεογνά χωρίς βελτίωση μετά την αρχική σταθεροποίηση και/ή σοβαρή συστηματική αστάθεια, η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών είναι λογική, αλλά όχι υποχρεωτική.
- Σε πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν λόγω ενδείξεων της μητέρας και/ή του εμβρύου με κολπικό τοκετό ή καισαρική τομή μετά πρόκληση τοκετού και/ή ρήξη εμβρυικών μεμβρανών προ του τοκετού, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεση της GBS νόσου. Εάν η μητέρα έχει ένδειξη για GBS χημειοπροφύλαξη και δεν έλαβε κατάλληλη χημειοπροφύλαξη (πενικιλίνη, αμπικιλίνη, ή κεφαζολίνη ≥ 4 ώρες προ τοκετού) ή εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης κατά τον τοκετό, το νεογνό θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως πρόωρο νεογνό υψηλού κινδύνου. Διαφορετικά, αποδεκτή προσέγγιση είναι: (1) στενή παρακολούθηση για νεογνά σε καλή γενική κατάσταση στη γέννηση (2) λήψη καλλιέργειας αίματος και έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής σε νεογνά με αναπνευστική και/ή καρδιαγγειακή αστάθεια μετά τον τοκετό.
- Μαιευτήρες και νεογνολόγοι θα πρέπει να συναποφασίσουν τον κίνδυνο για πρώιμη σήψη, βάσει των συνθηκών τοκετού.



^α Υποψία ενδομήτριας λοίμωξης θα πρέπει να τίθεται επί ανεξήγητης μείωσης των εμβρυικών κινήσεων και/ή ανεξήγητης εμβρυικής δυσπραγίας

^β ΟΝΠ και καλλιέργεια ENY προ έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας στα νεογνά με τον υψηλότερο κίνδυνο για λοίμωξη, εκτός εάν η κλινική κατάσταση του νεογνού δεν το επιτρέπει → άμεση έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας

^γ Ως επαρκής GBS προφύλαξη μητέρας ορίζεται η χορήγηση πενικιλίνης G, αμπικιλίνης, ή κεφαζολίνης ≥ 4 ώρες προ τοκετού

^δ Για νεογνά χωρίς βελτίωση μετά την αρχική σταθεροποίηση και/η σοβαρή συστηματική αστάθεια → λογική, αλλά όχι υποχρεωτική η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών

Σχήμα 4. Εκτίμηση του κινδύνου για πρώιμη νεογνική σηψαιμία σε νεογνά ηλικίας κύησης ≤ 34 εβδομάδων

Άλλες προτεινόμενες συστάσεις για νεογνά κάθε ηλικίας κύησης

- Η **διάγνωση της πρώιμης σήψης** γίνεται με τις **καλλιέργειες αίματος ή ENY**. Η πρώιμη σήψη δε μπορεί να διαγνωστεί με άλλες εργαστηριακές δοκιμασίες, όπως γενική αίματος, CRP, άλλες καλλιέργειες επιφανειακών σημείων του σώματος, ανάλυση γαστρικών υγρών ή καλλιέργειες ούρων. Η εκτίμηση για όψιμη GBS νόσο πρέπει να βασίζεται στα κλινικά σημεία νόσου. Η διάγνωση γίνεται βάσει απομόνωσης του GBS από το αίμα, ENY ή άλλα φυσιολογικά στείρα σημεία του σώματος. Η όψιμη GBS νόσος εμφανίζεται τόσο σε βρέφη, των οποίων οι μητέρες είχαν θετικά, όσο και σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν αρνητικά αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου (screening) για GBS. Η χορήγηση κατάλληλης χημειοπροφύλαξης στη μητέρα δεν προφυλάσσει έναντι όψιμης GBS νόσου.
- Ο συνδυασμός **αμπικιλίνης και γενταμικίνης** είναι η κατάλληλη εμπειρική αγωγή για τα περισσότερα νεογνά σε κίνδυνο για σήψη έως την 7^η ημέρα ζωής. Η εμπειρική χορήγηση επιπλέον ευρέος φάσματος αντιβιοτικών πιθανώς να έχει ένδειξη σε νεογνά σε κρίσιμη κατάσταση και ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία (δηλαδή συχνότητα ανθεκτικών μικροοργανισμών), έως ότου γνωστοποιηθούν τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών, ειδικά εάν είχαν χορηγηθεί αντιβιοτικά στη μητέρα κατά τον τοκετό και σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης βρέφη. Μεταξύ προηγουμένως υγιών βρεφών στην κοινότητα, εάν το βρέφος δεν είναι σε κρίσιμη κατάσταση και δεν υπάρχει υποψία μηνιγγίτιδας, η αμπικιλίνη σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη συστήνεται ως εμπειρική θεραπεία για βρέφη 8-28 ημερών, ενώ η κεφτριαξόνη συστήνεται για βρέφη 29-90 ημερών με τα ίδια χαρακτηριστικά. Για όλα τα προηγουμένως υγιή βρέφη στην κοινότητα ηλικίας 8-90 ημερών με υποψία μηνιγγίτιδας ή σε κρίσιμη κατάσταση, συστήνεται να προστίθεται η βανκομυκίνη στην εμπειρική αγωγή για κάλυψη και έναντι ανθεκτικού στις β-λακτάμες *Streptococcus pneumoniae*. Η επιλογή εμπειρικής θεραπείας σε συνεχώς νοσηλευόμενα βρέφη μετά τις πρώτες 72 ώρες ζωής καθοδηγείται από πολλούς παράγοντες, όπως η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων και η τοπική επιδημιολογία του κάθε νοσοκομείου. Σε αυτά τα βρέφη η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει και αντιβιοτικό κατάλληλο για group B στρεπτόκοκκο, όπως β-λακταμικό ή βανκομυκίνη.
- Με την απομόνωση GBS στην **καλλιέργεια αίματος** μπορεί να γίνει αλλαγή του αντιμικροβιακού σχήματος σε **πενικιλίνη G σε δόση 200.000IU/kg/ημέρα (θεραπεία εκλογής)**. Αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η χορήγηση αμπικιλίνης. Η διάρκεια αγωγής είναι 10 ημέρες σε μικροβιαμία και παρατεταμένη σε άλλες λοιμώξεις: 14-21 ημέρες στην αρθρίτιδα, 21-28 ημέρες σε οστεομυελίτιδα, ενώ σε GBS μηνιγγίτιδα χορηγείται πενικιλίνη σε υψηλή δόση (250.000-450.000 IU/kg/ημέρα) για 14-21 ημέρες. Εάν χρησιμοποιηθεί μονοθεραπεία με αμπικιλίνη η ημερήσια δόση για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας είναι 200-300 mg/kg/ημέρα.
- Όλα τα αντιβιοτικά χορηγούνται ενδοφλεβίως.

- **Εάν οι καλλιέργειες αίματος είναι στείρες, η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται στις 48 ώρες επώασης**, εκτός εάν υπάρχει σαφής ένδειξη εντοπισμένης λοίμωξης. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η λήψη αιμοκαλλιιεργειών με σωστό τρόπο (όγκος αίματος $\geq 1\text{ml}$). Η επιμένουσα καρδιοαναπνευστική αστάθεια είναι συνήθης στα πρόωρα, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά και από μόνη της δεν είναι ένδειξη για παρατεταμένη εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών, ειδικά μεταξύ πρόωρων νεογνών σε χαμηλό κίνδυνο για πρώιμη σήψη.
- Σε θεραπευόμενα με αντιβιοτικά νεογνά, οι διαδοχικές φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, όπως **γενική αίματος και CRP, έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία** για τον αποκλεισμό της σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης και πρέπει να θεωρούνται **αξιόπιστες (μαζί με τις καλλιέργειες) για τη μείωση της διάρκειας της θεραπείας**. Ωστόσο, **οι μεμονωμένες παθολογικές αιματολογικές ή CRP μετρήσεις δε δικαιολογούν τη συνέχιση της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής για >48 ώρες σε υγιή νεογνά με αρνητικές καλλιέργειες**.
- **Σε GBS μηνιγγίτιδα** θα πρέπει να γίνεται 2η ΟΝΠ σε 24-48 ώρες για την επιβεβαίωση της αποστείρωσης του ΕΝΥ. Πάντα πρέπει να γίνεται επανάληψη της ΟΝΠ και απεικονιστικός έλεγχος του ΚΝΣ εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, εμμένουν οι νευρολογικές διαταραχές ή υπάρχουν εστιακές νευρολογικές εκδηλώσεις. Ακουολογικός έλεγχος και ακουολογική παρακολούθηση θα πρέπει να προγραμματίζονται επί ενδείξεων. Απεικονιστικός έλεγχος με MRI και παρακέντηση της άρθρωσης για καλλιέργεια αρθρικού υγρού γίνεται σε υποψία λοίμωξης οστών-αρθρώσεων.
- **Καλλιέργεια ούρων** συστήνεται να γίνεται σε βρέφη >6 ημερών (όψιμης έναρξης λοίμωξης), ενώ όταν διαγιγνώσκεται GBS νόσος σε βρέφη > 6 μηνών είναι απαραίτητος ο έλεγχος για πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια και HIV λοίμωξη.
- Τα βρέφη μπορούν να **παραμείνουν αποικισμένα για αρκετούς μήνες** μετά τη γέννηση και τη λήψη θεραπείας για συστηματική λοίμωξη. Οι καλλιέργειες ρουτίνας για παρακολούθηση της πορείας του αποικισμού δε συστήνονται. Η υποτροπιάζουσα GBS νόσος αφορά ένα εκτιμώμενο ποσοστό 1-3% των κατάλληλα θεραπευμένων παιδιών. Η υποτροπιάζουσα GBS νόσος δεν προλαμβάνεται με παρατεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα ή με προσθήκη ριφαμπικίνης για εκρίζωση του αποικισμού των βλεννογόνων. Λόγω του αναφερόμενου αυξημένου κινδύνου λοίμωξης, ο **δίδυμος ενός περιστατικού με GBS** πρώιμης ή όψιμης έναρξης πρέπει να παρακολουθείται στενά και να θεραπεύεται εμπειρικά για ύποπτη συστηματική λοίμωξη μόλις εκδηλωθούν σημεία της νόσου.

Σχήματα ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής για επιβεβαιωμένη πρόωμη και όψιμη GBS βακτηριαμία και Μηνιγγίτιδα

Μηνιγγίτιδα		HK ≤ 34 wk		HK > 34 wk	
XNH ≤ 7 d		XNH ≤ 7 d		XNH ≤ 7 d	
Βακτηριαμία					
Αμπικιλίνη 8h	50 mg/kg κάθε 12h	75 mg/kg κάθε 12h	50 mg/kg κάθε 8h		50 mg/kg κάθε 8h
Πενικιλίνη G 8h	50.000 U/kg κάθε 12 h	50.000 U/kg κάθε 8 h	50.000 U/kg κάθε 12 h		50.000 U/kg κάθε 8 h
Μηνιγγίτιδα					
Αμπικιλίνη κάθε 6h	100 mg/kg κάθε 8 h	75 mg/kg κάθε 6h	100mg/kg κάθε 8h		75mg/kg
Πενικιλίνη G 6h	150000 U/kg κάθε 8 h	125000 U/kg κάθε 6h	150.000U/kg κάθε 8h		125000 U/kg κάθε 6h

In: Kimberlin DW, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:915-919

HK: ηλικία κύησης, XNH: χρονολογική ηλικία

Βιβλιογραφία

1. Aungst M, King J, Steele A, et al. Low colony counts of asymptomatic group B streptococcus bacteriuria: a survey of practice patterns. *Am J Perinatol*. 2004;21(7):403
2. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2015;166:1070–1074.
3. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(10):1123–1127.
4. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544–545.
5. Γαβρίλη Σ, Συρίδου Γ, Σύνδος Μ, Τσολιά Μ. Λοίμωξη εγκύου και νεογνού από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Β στο Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση συχνών προβλημάτων. Πρωτόκολλα Περιγεννητικής Ιατρικής. Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής 2015; Σελ 31-37.
6. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC guideline. *Am Fam Physician*. 2012;86(1):59-65.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcus disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
8. Cantoni L, Ronfani L, Da Rioli R, Demarini S; Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B Streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Preventions 2010 recommendations. *J Pediatr* 2013;163(2):568-573.
9. Campbell N, Eddy A, Darlow B, Stone P, Grimwood K. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: technical report from the New Zealand GBS Consensus Working Group Party. *NZ Med J* 2004;117:1–19.
10. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 712: intrapartum management of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e95–e101.
11. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection Committee Opinion No. 712. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2.)

12. Committee Opinion Summary, Number 782. Obstet Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Gynecol. 2019;134(1):206-210.
13. Dutch Organisation of Obstetrics and Gynaecology. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Gynaecology guideline 12. Utrecht: NVOG, 1998
14. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):1–6.
15. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544.
16. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):426–436.
17. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):18
18. Hooven TA, Polin RA. Time to overhaul the “rule out sepsis” workup. *Pediatrics*. 2017;140:e20171155.
19. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014;31(9):811–821.
20. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥ 35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics* 2017;140(1):e20162744.
21. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365–71.
22. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants: opportunities for antibiotic stewardship. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):477–481.
23. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68:e83.
24. Northern California Kaiser-Permanente. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. Available at: [https:// neonatalesepsiscalculator. kaiserpermanente. org](https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org).
25. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ*. 2002;325(7359):308.
26. Parks T, Barrett L, Jones N. Invasive streptococcal disease: a review for clinicians. *Br Med Bull*. 2015 Sep;115(1):77-89
27. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA*. 2008;299:2056-2065.
28. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015.
29. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6).
30. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6).

31. Puopollo KM, Lynfield R, Cummings JJ; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. *Pediatrics* 2019;144(2).
32. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, et al; NICHD Neonatal Research Network. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20170925.
33. Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(4):F291-F294.
34. Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2097-2104.
35. Russell NJ, Seale AC, O' Driscoll M, et al; GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl 2):S100-S111.
36. Sass L. Group B streptococcal infections. *Pediatr Rev*. 2012;33(5):219-224.
37. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog*. 2015;11(7):e1004903.
38. Tansarli GS, Sklidis T, Legakis NJ, Falagas ME. Abnormal vaginal flora in symptomatic non-pregnant and pregnant women in a Greek hospital: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(2):227-232.
39. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1181–1187Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:596.e1-596.e5.
40. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, et al. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(8):832-838.
41. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognizing early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S77-82.
42. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
43. Vergadi E, Manoura A, Chatzakis E, Karavitakis E, Maraki S, Galanakis E. Changes in the incidence and epidemiology of neonatal group B Streptococcal disease over the last two decades in Crete, Greece. *Infect Dis Rep*. 2018;10(3):7744.
44. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152323.

Ομάδα Εργασίας 5: Αντιμετώπιση εγκύου και νεογνού με λοίμωξη από HSV

Συντονιστές: Α. Βαρβαρήγου, Φ. Ανατολίτου

Μέλη: Χ. Ανταχόπουλος, Δ. Γκέντζη, Κ. Καραχρήστου, Γ. Μιχαήλ, Α. Χατζάκη

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

1. Έλεγχος για λοίμωξη από HSV: σε ποια εβδομάδα κύησης και με ποιά εξέταση;
2. Αντιμετώπιση πρωτολοίμωξης HSV γεννητικών οργάνων Αντιμετώπιση εγκύου με αποικισμό ή λοίμωξη από GBS
3. Αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας HSV λοίμωξης γεννητικών οργάνων
4. Διερεύνηση και αντιμετώπιση νεογνού μητέρας με HSV λοίμωξη

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τους ερπητοϊούς HSV-1 και HSV-2 είναι συχνή σε παγκόσμιο επίπεδο. Το 67% του πληθυσμού κάποια στιγμή θα μολυνθεί από έναν από αυτούς τους ιούς. Ο HSV-2 ευθύνεται για την πλειοψηφία της ερπητικής λοίμωξης γεννητικών οργάνων, αν και τα τελευταία χρόνια αυξάνονται οι περιπτώσεις έρπητα γεννητικών οργάνων από τον HSV-1. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ο HSV-1 ευθύνεται πλέον για την πλειοψηφία νέων περιπτώσεων ερπητικής λοίμωξης γεννητικών οργάνων. Παράγοντες κινδύνου που ευνοούν την εμφάνιση ερπητικής λοίμωξης γεννητικών οργάνων είναι: το θήλυ φύλο, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η ταυτόχρονη παρουσία άλλου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος, ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων και τα πολλά χρόνια ενεργού σεξουαλικής δραστηριότητας.

Το πρώτο επεισόδιο ερπητικής λοίμωξης των γεννητικών οργάνων χαρακτηρίζεται ως **πρωτοπαθής ερπητική λοίμωξη (primary genital herpes)** και μπορεί να οφείλεται στον HSV-1 ή HSV-2. Κάθε πρόσθετο επεισόδιο λοίμωξης που προκαλείται από το διαφορετικό τύπο του ιού σε σχέση με το αρχικό, αναφέρεται ως **μη πρωτοπαθές πρώτο επεισόδιο (non-primary first episode genital herpes)**. Τέλος, κάθε νέο επεισόδιο που προκαλείται από τον ίδιο τύπο ιού χαρακτηρίζεται ως **υποτροπιάζουσα ερπητική λοίμωξη (recurrent genital herpes)**. Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης ενός πρώτου επεισοδίου ερπητικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης κυμαίνεται περίπου στο 4%. Το 75% των εγκύων γυναικών με θετικό ιστορικό προηγούμενης συμπτωματικής λοίμωξης από HSV-2, θα παρουσιάσουν τουλάχιστον μία υποτροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η νεογνική ερπητική λοίμωξη είναι σπάνια στις αναπτυγμένες χώρες, όπου εμφανίζει επίπτωση 1,65-3,2 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις στις Ευρωπαϊκές χώρες (Ολλανδία,

Ελβετία). Στο Ηνωμένο Βασίλειο η επίπτωση είναι υψηλότερη και αγγίζει τις 17,5 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις, ενώ τα μεγαλύτερα ποσοστά νεογνικής ερπητικής λοίμωξης καταγράφονται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (4-33 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις. Και οι δύο ερπητοϊοί αποτελούν αίτιο ερπητικής λοίμωξης κατά τη νεογνική περίοδο. Ο HSV-2 αποτελεί το κυριότερο αίτιο νεογνικής λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η επίπτωση του HSV-1 έχει αυξηθεί στις αναπτυγμένες χώρες, με αποτέλεσμα ο HSV-1 να αποτελεί πλέον την κυριότερη αιτία νεογνικού έρπητα σε χώρες όπως η Αυστραλία και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η διάγνωση της νεογνικής ερπητικής λοίμωξης αποτελεί πρόκληση, δεδομένου ότι στο 80% των περιπτώσεων κάθετης μετάδοσης από την μητέρα στο νεογνό δεν αναφέρεται γνωστό ιστορικό προηγούμενης ερπητικής λοίμωξης γεννητικών οργάνων.

Ο κίνδυνος νεογνικής λοίμωξης είναι μεγαλύτερος σε περίπτωση πρωτοπαθούς ή μη πρωτοπαθούς πρώτου επεισοδίου έρπητα γεννητικών οργάνων στην μητέρα (55% σε πρωτοπαθές και 25% σε μη πρωτοπαθές), ιδιαίτερα δε στις περιπτώσεις όπου η λοίμωξη εμφανίζεται στις τελευταίες έξι εβδομάδες της κύησης, οπότε και δεν έχει προλάβει να εγκατασταθεί ανοσολογική απάντηση. Επιπλέον ο κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης στο νεογνό αυξάνει όταν η διάρκεια ρήξης των εμβρυϊκών υμένων είναι μεγαλύτερη των τεσσάρων ωρών. Αντίθετα, ο κίνδυνος νεογνικής λοίμωξης μειώνεται σημαντικά σε περίπτωση υποτροπιάζοντος έρπη γεννητικών οργάνων και ανέρχεται μόλις στο 2%. Ο HSV-1 διασπείρεται κυρίως όταν υπάρχουν αλλοιώσεις στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Ο HSV-2 μπορεί να εμφανίζει διαλείπουσα διασπορά, ακόμα και επί απουσίας εμφανών βλαβών με αποτέλεσμα να είναι συχνή η μετάδοση στο νεογνό σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής HSV-2 λοίμωξης της εγκύου. Η διασπορά του ιού συνήθως διαρκεί 2-3 εβδομάδες μετά από πρωτοπαθές πρώτο επεισόδιο έρπητα γεννητικών οργάνων, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις παρατείνεται έως 2-3 μήνες. Η διάρκεια διασποράς του ιού είναι βραχύτερη σε μη πρωτοπαθές πρώτο επεισόδιο και διαλείπουσα στις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Ανάλογα με την χρονική στιγμή μετάδοσης της λοίμωξης στο νεογνό, διακρίνουμε τρεις περιπτώσεις:

1) Ενδομήτρια λοίμωξη (5%): συνήθως είναι αποτέλεσμα πρωτοπαθούς ερπητικής λοίμωξης κατά την κύηση. Είναι γενικευμένη, εμφανίζει υψηλή θνητότητα έως 45% και τα νεογνά που επιζούν παρουσιάζουν ψυχοκινητική καθυστέρηση.

2) Περιγεννητική λοίμωξη (85%):

- Εντοπισμένη σε δέρμα/μάτια/στόμα (45%): εμφανίζεται συνήθως την 10η-12η ημέρα ζωής
- Εντοπισμένη στο ΚΝΣ (30-35%): εμφανίζεται συνήθως περί την 16η-19η ημέρα ζωής ή ακόμα αργότερα έως την 6η εβδομάδα μετά την γέννηση
- Γενικευμένη (25%): εμφανίζεται συνήθως την 10η-12η ημέρα ζωής με εικόνα σηψαιμίας, πνευμονίας, ηπατίτιδας και συμμετοχή του ΚΝΣ στο 60-75% των περιπτώσεων.

3) Μετά την γέννηση (10%): μπορεί να είναι εντοπισμένη σε δέρμα/μάτια/στόμα, να αφορά στο ΚΝΣ ή να είναι γενικευμένη.

Ερώτημα 1ο: Έλεγχος για λοίμωξη από HSV: σε ποια εβδομάδα κύησης και με ποιά εξέταση;

ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΓΚΥΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΣΕ:

- Κλινική εικόνα πρωτοπαθούς λοίμωξης
- Υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων
- Σύντροφο με κλινική εικόνα ή/και θετικές εξετάσεις
- Οροθετικές HIV(+)^{ve} γυναίκες

Δεν συνιστάται ο έλεγχος ρουτίνας σε όλες τις εγκύους

ΣΕ ΠΟΙΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ ΕΛΕΓΧΟΥΜΕ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV;

- Πριν την εγκυμοσύνη, σε κλινικές υποτροπές της λοίμωξης
- Το πρώτο τρίμηνο, σε γυναίκες που παρουσιάζουν κλινική εικόνα ή έχουν σύντροφο με κλινική εικόνα HSV λοίμωξης
- Σε οποιαδήποτε εβδομάδα κύησης παρουσιαστεί κλινική εικόνα HSV λοίμωξης

ΜΕ ΠΟΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥΜΕ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV;

Η PCR για HSV DNA από ιστικό έκκριμα της βλάβης είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος

- Αποτυχία απομόνωσης του ιού με PCR, δεν σημαίνει απουσία HSV λοίμωξης

Ορολογικές αντιδράσεις (IgG HSV1 & HSV2)

- Παρουσία ειδικών HSV-2 αντισωμάτων & σπανιότερα η παρουσία ειδικών HSV1 υποδηλώνει πρωκτογεννητική λοίμωξη
- Επί αρνητικού ορολογικού αποτελέσματος συνιστάται επανάληψη σε 3-4 εβδομάδες, δεδομένου ότι η ορομετατροπή μπορεί να διαρκέσει έως 3 μήνες

Ερώτημα 2ο: Αντιμετώπιση πρωτολοίμωξης HSV γεννητικών οργάνων

ΕΓΚΥΟΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

- Συνιστάται άμεση έναρξη αντιϊκής αγωγής πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της λοίμωξης.
- ✓ Aciclovir, 400mg, 3 φορές/24h από του στόματος,
- ✓ Valaciclovir, 1000mg X 2 φορές/24h από του στόματος,
για 7–10 ημέρες, αναλόγως κλινικής εικόνας
- Ενδείκνυται ο ορολογικός έλεγχος για HIV και για λοιπά STI's.

- Οδηγίες σε εγκύους με ενεργείς βλάβες για αποχή από σεξουαλικές επαφές, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση της λοίμωξης στον σύντροφο.

ΕΓΚΥΟΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ –ΤΟΚΕΤΟΣ

- Σε περίπτωση πρωτολοίμωξης μετά τις 34 εβδομάδες, συνιστάται άμεση έναρξη αντιαβτικής αγωγής και τοκετός με προγραμματισμένη καισαρική τομή.
- Σε περίπτωση αυτόματης ρήξης θυλακίου μετά τις 37 εβδομάδες σε γυναίκες με ερπητική λοίμωξη, συνιστάται άμεσα καισαρική τομή, εντός 4ώρου από την ρήξη.
- Σε παρατεταμένη ρήξη θυλακίου μετά τις 38 εβδομάδες συνιστάται άμεσα καισαρική τομή και όχι κολπικός τοκετός, ακόμη και αν υπάρχουν ωδίνες, λόγω του υψηλού κινδύνου μετάδοσης της λοίμωξης στο νεογνό.

Ερώτημα 3ο: Αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας HSV λοίμωξης γεννητικών οργάνων

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

- Η πλειοψηφία των γυναικών με υποτροπιάζοντα έρπη γεννητικών οργάνων (75%) θα παρουσιάσει τουλάχιστον μια υποτροπή στην διάρκεια της κύησης.
- Τα βραχυχρόνια σχήματα προτιμώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής των υποτροπών.
- ✓ Aciclovir 400mg τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες, είτε 800mg δις ημερησίως για 5ημέρες P.O.
- ✓ Valaciclovir 500mg δις ημερησίως για 3 ημέρες, είτε 1000mg ημερήσια για 5 ημέρες P.O.
- Δεν συνιστάται προφύλαξη ρουτίνας σε γυναίκες με ιστορικό γεννητικού έρπητα, χωρίς υποτροπή στην κύηση.
- Έγκυες με ενεργό υποτροπιάζοντα γεννητικό έρπητα πρέπει να λαμβάνουν κατασταλτική αντιαβτική θεραπεία από τις 36 εβδομάδες και κατόπιν (aciclovir 400mg τρεις φορές ημερησίως ή valaciclovir 500mg δις ημερησίως)

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ –ΤΟΚΕΤΟΣ

- Ο κίνδυνος νεογνικής λοίμωξης είναι χαμηλός (<3%).
- Φυσιολογικός τοκετός συνιστάται σε γυναίκες που λαμβάνουν κατασταλτική αντιαβτική αγωγή από 36εβδ και σε απουσία βλαβών γεννητικής περιοχής.

- Καισαρική τομή συνιστάται σε γυναίκες που εμφανίζουν βλάβες γεννητικής περιοχής ή πρόδρομα συμπτώματα.

ΠΡΩΩΡΗ ΡΗΞΗ ΕΜΒΡΥΪΚΩΝ ΥΜΕΝΩΝ

- Συνιστάται άμεση έναρξη αντικής αγωγής.
- Χορήγηση σχήματος κορτικοειδών.
- Η μέθοδος και ο χρόνος τοκετού συνεκτιμώνται λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης HSV λοίμωξης στο νεογνό καθώς και τις επιπλοκές της προωρότητας.

Ερώτημα 4ο: Διερεύνηση και αντιμετώπιση νεογνού μητέρας με HSV λοίμωξη

1. ΝΕΟΓΝΟ ΠΟΥ ΓΕΝΝΙΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ ΜΕ ΑΡΡΗΚΤΟ ΘΥΛΑΚΙΟ ΑΠΟ ΜΗΤΕΡΑ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV

Το νεογνό θεωρείται χαμηλού κινδύνου και προτείνονται τα εξής:

- Λήψη δειγμάτων βλεννογόνων (επιπεφυκότας, στοματοφάρυγγας, ρινοφάρυγγας, ορθό) και από τυχόν υπάρχουσες δερματικές βλάβες για HSV PCR. Τα δείγματα δεν πρέπει να λαμβάνονται πριν τις 24 ώρες ζωής, διότι σε αυτή την περίπτωση τυχόν θετικό αποτέλεσμα υποδηλώνει αποικισμό του νεογνού και όχι λοίμωξη.
- PCR αίματος για HSV
- ΟΝΠ (γενική και καλλιέργεια ENY, PCR HSV στο ENY)
- ΔΕΝ συνιστάται η έναρξη ακυκλοβίρης εφόσον το νεογνό είναι ασυμπτωματικό και τα αποτελέσματα των PCR για HSV αρνητικά
- Αντιμετώπιση ρουτίνας όπως σε όλα τα νεογνά.
- Ενημέρωση γονέων για αυστηρή τήρηση κανόνων προσωπικής υγιεινής και υγιεινής χεριών με στόχο την ελαχιστοποίηση κινδύνου μετάδοσης λοίμωξης μετά τη γέννηση.
- Ενημέρωση γονέων για άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας επί οποιασδήποτε ανησυχίας και ιδιαίτερα εάν εμφανιστεί κάτι από τα ακόλουθα: διαταραχές σίτισης, υπνηλία, ευερεθιστότητα, βλάβες/φυσαλίδες σε δέρμα, μάτια, βλεννογόνους κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες ζωής.

2. ΝΕΟΓΝΟ ΠΟΥ ΓΕΝΝΙΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ ΜΕ ΡΑΓΕΝ ΘΥΛΑΚΙΟ (>4 ΩΡΕΣ) Ή ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΟΚΕΤΟ ΑΠΟ ΜΗΤΕΡΑ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV

Το νεογνό θεωρείται υψηλού κινδύνου και προτείνονται τα εξής:

- Λήψη δειγμάτων βλεννογόνων (επιπεφυκότας, στοματοφάρυγγας, ρινοφάρυγγας, ορθό) και από τυχόν υπάρχουσες δερματικές βλάβες για HSV PCR. Τα δείγματα δεν πρέπει να λαμβάνονται πριν τις 24 ώρες ζωής, διότι σε αυτή την περίπτωση τυχόν θετικό αποτέλεσμα υποδηλώνει αποικισμό του νεογνού και όχι λοίμωξη.
- PCR αίματος για HSV
- ΟΝΠ (γενική και καλλιέργεια ENY, PCR HSV στο ENY)
- Άμεση έναρξη ακυκλοβίρης: 20mg/kg/δόση κάθε 8 ώρες IV
- Εφόσον τα αποτελέσματα των PCR για HSV είναι αρνητικά και το νεογνό παραμένει ασυμπτωματικό η αγωγή με ακυκλοβίρη διακόπτεται στις **10 ημέρες**.
- Δεν συνιστάται επανάληψη έλεγχου με HSV PCR στο τέλος της αγωγής.

3. ΝΕΟΓΝΟ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV ΜΕ ΕΝΕΡΓΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Το νεογνό θεωρείται χαμηλού κινδύνου και προτείνονται τα εξής:

- Λήψη δειγμάτων βλεννογόνων (επιπεφυκότας, στοματοφάρυγγας, ρινοφάρυγγας, ορθό) και από τυχόν υπάρχουσες δερματικές βλάβες για HSV PCR. Τα δείγματα δεν πρέπει να λαμβάνονται πριν τις 24 ώρες ζωής, διότι σε αυτή την περίπτωση τυχόν θετικό αποτέλεσμα υποδηλώνει αποικισμό του νεογνού και όχι λοίμωξη.
- PCR αίματος για HSV
- ΟΝΠ (γενική και καλλιέργεια ENY, PCR HSV στο ENY)
- ΔΕΝ συνιστάται η έναρξη ακυκλοβίρης εφόσον το νεογνό είναι ασυμπτωματικό και τα αποτελέσματα των PCR για HSV αρνητικά
- Αντιμετώπιση ρουτίνας όπως σε όλα τα νεογνά.
- Ενημέρωση γονέων για αυστηρή τήρηση κανόνων προσωπικής υγιεινής και υγιεινής χειρών με στόχο την ελαχιστοποίηση κίνδυνου μετάδοσης λοίμωξης μετά τη γέννηση.
- Ενημέρωση γονέων για άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας επί οποιασδήποτε ανησυχίας και ιδιαίτερα εάν εμφανιστεί κάτι από τα ακόλουθα: διαταραχές σίτισης, υπνηλία, ευερεθιστότητα, βλάβες/φυσαλίδες σε δέρμα, μάτια, βλεννογόνους κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες ζωής.

4. ΝΕΟΓΝΟ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HSV ΧΩΡΙΣ ΕΝΕΡΓΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Το νεογνό θεωρείται χαμηλού κινδύνου

- ΔΕΝ συνιστάται λήψη δειγμάτων ούτε αποστολή HSV PCR
- Αντιμετώπιση ρουτίνας όπως σε όλα τα νεογνά.
- Ενημέρωση γονέων για αυστηρή τήρηση κανόνων προσωπικής υγιεινής και υγιεινής χεριών με στόχο την ελαχιστοποίηση κίνδυνου μετάδοσης λοίμωξης μετά τη γέννηση.
- Ενημέρωση γονέων για άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας επί οποιασδήποτε ανησυχίας και ιδιαίτερα εάν εμφανιστεί κάτι από τα ακόλουθα: διαταραχές σίτισης, υπνηλία, ευερεθιστότητα, βλάβες/φυσαλίδες σε δέρμα, μάτια, βλεννογόνους κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες ζωής.

5. ΕΑΝ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΕΙΝΑΙ ΠΑΣΧΟΝ Ή ΦΕΡΕΙ ΦΥΣΑΛΙΔΕΣ ΣΕ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΝΩΤΕΡΩ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- Λήψη δειγμάτων δερματικών βλαβών και βλεννογόνων (επιπεφυκότας, στοματοφάρυγγας, ρινοφάρυγγας, ορθό) για HSV PCR
- PCR αίματος για HSV
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
- ΟΝΠ (γενική και καλλιέργεια ENY, PCR HSV στο ENY)
- Άμεση έναρξη ακυκλοβίρης: 20mg/kg/δόση κάθε 8 ώρες IV

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΠΙ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΝΕΟΓΝΟΥ ΑΠΟ HSV

- Η συνολική διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από το είδος της νεογνικής λοίμωξης.
- Εάν η λοίμωξη είναι εντοπισμένη σε δέρμα/οφθαλμούς/στόμα, η διάρκεια θεραπείας είναι 14 ημέρες.
- Σε διάσπαρτη λοίμωξη ή συμμετοχή ΚΝΣ η διάρκεια αγωγής είναι τουλάχιστον 21 ημέρες.
- Σε λοίμωξη ΚΝΣ, λίγες ημέρες πριν το αναμενόμενο τέλος της θεραπείας πρέπει να γίνεται νέα ΟΝΠ και PCR για HSV στο ENY.
- Στην περίπτωση που η PCR παραμένει θετική, τότε η θεραπεία παρατείνεται για άλλη μία εβδομάδα.
- Η αγωγή διακόπτεται μόνο εφόσον έχουμε νέα ΟΝΠ με αρνητική PCR για HSV στο ENY, ειδάλλως συνεχίζουμε μέχρι αρνητικοποίησης αυτής.

ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

- Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής, χορηγείται ακυκλοβίρη pos (300mg/m² ΕΣ/δόση κάθε 8 ώρες) για 6 μήνες.
- Σκοπός της κατασταλτικής θεραπείας είναι η μείωση των υποτροπών (κυρίως για βρέφη με βλάβες δέρματος/βλεννογόνων) αλλά και η βελτίωση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης (βρέφη με λοίμωξη ΚΝΣ).
- Επισημαίνεται ότι η δόση του φαρμάκου αναπροσαρμόζεται με βάση την αύξηση του σωματικού βάρους του βρέφους.
- Συνιστάται παρακολούθηση του αριθμού των ουδετερόφιλων αρχικά δύο εβδομάδες μετά την έναρξη χορήγησης της κατασταλτικής αγωγής και στη συνέχεια ανά μήνα μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. ACOG PRACTICE BULLETIN No 82. Management of Herpes in Pregnancy. Obstet Gynecol 2007;109(6):1489-1498.
2. Foley E, Clarke E, Beckett VA, et al. Management of Genital Herpes in Pregnancy. Jointly prepared for the RCOG and BASHH, October 2014.
3. Kimberlin DW, Baley J; Committee on infectious diseases; Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013;131(2):e635-e646.
4. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med. 2011;365(14):1284-1292.
5. Management of Perinatal Infections. Editors: Pamela Palasenthiran, Mike Starr, Cheryl Jones, Michelle Giles. Australasian Society for Infectious Diseases, 2014.
6. Money DM, Steben M. No. 208-Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy J Obstet Gynaecol Can 2017;39(8):e199-e205.
7. Morris R, Khandhari A, Thomas G. Guideline for the Management of Neonatal Herpes Infection. Wales Neonatal Network Guideline, July 2017, Reference Number 25.
8. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes Int J STD AIDS 2017;28(14):1366-1379.
9. Sénat MV, Anselem O, Picone O, et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018;224:93-101.
10. Stephenson-Famy A, Gardella C. Herpes Simplex Virus infection during pregnancy. Obstet Gyn Clin North Am. 2014;41(4):601-614.
11. The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases: guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex infections. Working Group on Neonatal Infection by Herpes Simplex Virus of the Sociedad Española de Infectología Pediátrica. An Pediatr (Barc).2018;89:64.e1-64.e10.
12. Workowski KA, Bolan GA. Genital HSV Infections MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-03):27-32.

Ομάδα Εργασίας 6: Αντιμετώπιση εγκύου με χρόνια λοίμωξη από HIV/HBV/HCV

Συντονιστές: Α. Μακρυγιαννάκης, Β. Σπούλου, Μ. Τζάκη

Μέλη: Μ. Θεοδωρά, Ν. Μουσσάς, Χ. Νάνου, Κ. Σταμούλη

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- 1. Τι περιλαμβάνει ο ορολογικός προγεννητικός έλεγχος και πρέπει να επαναλαμβάνεται;**
- 2. Οδηγίες για οροαρνητικές έγκυες με οροθετικό σύντροφο**
- 3. Οδηγίες για αντική αγωγή κατά την κύηση. Παρακολούθηση εγκύου**
- 4. Έλεγχος και αντιμετώπιση νεογνού**

Εισαγωγή

Περισσότερα από 240 εκ άτομα έχουν προσληφθεί από ηπατίτιδα Β σε όλο τον κόσμο. Η επίπτωση της HBV λοίμωξης έχει μειωθεί με την εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του ιού της ηπατίτιδας και του πληθυσμιακού ελέγχου για τον HBV στις έγκυες. Η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης με την ταυτόχρονη χορήγηση του εμβολίου και ανοσοσφαιρίνης στο νεογνό της οροθετικής μητέρας είναι αποτελεσματική στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων.

Η επίπτωση της ηπατίτιδας C στην κύηση είναι 3.6% ενώ το ποσοστό της λοίμωξης από κάθετη μετάδοση υπολογίζεται στο 0.2-0.4% στο δυτικό κόσμο. Παρατηρούνται ιστολογικές ενδείξεις ύφεσης της ηπατικής βλάβης κατά την κύηση. Κάθετη μετάδοση μπορεί να συμβεί σε όλα τα τρίμηνα της κύησης, κατά τον τοκετό και μετά τη γέννηση.

Ο κίνδυνος είναι υψηλός όταν ανιχνεύεται υψηλό ιικό φορτίο, ενώ σπάνια μεταδίδεται όταν το ιικό φορτίο είναι μικρότερο από 1×10^5 copies/ml.

Η συλλοίμωξη HIV και η παρατεταμένη ρήξη των υμένων πριν τον τοκετό αυξάνουν το ποσοστό κάθετης μετάδοσης. Η περιγεννητική νοσηρότητα σε ασθενείς με HCV πιθανόν λόγω άλλων παραμέτρων, όπως χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, χρήση απαγορευμένων ουσιών κοκ είναι ιδιαίτερα αυξημένη.

Σύμφωνα με το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης στην Ελλάδα είχαν καταγραφεί από το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. 16.527 κρούσματα HIV λοίμωξης (82.75% άνδρες) μέχρι τις 31 Οκτωβρίου 2017. Από το σύνολο των ατόμων αυτών, 4.083 έχουν εμφανίσει AIDS και περίπου 9.500 βρίσκονται σε αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο αριθμός των θανάτων ανέρχεται σε 2.746.

Το ποσοστό κάθετης μετάδοσης υπολογίζεται ότι ανέρχεται στο 0.4%-0.6% στο σύνολο των κρουσμάτων για τα τελευταία χρόνια.

Ο ιός της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) μεταδίδεται από την οροθετική μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (διαπλακουντιακά), του τοκετού και

του θηλασμού. Με την εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου για τον HIV και την εφαρμογή συστηματικών παρεμβάσεων στην έγκυο συμπεριλαμβανομένων της χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής, την αποφυγή μητρικού θηλασμού και τη χορήγηση προφυλακτικής ART αγωγής στο νεογέννητο, ο κίνδυνος μετάδοσης έχει μειωθεί σε κάτω του 2% στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Μετά την προσβολή από τη νόσο, η HIV λοίμωξη παρουσιάζει τρία στάδια τα οποία διαρκούν άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα: την πρωτοπαθή λοίμωξη ή πρωτολοίμωξη, την ασυμπτωματική HIV λοίμωξη ή κλινικά λανθάνουσα περίοδο και το κλινικό σύνδρομο AIDS.

Ερώτημα 1^ο: Τι περιλαμβάνει ο ορολογικός προγεννητικός έλεγχος. Πρέπει να επαναλαμβάνεται; Οδηγίες για οροαρνητικές έγκυες με οροθετικό σύντροφο.

A. Χρόνια λοίμωξη από HBV.

Ο πληθυσμιακός έλεγχος για ηπατίτιδα Β στην κύηση συστήνεται ανεξάρτητα από τον προηγούμενο έλεγχο και ιστορικό εμβολιασμού. *Η συναίνεση είναι απαραίτητη.* Ο τρόπος λήψης της συναίνεσης καθορίζεται από τον νόμο Ν.3418/2005 (άρθρα 11 & 12), όπου ορίζεται ότι η συναίνεση πρέπει να καλύπτει πλήρως την ιατρική πράξη και κατά το συγκεκριμένο περιεχόμενο της και κατά το χρόνο εκτέλεσής της. Κατ' εξαίρεση, δεν απαιτείται συναίνεση στις επείγουσες περιπτώσεις, κατά τις οποίες δεν μπορεί να ληφθεί συναίνεση και συντρέχει άμεση, απόλυτη και κατεπείγουσα ανάγκη παροχής ιατρικής φροντίδας.

Επανεξέταση συστήνεται στο 2^ο και το 3^ο τρίμηνο σε εγκύους υψηλού κινδύνου (βλ παράρτημα 1).

Σε περίπτωση που η έγκυος είναι θετική για τον ιό HBV θα πρέπει να γίνει έλεγχος όλων των μελών της οικογένειας. Τα μέλη της οικογένειας που δεν έχουν εκτεθεί θα πρέπει να εμβολιασθούν.

Ο έλεγχος πρώτης γραμμής είναι η ανίχνευση θετικού αυστραλιανού αντιγόνου (HBsAg). Οι έγκυες με χρόνια HBV λοίμωξη θα πρέπει να εξετάζονται για HBeAg και να προσδιορίζεται το ιικό φορτίο HBVDNA με PCR.

B. Χρόνια λοίμωξη από HCV.

Πληθυσμιακός έλεγχος για ηπατίτιδα C στην κύηση δε συστήνεται βάσει των περισσότερων κατευθυντήριων οδηγιών. Αντίθετα συστήνεται έλεγχος σε συγκεκριμένους ασθενείς μετά από εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου.

Ωστόσο, λόγω της ύπαρξης αποτελεσματικής αντικής θεραπείας ΣΥΣΤΗΝΕΤΑΙ ενημέρωση για τη δυνατότητα ελέγχου για την ηπατίτιδα C σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που θέλουν να προχωρήσουν σε κύηση. *Η συναίνεση είναι απαραίτητη.*

Επανεξέταση συστήνεται στο 2^ο και το 3^ο τρίμηνο σε εγκύους υψηλού κινδύνου (βλ παράρτημα 1).

Ο έλεγχος πρώτης γραμμής είναι η ανίχνευση των HCV αντισωμάτων με μέθοδο ELISA-3. Αν τα αντισώματα είναι θετικά πρέπει να γίνει εξέταση ανίχνευσης HCVRNA. Αν η εξέταση είναι θετική επιβεβαιώνεται η χρόνια λοίμωξη.

Γ. Χρόνια λοίμωξη από HIV.

Ο πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων γυναικών για HIV θεωρείται απαραίτητος. Οι έγκυες γυναίκες αποτελούν ομάδα, στην οποία συστήνεται προληπτικός έλεγχος υγιών ατόμων (screening) με σκοπό την προφύλαξη τους αλλά και των εμβρύων/νεογνών. Ο έλεγχος για HIV λοίμωξη πρέπει να περιλαμβάνεται στον προγεννητικό έλεγχο των γυναικών, αλλά και στις περιπτώσεις που προγραμματίζεται εγκυμοσύνη.

Σε κάθε περίπτωση ο έλεγχος πρέπει να είναι εθελοντικός και μετά από ενδελεχή ενημέρωση. Καμία γυναίκα δεν πρέπει να ελέγχεται χωρίς να το γνωρίζει. Οι έγκυες πρέπει να λαμβάνουν προφορική ή γραπτή ενημέρωση πριν την εξέταση για την HIV λοίμωξη και να τους δίνεται η ευκαιρία να απευθύνουν ερωτήσεις. Σε περίπτωση άρνησης εκ μέρους της εγκύου να εξεταστεί, η απόφαση αυτή πρέπει να καταγράφεται στον ιατρικό της φάκελο και να καταβάλλεται από τους επαγγελματίες υγείας κάθε δυνατή προσπάθεια πλήρους και κατανοητής ενημέρωσής της, ώστε να κατανοηθούν τα οφέλη της εξέτασης και να επιτευχθεί στο μεγαλύτερο βαθμό η συναίνεση.

Ο τρόπος λήψης της συναίνεσης καθορίζεται από τον νόμο Ν.3418/2005 (άρθρα 11 & 12), όπου ορίζεται ότι η συναίνεση πρέπει να καλύπτει πλήρως την ιατρική πράξη και κατά το συγκεκριμένο περιεχόμενο της και κατά το χρόνο εκτέλεσής της.

Η εξέταση πρέπει να γίνεται με τη διαπίστωση της κύησης. Οι γυναίκες που αρνούνται να εξεταστούν στην πρώτη επίσκεψη πρέπει να ενθαρρύνονται να εξεταστούν στην αμέσως επόμενη. Ένα δεύτερο τεστ συστήνεται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, και κατά προτίμηση πριν από την 36η εβδομάδα της κύησης σε γυναίκες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για HIV λοίμωξη, όπως οι εκδιδόμενες, οι χρήστριες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών ή οι γυναίκες που έχουν σεξουαλικούς συντρόφους χρήστες, γυναίκες που έχουν περισσότερους από ένα σεξουαλικούς συντρόφους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, γυναίκες που διαγιγνώσκονται με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, κρατούμενες φυλακών/κέντρων κράτησης-υποδοχής μεταναστών που προέρχονται από χώρες με υψηλό επιπολασμό της HIV λοίμωξης, γυναίκες με HIV οροθετικό σύντροφο, καθώς και γυναίκες που έχουν σημεία ή συμπτώματα όμοια με αυτά της οξείας λοίμωξης από HIV. Στην περίπτωση αυτή προτιμάται ο έλεγχος HIV-RNA.

Ερωτήματα 2^ο και 3^ο: Οδηγίες για αντική αγωγή κατά την κύηση. Παρακολούθηση εγκύου.

Α. Χρόνια λοίμωξη από HBV.

Έγκυες γυναίκες με γνωστή HBV λοίμωξη πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση προσδιορισμού του ιικού φορτίου, της ύπαρξης HBeAg και της ηπατικής τους λειτουργίας (ALT, AST, αλβουμίνη, ΑΜΠ, screening αιμόστασης) νωρίς στην κύηση.

Επιπλέον, θα πρέπει να ελέγχονται για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, αλλά και νοσήματα με αιματογενή μετάδοση (HIV, HCV, χλαμύδια, σύφιλη, γονόρροια).

Σε περίπτωση που το ιικό φορτίο είναι > 200.000 IU/mL πρέπει να χορηγείται αντική αγωγή κατά την κύηση (28^η -32^η εβδομάδα) για τη μείωση της περιγεννητικής μετάδοσης.

Σύσταση για αποχή από κατανάλωση οινοπνεύματος και απαγορευμένων ουσιών.

Αντιμετώπιση γυναικών με χρόνια HBV λοίμωξη κατά την κύηση

Υποψία για χρόνια λοίμωξη τίθεται όταν παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών και σχετική αύξηση της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Η παρουσία του αυστραλιανού αντιγόνου στον ορό και η ανίχνευση του DNA του ιού στον ορό (HBV DNA), με τη μέθοδο PCR είναι επιβαρυντικοί παράγοντες. Η παρουσία του αντιγόνου e (HBeAg) δείχνει ότι υπάρχει έντονος πολλαπλασιασμός του ιού.

Η διάγνωση ωστόσο τίθεται με τη βιοψία ήπατος, η οποία συστήνεται μετά το πέρας της κύησης.

Σε εγκύους που δεν έλαβαν αγωγή πριν την κύηση όταν η νόσος είναι ήπια- μέτρια, η αγωγή μπορεί να αναβληθεί για μετά το τέλος της κύησης. Συστήνεται στενή παρακολούθηση για έξαρση της νόσου με τίτλους τρανσαμινασών και ιικού φορτίου. Αν το ιικό φορτίο DNA > 200.000 IU/mL, η έγκυος θα πρέπει να παραπέμπεται σε ηπατολόγο, προκειμένου να χορηγηθεί αντική αγωγή πριν το τοκετό.

Σε εγκύους που λάμβαναν αγωγή πριν την κύηση θα πρέπει να αλλάζει η αγωγή σε Tenofovir. Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται από ηπατολόγο.

Συστάσεις για μείωση της κάθετης μετάδοσης

Ο τοκετός με καισαρική τομή δε συστήνεται για τη μείωση της κάθετης μετάδοσης.

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος μετάδοσης του HBV με τις επεμβάσεις προγεννητικού ελέγχου. Ωστόσο, ο πραγματικός κίνδυνος είναι μικρός ιδιαίτερα, εάν το ιικό φορτίο είναι μικρό. Προτιμητέα είναι η αμνιοπαρακέντηση.

Η εσωτερική καρδιοτοκογραφία, η αναμονή για τον τοκετό, εφόσον έχει προηγηθεί ρήξη εμβρυικών μεμβρανών περισσότερο των 8 ωρών και η περινεοτομή θα πρέπει να αποφεύγονται.

B. Χρόνια λοίμωξη από HCV.

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με γνωστή HCV λοίμωξη, θα πρέπει να χορηγείται αντική θεραπεία πριν την κύηση, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης στην κύηση. Η τερατογόνος δράση των αντικών φαρμάκων διατηρείται για 6 μήνες μετά το πέρας της αγωγής. Όταν ένας από τους συντρόφους λαμβάνει αγωγή θα πρέπει να ενημερώνεται το ζευγάρι για τις διαθέσιμες αντισυλληπτικές μεθόδους.

Έγκυες γυναίκες με γνωστή HCV λοίμωξη πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση προσδιορισμού του ιικού φορτίου και της ηπατικής τους λειτουργίας (ALT, AST, αλβουμίνη, ΑΜΠ, χρόνους πηκτικότητας) νωρίς στην κύηση. Επιπλέον, θα πρέπει να ελέγχονται για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, αλλά και νοσήματα με αιματογενή μετάδοση (HIV, HBV, χλαμύδια, σύφιλη, γονόρροια). Σύσταση για αποχή από κατανάλωση οινοπνεύματος και απαγορευμένων ουσιών.

Κανένα από τα διαθέσιμα αντιικά φάρμακα κατά του HCV δε συστήνεται για θεραπεία της νόσου στην κύηση. Τα νεότερα σκευάσματα Direct Acting Antiviral (DAA) από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται να είναι ασφαλή για τα έμβρυα αλλά προς το παρόν χρησιμοποιούνται ΜΟΝΟ σε ερευνητικό πλαίσιο.

Συστάσεις για μείωση της κάθετης μετάδοσης

Ο τοκετός με καισαρική τομή δε συστήνεται για την μείωση της κάθετης μετάδοσης.

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος μετάδοσης του HCV με τις επεμβάσεις προγεννητικού ελέγχου. Ωστόσο, ο πραγματικός κίνδυνος είναι μικρός, ιδιαίτερα αν το ιικό φορτίο είναι $< 10^5$. Προτιμητέα είναι η αμνιοπαρακέντηση.

Η εσωτερική καρδιοτοκογραφία, η αναμονή για τον τοκετό εφόσον έχει προηγηθεί ρήξη εμβρυικών μεμβρανών περισσότερο των 8 ωρών και η περινεοτομή θα πρέπει να αποφεύγονται.

A. Χρόνια λοίμωξη από HIV.

Η παρακολούθηση της κύησης γίνεται ακολουθώντας το πρωτόκολλο, το οποίο περιλαμβάνει όλα όσα προβλέπονται σε μη επιπλεγμένη κύηση. Η υπερηχογραφική παρακολούθηση γίνεται βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών.

Η εξέταση α'τρίμηνου για τον κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες πρέπει να γίνεται ώστε να μειωθεί η ανάγκη για επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο. Ωστόσο, αν επιβάλλεται ο επεμβατικός έλεγχος με αμνιοπαρακέντηση, ή λήψη χοριακών λαχνών θα πρέπει να γίνεται όταν ο ιός δεν είναι ανιχνεύσιμος. Αν το ιικό φορτίο είναι υψηλό φορτίο πρέπει να χορηγείται μία δόση nevirapine 2–4 ώρες πριν την επέμβαση.

Είναι επιβεβλημένος ο τακτικός και προσεκτικός έλεγχος σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και θεραπεία αυτών ανάλογα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Παρακολούθηση της οροθετικής εγκύου

Η αρχική εκτίμηση πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο του ιικού φορτίου και του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων και τον προγραμματισμό της αντιρετροϊκής αγωγής (ART) (έναρξη, συνέχιση ή τροποποίηση). Όλες οι έγκυες με HIV θα πρέπει να λαμβάνουν ART για μείωση της κάθετης μετάδοσης ανεξάρτητα από το status της λοίμωξης. Η αγωγή πρέπει να χορηγείται έτσι ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα του ιού σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Τα αντιρετροϊκά θα πρέπει να χορηγούνται καθ' όλη την διάρκεια της κύησης. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής πρέπει να συζητούνται με την έγκυο. Εξέταση αντοχής πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη ή την τροποποίηση της αγωγής. Η αγωγή πρέπει να ξεκινά άμεσα.

Κριτήρια έναρξης αντιρετροϊκής αγωγής σε έγκυες γυναίκες	Ισχύουν τα ίδια όπως και στις μη έγκυες γυναίκες
Στόχος θεραπείας στις έγκυες γυναίκες	Πλήρης ιική καταστολή κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και ιδιαίτερα κατά τον τοκετό. Στην περίπτωση αυτή, ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV στο νεογνό ανέρχεται σε 0- <0,5%.
Έλεγχος γονοτυπικής ανταχής	Ισχύουν τα ίδια όπως και στις μη έγκυες, δηλαδή πριν την έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής και σε περίπτωση ιολογικής αποτυχίας
Σενάρια	
1. Γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες, ενώ λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή 2. Κύηση ενώ λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή 3. Κύηση ενώ δεν έχουν αρχίσει αντιρετροϊκή αγωγή, ανεξάρτητα από το αν πληρούν τα κριτήρια (CD4) για έναρξη. 4. Γυναίκες που αρχίζουν να παρακολουθούνται μετά την 28^η εβδομάδα της κύησης 5. Γυναίκες των οποίων το ιικό φορτίο δεν είναι μη ανιχνεύσιμο στο τρίτο τρίμηνο.	1. Συνέχιση αντιρετροϊκής αγωγής, εκτός αν λαμβάνει φάρμακα, τα οποία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (ddI+d4T, τριπλοί συνδυασμοί NRTI) 2. Συνέχιση αντιρετροϊκής αγωγής, εκτός αν λαμβάνει φάρμακα, τα οποία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (ddI+d4T, τριπλοί συνδυασμοί NRTI) 3. Η έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής το συντομότερο δυνατόν συστήνεται ισχυρά 4. Άμεση έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής και ενδεχομένως προσθήκη ενός INSTI για την επίτευξη γρήγορης μείωσης του ιικού φορτίου, σε περίπτωση υψηλού ιικού φορτίου. 5. Έλεγχος ανταχής και ενδεχομένως προσθήκη ενός INSTI, προκειμένου να επιτευχθεί γρήγορη πτώση του ιικού φορτίου.
Αντιρετροϊκή αγωγή κατά την κύηση	Όπως και στη μη έγκυο, αλλά : • NVP: δε χρησιμοποιείται στην έναρξη, αλλά μπορεί να συνεχιστεί εάν έχει γίνει έναρξη πριν την κύηση • EFV: μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην έναρξη, εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες ή κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές. Μπορεί να συνεχιστεί εάν έχει γίνει έναρξη πριν την κύηση • Μεταξύ των PIs να προτιμώνται: LPV/r ή ATV/r • RAL, EVG/c, RPV, DRV/r: μπορούν να συνεχιστούν • Προσσχή στη χρήση TAF και DTG λόγω περιορισμένης εμπειρίας
Φάρμακα που αντενδείκνυται στην κύηση	ddI + d4T, τριπλός συνδυασμός με NRTIs
IV χορήγηση zidovudine κατά τη διάρκεια του τοκετού	Μη αναγκαία, εάν HIV RNA < 50 αντ./ml την 34 ^η -36 ^η εβδομάδα κύησης
Μια δόση nevirapine κατά τη διάρκεια του τοκετού	Δεν συνιστάται
Καίσαρική τομή	Μόνο εάν HIV RNA > 50 αντ./ml την 34-36 ^η εβδομάδα κύησης.

Παρακολούθηση της εγκύου που λαμβάνει αγωγή

Μέτρηση ιικού φορτίου σε χρόνο 0, 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τροποποίηση της αγωγής, ανά μήνα μέχρι το ιικό φορτίο να μην ανιχνεύεται, και μετά κάθε 3 μήνες. Επανάληψη της μέτρησης HIV RNA πρέπει να γίνει στις 34-36 εβδομάδες κύησης για την επιλογή του τρόπου τοκετού. Μέτρηση CD4-cell σε χρόνο 0 και ανά 3 μήνες. Έλεγχος ανταχής σε όλες τις οροθετικές εγκύους με HIV RNA levels >500 to 1,000 copies/mL. Επανάληψη σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση ή εκ νέου άνοδο του ιικού φορτίου. Επιπλέον θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση τυχόν φαρμακευτικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα:

- i. Γενική αίματος για αναιμία ιδιαίτερα λόγω λήψης AZT
- ii. Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συλλοίμωσης με HBV/HCV
- iii. Γαλακτικό οξύ
- iv. Ιικό φορτίο και CD4 Tcells ανά δύο μήνες

- v. Επίπεδα γλυκόζης με εγκύους που λαμβάνουν PIs
- vi. Έλεγχος γονοτυπικής αντοχής του ιού

Τοξικότητα Φαρμάκων

Η λήψη PIs αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Η χορήγηση Nevirapin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της ηπατοτοξικότητας και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ο συνδυασμός stavudine και didanosine δε χορηγείται λόγω γαλακτικής οξέωσης και μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας. Απαραίτητος ο έλεγχος γλυκόζης την 24^η-28^η εβδομάδα κύησης, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν PIs, θα πρέπει να γίνεται νωρίτερα. Δε συστήνεται η χορήγηση του Dolutegravir, γιατί έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών από το ΚΝΣ.

Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης

- Υψηλό ιικό φορτίο
- Χαμηλά επίπεδα CD4 T cells
- Εκδηλώσεις AIDS της εγκύου
- Κολπικός τοκετός όταν HIVVL>50/ml χωρίς αγωγή
- Πρόωρη ρήξη υμένων> 4 ώρες
- Προωρότητα (<34 weeks)
- Θηλασμός

Τοκετός

Οι έγκυες συνεχίζουν την αντιρετροϊκή τους αγωγή έως την προγραμματισμένη ώρα τοκετού. Ενδοφλέβια χορήγηση Zidovudin συνιστάται σε όλες τις HIV οροθετικές γυναίκες, ανεξαρτήτως του σκευάσματος που λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της κύησης σε περίπτωση που το HIV RNA>50 c /ml. Η χορήγηση Zidovudin πρέπει να ξεκινά 3 ώρες πριν τον τοκετό.

Οι γυναίκες με άγνωστο HIV status που προσέρχονται στον τοκετό πρέπει να υποβάλλονται σε ταχύ έλεγχο αντισωμάτων το δυνατόν νωρίτερα. Εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό, τότε χορηγείται στο βρέφος προφυλακτική αγωγή για 6 εβδομάδες.

Για τις γυναίκες που είναι σε cART, η απόφαση για τον τρόπο τοκετού πρέπει να λαμβάνεται με την μέτρηση του ιικού φορτίου στις 36 εβδομάδες.

Σε έγκυες με ιικό φορτίο HIV< 50 HIVRNA copies/mL μπορεί να προγραμματιστεί κολπικός τοκετός, βάσει των μαιευτικών ενδείξεων. Γενικά να αποφεύγεται η τεχνητή ρήξη των υμένων, λόγω αυξημένου κινδύνου μετάδοσης. Αντενδείκνυται η τοποθέτηση ηλεκτροδίων εσωτερικής καρδιοτοκογραφίας στο κρανίο των νεογνών. Τοκετός με εμβρυουλκία ή αναρροφητικό εμβρυουλκό όπως και περινεοτομή πρέπει να γίνονται μόνο εάν υπάρχουν σαφείς μαιευτικές ενδείξεις.

Σε έγκυες με ιικό φορτίο HIV μεταξύ 50–399 HIVRNA copies/mL μπορεί να προταθεί εκλεκτική καισαρική τομή ανάλογα με το ιικό φορτίο, τη διάρκεια θεραπείας, τις μαιευτικές ενδείξεις

και τις προτιμήσεις της επιτόκου. Σε έγκυες με ιικό φορτίο HIV ≥ 400 HIVRNA copies/mL πρέπει να συστήνεται καισαρική τομή.

Η αντιρετροϊκή αγωγή που λαμβάνει η επίτοκος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αντιμετωπίζεται αιμορραγία τρίτου σταδίου που είναι αποτέλεσμα ατονίας της μήτρας.

Σε περιπτώσεις πρόωρης ρήξης υμένων

Αν η πρόωρη ρήξη γίνει μετά την 36^η εβδομάδα ο τοκετός πρέπει να επιταχυνθεί με πρόκληση τοκετού ή καισαρικής τομής ανάλογα πάντα με το ιικό φορτίο. Αν η ρήξη γίνει μεταξύ 34^{ης} και 35^{ης} εβδομάδας η αντιμετώπιση είναι η ίδια με παραπάνω δίνοντας και θεραπεία για αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας B. Τέλος, σε περιπτώσεις ρήξεων πριν την 34^η εβδομάδα επιβάλλεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιρετροϊκής αγωγής μετά έλεγχο του ιικού φορτίου. Ωστόσο η απόφαση για το χρόνο και τον τρόπο τοκετού θα πρέπει να ληφθεί από κοινού με λοιμωξιολόγο.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται σε όλες τις γυναίκες με HIV λοίμωξη (1Α)

Ενημέρωση πριν την εγκυμοσύνη

Σε κάθε οροθετική γυναίκα πρέπει να γίνεται συζήτηση για τις επιθυμίες της σε σχέση με την αναπαραγωγή. Απαραίτητη είναι η ενημέρωση για τις επιλογές αντισύλληψης ώστε να αποφευχθούν ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες. Η χορήγηση αντισυλληπτικών δεν αντενδείκνυται αλλά θα πρέπει να επισημαίνεται η προσοχή στη λήψη και τη συγχορήγηση με τα αντικαταστάματα. Απαραίτητη είναι και η ενημέρωση για εφαρμογή ασφαλών πρακτικών και μείωση των συνηθειών που είναι βλαβερές.

Οροθετικές γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη θα πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, ώστε ο ιός να είναι μη ανιχνεύσιμος πριν την σύλληψη. Θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η πιθανότητα μετάδοσης είναι ελάχιστη όταν υπάρχει τακτική παρακολούθηση, μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για 6 μήνες και δεν συνυπάρχουν άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις.

Επιθυμία τεκνοποίησης από ζευγάρια που ο ένας ή και οι δύο είναι φορείς HIV

Θα πρέπει να έχει γίνει σαφές ότι η παρακολούθηση γίνεται από ομάδα εξειδικευμένων ιατρών. Αρχικά θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις και θεραπεία τους αν διαγνωστούν. Έναρξη χορήγησης θεραπείας με αντιρετροϊκή αγωγή, ώστε να υπάρχει πλήρης ύφεση (μη ανιχνεύσιμος ιός) με σκοπό να μειωθεί τόσο η μετάδοση μεταξύ των συντρόφων όσο και η μετάδοση προς το έμβρυο (κάθετη).

Αν η γυναίκα είναι φορέας και ο άνδρας όχι, η σπερματέγχυση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης στον σύντροφο.

Αν ο άνδρας είναι φορέας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σπέρμα από δότη ή να γίνει κατάλληλη επεξεργασία του σπέρματος (spermwashing).

Σε ζευγάρια που μόνο ο ένας είναι φορέας και ο ιός είναι μη ανιχνεύσιμος η επαφή χωρίς προφύλαξη πρέπει να περιοριστεί στις 2-3 ημέρες περίξ της ωορρηξίας και να χορηγηθεί PrEP.

Σε περιπτώσεις υπογονιμότητας όλες οι διαθέσιμες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούν να εφαρμοστούν.

Ερώτημα 4^ο: Έλεγχος και αντιμετώπιση νεογνού

A. Χρόνια λοίμωξη από HBV

ΜΗΤΕΡΑ HBsAg (+)

Η περιγεννητική μετάδοση της ηπατίτιδας B, σε εγκύους που δεν έχουν λάβει αντιική αγωγή κατά την κύηση και προφύλαξη για κάθετη μετάδοση της ηπατίτιδας B στη γέννηση, εξαρτάται από το στάδιο της λοίμωξης της μητέρας.

Σε μητέρες με HBsAg (+) και HBeAg (-) το ποσοστό ανέχεται στο **30%** ενώ σε εκείνες με HBsAg (+) και HBeAg (+) σε ποσοστό **85%**.

Σε μητέρες με πολύ υψηλό ιικό φορτίο συστήνεται αντιική αγωγή με Tenofovir, από την 30-32 εβδομάδα έως την 4η εβδομάδα μετά τον τοκετό.

Η χορήγηση εμβολίου για την ηπατίτιδα B κατά τη γέννηση με ταυτόχρονη χορήγηση της ειδικής ανοσοσφαιρίνης (HBIG) έχει αποτελεσματικότητα **80-95%** και μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης στο **0,7 – 1,1%**.

Η χορήγηση **ΜΟΝΟ** του εμβολίου εντός 24 ωρών μετά τον τοκετό προλαμβάνει την κάθετη μετάδοση σε ποσοστό **70-90%** και την οριζόντια μετάδοση σε ποσοστό **95%**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Πρόληψη κάθετης μετάδοσης σε νεογέννητο μητέρας HBsAg (+)

Χορήγηση 1 ^{ης} δόσης του εμβολίου Hep B καθώς και 0.5ml υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (HBIG) έναντι του ιού της ηπατίτιδας B, εντός 12 ωρών από την γέννηση σε όλα τα νεογνά ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης και από την ηλικία κύησης	
Ολοκλήρωση του εμβολιασμού	
ΒΓ<2000 gr (4 δόσεις)	Χορήγηση 3 επιπλέον δόσεων αρχίζοντας μετά τον 1 ^ο μήνα* Σχήμα εμβολιασμού: 0, 1 ^{ος} μήνας, 2 ^{ος} -3 ^{ος} μήνας → 6 ^{ος} -7 ^{ος} μήνας **
ΒΓ≥ 2000 gr (3 δόσεις)	Χορήγηση των υπολοίπων 2 δόσεων Σχήμα εμβολιασμού: 0 → 1-2 ^{ος} μήνας → 6-7 ^{ος} μήνας
* η αντιγονικότητα του εμβολίου σε νεογνά με ΒΣ<2000 gr είναι χαμηλή ** το σχήμα εμβολιασμού πρέπει να ολοκληρώνεται σε όλα τα βρέφη που η μητέρα τους είναι HBsAg(+) έως την ηλικία των 6-7 μηνών.	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Ελεγχος HbsAg και Anti-HbS

Όλα τα παιδιά μητέρων – φορέων HbsAg πρέπει να ελέγχονται μετά την συμπλήρωση και των 3 ή 4 δόσεων εμβολίου έναντι ηπατίτιδας Β στην ηλικία 9-12 μηνών για HbsAg και Anti-HbS	
HbsAg (+)	Το βρέφος παραπέμπεται σε ειδικό λοιμωξιολόγο/ηπατολόγο για περαιτέρω παρακολούθηση και αντιμετώπιση
HbsAg (-) Anti-HbS $\geq$ 10mIU/ml	Δεν χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση Θεωρείται ότι ο εμβολιασμός ήταν αποτελεσματικός
HbsAg (-) Anti-HbS < 10mIU/ml	Επανάληψη όλων των δόσεων HepB απαιτείται στα παιδιά θετικών μητέρων που εμβολιάστηκαν κανονικά στη γέννηση αλλά δεν ανέπτυξαν αντισώματα Αν υπάρχει δυνατότητα, μπορεί να γίνει έλεγχος anti HBs ένα μήνα μετά την 1 ^η επαναληπτική δόση του εμβολίου Αν παραμένουν anti HBs <10mIU/L τότε θα γίνουν άλλες 2 δόσεις εμβολίου και έλεγχος anti HBs σε 1 μήνα από την τελευταία δόση Αν παραμένουν anti HBs <10mIU/L θεωρείται ότι το παιδί δεν απαντάει στο εμβολιασμό και δε χορηγείται άλλη δόση

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Πρόληψη κάθετης μετάδοσης σε νεογέννητο μητέρας με άγνωστο status ηπατίτιδας Β.

1) Σε περίπτωση που δεν είναι γνωστό αν η μητέρα είναι φορέας HbSAg θα πρέπει να χορηγείται η 1^η δόση του εμβολίου έναντι ηπατίτιδας Β εντός 12 ωρών από τη γέννηση σε όλα τα νεογνά ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης και από την ηλικία κύησης	
Επίσης Σε νεογνά ΒΓ<2000 gr Χορήγηση 0,5 ml ειδικής ανοσοσφαιρίνης (HBIG) εντός 12ωρών από την γέννηση. Στη συνέχεια να γίνεται άμεσα έλεγχος για HbSAg στη μητέρα	
➤ Μητέρα HbSAg(+) - βλέπε πίνακα 1 και 2 ➤ Μητέρα HbSAg(-) - Χορήγηση 3 επιπλέον δόσεων αρχίζοντας μετά τον 1^ο μήνα* Σχήμα εμβολιασμού: 0 → 1-2μηνών → 2-4 μηνών → 6-18 μηνών	
* η αντιγονικότητα του εμβολίου σε νεογνά με ΒΣ<2000gr είναι χαμηλή.	
ΒΓ ≥ 2000 gr	Γίνεται άμεσα έλεγχος για HbSAg στη μητέρα και αν είναι θετική να χορηγείται HBIG στο νεογνό, όχι αργότερα από την ηλικία της μιας εβδομάδας (στην έξοδο από το μαιευτήριο ή στην 1 ^η εβδομάδα, όποια έρχεται πρώτη) ➤ Μητέρα HbSAg(+) - βλέπε πίνακα 1 και 2 ➤ Μητέρα HbSAg(-) - Χορήγηση υπολοίπων 2 δόσεων Σχήμα εμβολιασμού: 0 → 1-2μηνών → 6-μηνών

Όρια ολοκλήρωσης του εμβολιασμού και μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων

Μικρότερη ηλικία για την 3^η δόση (4^η δόση σε νεογνά με ΒΓ<2000 gr και 1^η δόση στη γέννηση) είναι 24 εβδομάδων (6 μηνών)

Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} δόσης → 4 εβδομάδες

Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 2^{ης} και 3^{ης} δόσης → 8 εβδομάδες

Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 3^{ης} δόσης → 16 εβδομάδες

B. Χρόνια λοίμωξη από HCV

- Το ποσοστό της κάθετης μετάδοσης της HCV λοίμωξης ποικίλλει σε διαφορές μελέτες - **7-15%**
- European Paediatric HCV Network (EPHN) - **6,2%**
- Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ ιικού φορτίου HCV μητέρας και περιγεννητικής μετάδοσης (όταν το ιικό φορτίο είναι $< 1 \times 10^5$ HCV RNA copies/mL θεωρείται χαμηλή η πιθανότητα μετάδοσης όμως έχει περιγραφεί μετάδοση και από μητέρες με αρνητικό ιικό φορτίο)
- Συνυπάρχουσα λοίμωξη **HCV – HIV** αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης HCV λοίμωξης **3-5 φορές**
- Ο μητρικός θηλασμός δεν αντενδείκνυται (American Academy of Pediatrics – American Congress of Obstetricians and Gynecologists), **όμως** πρέπει να αποφεύγεται όταν υπάρχει:
 - Μαστίτιδα
 - Αιμορραγία /τραυματισμός θηλών
 - Έξαρση της ηπατίτιδας της μητέρας με αύξηση των τρανσαμινασών και ίκτερο.

Παρακολούθηση και έκβαση νεογνών μητέρων με HCV λοίμωξη

Τα νεογνά μπορεί να αναπτύξουν

- ❖ Παροδική ιαιμία (στις πρώτες μέρες μετά τον τοκετό)
- ❖ Οξεία αυτοϊούμενη λοίμωξη
- ❖ Εγκατεστημένη ιαιμία η οποία εξελίσσεται σε χρόνια λοίμωξη

Νεογνά με περιγεννητική λοίμωξη HCV

- ❖ Συνήθως είναι ασυμπτωματικά
- ❖ Σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλώσουν σημαντική αύξηση τρανσαμινασών και αυξημένο ιικό φορτίο στον 1ο χρόνο ζωής
- ❖ Το 50% παρουσιάζουν αυτόματη κάθαρση (σε μεγαλύτερα παιδιά το ποσοστό της αυτόματης κάθαρσης μειώνεται στο 6-12%)

EPHN (European Paediatric HCV Network)

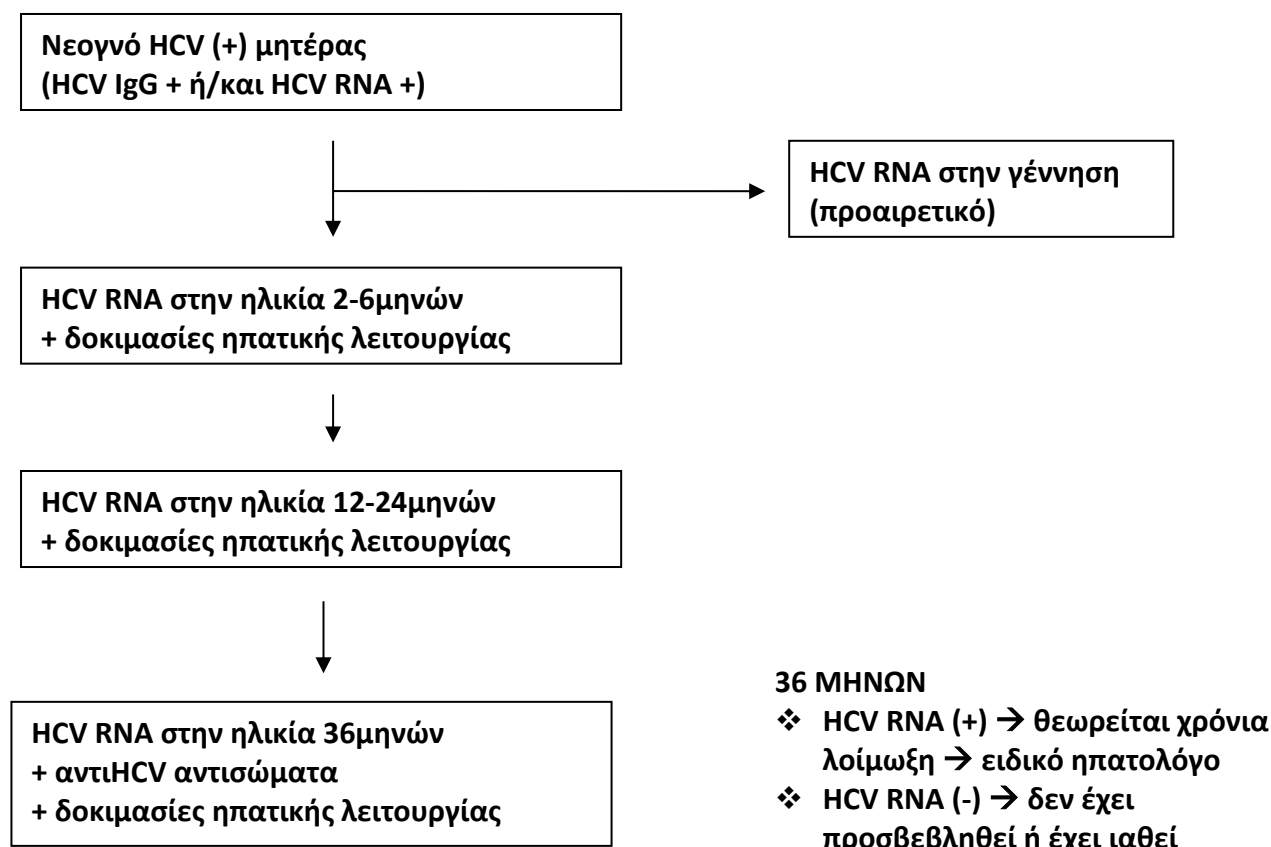
3 περιπτώσεις έκβασης παιδιών με κάθετη μετάδοση HCV λοίμωξης

- Αυτόματη κάθαρση -20%
- Χρόνια ασυμπτωματική νόσος -50% (παροδική ιαιμία, συνήθως φυσιολογικές τρανσαμινάσες, σπάνια ηπατομεγαλία)
- Χρόνια ενεργής λοίμωξη -30% (↑ τρανσαμινασών, ηπατομεγαλία, επίμονη ιαιμία)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Η θετική διάγνωση HCV λοίμωξης στα νεογνά/βρέφη είναι περισσότερο σύνθετη επειδή τα IgG anti HCV αντισώματα περνούν τον πλακούντα και παραμένουν στην κυκλοφορία έως και 18 μήνες.
- Αν **HCV RNA(+)** > 6μήνες ή **anti HCV αντισώματα(+)** > 18 μήνες τα νεογνά έχουν HCV λοίμωξη που όμως υπάρχει πιθανότητα να υποχωρήσει αυτόματα στα επόμενα 1-2 χρόνια.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΚΑΘΕΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ HCV



ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ

- ❖ Πρέπει να γίνει σε όλα τα παιδιά που έχουν εκτεθεί ή έχουν προσβληθεί από HCV λοίμωξη
- ❖ Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα εμβόλια για Hep B και Hep A, επειδή η συνύπαρξη HCV λοίμωξης με άλλου τύπου ηπατίτιδα αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα
- ❖ Προτείνεται τα νεογνά που έχουν εκτεθεί ή έχουν προσβληθεί από HCV λοίμωξη να υποβληθούν σε έλεγχο αντισωμάτων για HepB για επιβεβαίωση ικανοποιητικής απάντησης.

Γ. Χρόνια λοίμωξη από HIV

Α) ΜΕΤΑΔΟΣΗ HIV ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ:

Ο ιός HIV μεταδίδεται:

- 1) ενδομήτρια 10-25%
- 2) κατά τον τοκετό 35-40%
- 3) κατά το θηλασμό 35-40%

Ο κίνδυνος μετάδοσης από μητέρα σε παιδί ανέρχεται σε:

- 14-25% (χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή)
1-2% (με αντιρετροϊκή αγωγή)

Β) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ:

Μητρικοί παράγοντες:

- Υψηλό HIV-1 RNA
- Χαμηλός αριθμός CD4+ ("T-cells")
- Συνυπάρχουσες λοιμώξεις: Ηπατίτιδα B,C, CMV
- Χρήση ναρκωτικών ουσιών
- Χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή

Μαιευτικοί παράγοντες

- Ρήξη υμένων και/ή χοριοαμνιονίτιδα
- Φυσιολογικός τοκετός (αν VL> 1000c/mL) αποκόλληση πλακούντα, μικρομεταγγίσεις από μητέρα σε νεογνό, ρήξη υμένων
- Επεμβατικοί χειρισμοί

Νεογνικοί παράγοντες:

- Πρωρότητα
- Θηλασμός

Γ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ ΟΡΟΘΕΤΙΚΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ:

Περιλαμβάνει την ανίχνευση του γενετικού υλικού του ιού (RNA) με μοριακές μεθόδους και πρέπει να γίνεται:

- **κατά την γέννηση** σε νεογέννητα με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης, όπως σε περιπτώσεις γυναικών που δεν επιτεύχθηκε ιική καταστολή κατά τη διάρκεια της κύησης ή διαγνώστηκαν στη διάρκεια του τοκετού.
- **σε ηλικία 14-21 ημερών ζωής**
- **σε ηλικία 1-2 μηνών**
- **σε ηλικία 4-6 μηνών**

Οριστικός αποκλεισμός της HIV λοίμωξης σε βρέφος που δε θήλασε μπορεί να γίνει με δύο αρνητικές PCR, σε ηλικία **≥ του 1 μηνός** και **≥ 4 μηνών**.

Επιβεβαίωση αρνητικού HIV προφίλ γίνεται με έλεγχο αντισωμάτων σε ηλικία **18 μηνών**.

Δ) ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΟΡΟΘΕΤΙΚΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ

- Όλα τα νεογνά οροθετικών μητέρων λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με ζιδοβουδίνη για 6 εβδομάδες

- Συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή χορηγείται στις εξής περιπτώσεις:

- I. Νεογνά οροθετικών μητέρων που δεν έλαβαν ART
- II. Νεογνά οροθετικών μητέρων που έλαβαν ART μόνο κατά τον τοκετό
- III. Νεογνά οροθετικών μητέρων που έλαβαν ART προγεννητικά με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά τον τοκετό

Η συνδυαστική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί για 6 εβδομάδες αλλά συνήθως διακόπτεται μετά την 1η αρνητική PCR

Ε) ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:

I. ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ /ZVD

<30 εβδομάδες	30-35 εβδομάδες	>35εβδομάδες
4mg/kg ανά 12 ώρες	2mg/kg ανά 12 ώρες για τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη συνέχεια 3 mg/kg ανά 12 ώρες	2mg/kg ανά 12 ώρες για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 3 mg/kg ανά 12 ώρες

II. ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ/3TC

ΗΚ>32εβδομάδες

Γέννηση -4 εβδομάδες	4-6 εβδομάδες
2mg/kg/δόση ανά 12ώρες	4mg/kg/δόση ανά 12ώρες

III. ΝΕΒΙΡΑΠΙΝΗ/NVP

ΒΓ=1,5-2kg: 8mg/δόση ΒΓ>2kg: 12mg/δόση	1η δόση 48 ώρες από τη γέννηση	2η δόση 48 ώρες από την 1η δόση
---	-----------------------------------	------------------------------------

ΣΤ) ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ:

- Επιβεβαιωμένη μόλυνση: όταν υπάρχουν δυο θετικές μετρήσεις HIVRNA
- Οριστικός αποκλεισμός μόλυνσης (σε μη θηλάζον βρέφος) :
όταν υπάρχουν αρνητικές δυο PCR σε ηλικίες >1μηνός και > 4μηνών

Z) ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ:

- i. **Νεογνά μητέρων που έλαβαν πριν και κατά τη διάρκεια του τοκετού επιτυχή αντιρετροϊκή αγωγή:**
 - Έχουν χαμηλό κίνδυνο μετάδοσης νεογνά μητέρων που γεννήθηκαν με καισαρική τομή και έλαβαν κατάλληλη αγωγή κατά την εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκεια του τοκετού και έχουν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά τον τοκετό.
 - ΧΜΠ με ζιδοβουδίνη για 6 εβδομάδες
- ii. **Νεογνά μητέρων που έλαβαν πριν και κατά τη διάρκεια του τοκετού αντιρετροϊκή αγωγή αλλά παρουσιάζουν μερική κλινική ανταπόκριση:**
 - Ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης εξαρτάται από το ιικό φορτίο της μητέρας
 - Μητέρες που λαμβάνουν ARVs αλλά HIVRNA>1000 copies/mL κατά τον τοκετό πρέπει να κάνουν καισαρική τομή
 - ΧΜΠ με ζιδοβουδίνη για 6 εβδομάδες και λαμβουδίνη
 - Επιπλέον 3 δόσεις νεβιραπίνης την 1^η εβδομάδα ζωής (1^η δόση έως 48 ώρες από τη γέννηση, 2^η δόση 48 ώρες από τη 1^η, 3^η δόση 96ώρες από τη 2^η)
- iii. **Νεογνά μητέρων που έλαβαν μόνο κατά τη διάρκεια του τοκετού αντιρετροϊκή αγωγή:**
 - ΧΜΠ με ζιδοβουδίνη για 6 εβδομάδες και άμεση έναρξη μετά τον τοκετό και λαμβουδίνη
 - Επιπλέον 3 δόσεις νεβιραπίνης την 1^η εβδομάδα ζωής (1^η δόση έως 48 ώρες από τη γέννηση, 2^η δόση 48 ώρες από τη 1^η, 3^η δόση 96ώρες από τη 2^η)
- iv. **Νεογνά μητέρων που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή αγωγή:**
 - Άμεσα έναρξη ΧΜΠ με ζιδοβουδίνη για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και 3 δόσεις νεβιραπίνης την 1^η εβδομάδα ζωής (1^η δόση έως 48 ώρες από τη γέννηση, 2^η δόση 48 ώρες από τη 1^η, 3^η δόση 96ώρες από τη 2^η)
- v. **Νεογνά μητέρων με αντοχή στην αντιρετροϊκή αγωγή:**
 - Συνδυασμός ζιδοβουδίνης με ένα ακόμη φάρμακο επιλεγμένο με βάση τη μητρική φαρμακευτική αντοχή
 - Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δεν έχει αποδειχθεί, ενώ για πολλά φάρμακα δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία δοσολογία για νεογνά

H) ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΗΛΑΖΟΝΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ:

- Διακοπή θηλασμού έως του αποτελέσματος του εργαστηριακού ελέγχου
- Χρήση θηλάστρου και αποθήκευση γάλακτος σε γυναίκες ύποπτες για λοίμωξη έως του αποκλεισμού της λοίμωξης

- Ο κίνδυνος μεταδοσης από το μητρικό γάλα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (υικό φορτίο, CD4 T-lymphocyte (CD4-cell)
- Νεογνά μητέρων με οξεία λοίμωξη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν
- Έλεγχος του βρέφους πρέπει να γίνεται με HIVDNA PCR κατά τη διαγνώση της μητέρας, 4-6 εβδομάδες, 3 και 6 μήνες μετά τη διαγνώση της μητέρας
- PCR προτιμάται σε βρέφη <18 μηνών και σε αυτά που λαμβάνουν ΧΜΠ με ARV
- Τα HIV αντισώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε βρέφη >18 μηνών

Θ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ART:

- Παρακολούθηση των αιματολογικών δεικτών με λήψη γενικής αίματος πριν και μετά την έναρξη ART (αναιμία – ουδετεροπενία – θρομβοπενία)
- Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και
- Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομητρίως και κατά τη νεογνική περίοδο σε αντιρετροϊκά φάρμακα
- Σε περίπτωση αιματολογικών διαταραχών η συνέχιση της ARV αγωγής εξατομικεύεται και συζητείται η μείωση της ΧΜΠ από 6 σε 4 εβδομάδες
- Νεογνά με ενδομήτρια έκθεση σε ARV θεραπεία μπορεί να παρουσιάσουν συχνότερα αναιμία και ουδετεροπενία σε σχέση με αυτά που λαμβάνουν προφύλαξη με ζιδοβουδίνη ή ζιδοβουδίνη/νεβιραπίνη/λαμιβουδίνη
- Νεογνά που λαμβάνουν προφύλαξη με συνδυασμό ζιδοβουδίνης/νεβιραπίνης/λαμιβουδίνης χρήζουν επανεκτίμησης με γενική αίματος (αιμοσφαιρίνη, ουδετερόφιλα) 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ι) ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΟ FOLLOW-UP ΒΡΕΦΩΝ ΠΟΥ ΕΚΤΕΘΗΚΑΝ ΣΕ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- Παιδιά με ενδομήτρια ή νεογνική έκθεση σε αντιρετροϊκή αγωγή (ARV) παρακολουθούνται για μιτοχονδριακές βλάβες σε κύρια όργανα (καρδιά, ΚΝΣ)
- Η παρακολούθηση των παιδιών πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την ενηλικίωσή τους, λόγω του θεωρητικού κινδύνου καρκινογένεσης εξαιτίας των νουκλεοσιδικών αναλόγων των ARV φαρμάκων.

Παράρτημα 1

Ερωτήσεις για εκτίμηση κινδύνου έκθεσης σε HBV/HCV/HIV

1. Κάνατε ή κάνετε χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών [Το 50-70% των χρηστών μολύνονται με τον ιό της ηπατίτιδας C μέσα στα πρώτα 5 χρόνια από την έναρξη χρήσης]
2. Λάβατε μετάγγιση αίματος ή παραγώγων αίματος πριν από το 1992. [Η πιθανότητα μόλυνσης με μετάγγιση, είναι εξαιρετικά σπάνια πια, λόγω του συστηματικού ελέγχου στις αιμοδοσίες]
3. Κάνετε για μακρύ χρονικό διάστημα αιμοκάθαρση (τεχνητό νεφρό)
4. Είστε επαγγελματίας υγείας και τρυπηθήκατε με βελόνα ή μολυσμένο εργαλείο

5. Γεννηθήκατε από μητέρα μολυσμένη με ηπατίτιδα C. [*Η μετάδοση συμβαίνει σπάνια (2-5%), αλλά η πιθανότητα αυξάνει σημαντικά (30%) όταν η μητέρα έχει και λοίμωξη με τον ιό HIV ή της ηπατίτιδας B*]
6. Είχατε ή έχετε ερωτικές σχέσεις με άτομο που έχει χρόνια ηπατίτιδα C. [*Η μετάδοση είναι σπάνια σε άτομα με σταθερούς ερωτικούς συντρόφους (1%), αλλά αυξάνει σε άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, κατά τη διάρκεια οξείας νόσησης και σε συνύπαρξη ερπητικής λοίμωξης των γεννητικών οργάνων*]
7. Κάνατε τατουάζ ή τρύπημα σημείων του σώματος με μη αποστειρωμένα εργαλεία
8. Ζήσατε ή ζείτε με άτομο με ηπατίτιδα C και μοιράζεστε ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες, νυχοκόπτες κτλ.

Βιβλιογραφία

1. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-1089.
2. British HIV Association Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women 2012 (2014 interim review)
3. CDC- Centers of Disease Control and Prevention
4. Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood and adolescent immunization schedule. United States, 2017. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20164007.
5. Dibba P, Cholaneril R, Li AA, et al. Hepatitis C in Pregnancy, *Diseases* 2018, 6, 31.
6. EACS Guidelines HIV ver 9,0 October 2017. The European AIDS Clinical Society (EACS).
7. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων 2019.
8. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:6-12.
9. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.
10. HIV λοίμωξη: νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα, Οκτώβριος 2017. Επιδημιολογικό δελτίο Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων.
11. HIV 2015/16 Edited by Christian Hoffmann & J rgen K. Rockstroh 2015 by Medizin Fokus Verlag, Hamburg.
12. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 46, Issue 5, 1 November 2000
13. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση της HIV λοίμωξης σε κλινικά και μη κλινικά πλαίσια. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων με συνεργασία της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS.
14. Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής και θεραπείας καιροσκοπικών λοιμώξεων σε ενήλικες και εφήβους με HIV λοίμωξη. Αθήνα 2017. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων με τη συνεργασία της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS και της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων.
15. ΚΕΛΠΝΟ
16. Padua LT, Jhaveri R. Hepatitis C Mother-to-Child Transmission. *NeoReviews* 2016;17:e521.
17. *Pediatrics* Volume 140, number 3, September 2017:e20171870.
18. Schedule for Immunization of Preterm Infants. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition.

- 19.** Schillie S, Murphy TV, Fenlon N, Ko S, Ward JW. Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(39):1118–1120.
- 20.** Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule, United States, 2019.
- 21.** U.S. Department of Health and Human Services -AIDS info
- 22.** W.H.O. Recommendations on Newborn Health, May 2017

Ομάδα Εργασίας 7: Αντιμετώπιση εγκύου με λοίμωξη από σύφιλη και παρβοϊό

Συντονιστές: Δ. Καββαθά, Γ. Μητσιαόκος

Μέλη: Τ. Σιαχανίδου, Μ. Σύνδος, Γ. Συρίδου

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

1. Προγεννητικός έλεγχος εγκύων έναντι σύφιλης: σε ποιες περιπτώσεις χρειάζεται επανάληψη και πότε?
2. Αντιμετώπιση γυναίκας με VDRL(+)
3. Έλεγχος και αντιμετώπιση νεογνού εγκύου με υποψία σύφιλης
4. Πρέπει να γίνεται προγεννητικός έλεγχος έναντι παρβοϊού? Οδηγίες στις έγκυες
5. Παρακολούθηση και θεραπευτική παρέμβαση στην έγκυο με λοίμωξη από παρβοϊό

Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της σύφιλης παγκόσμια υπολογίζεται σε 0,5% για άνδρες και γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών με υψηλότερα ποσοστά για άτομα προερχόμενα από την Αφρικανική ήπειρο.

Η συγγενής μετάδοση της σύφιλης προκαλεί μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα στο νεογνό, στις περιπτώσεις που η σύφιλη δε διαγνωσθεί και θεραπευθεί αρκετά νωρίς κατά την εγκυμοσύνη. Αθεράπευτη πρωτοπαθής και δευτεροπαθής σύφιλη (πρώιμη σύφιλη) της εγκύου τυπικά προκαλεί σοβαρότερες συγγενείς βλάβες στο νεογνό συμπεριλαμβανομένων νεογνικών θανάτων σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων. Η λανθάνουσα σύφιλη προκαλεί επίσης συγγενείς βλάβες σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις. Αυξημένη επίπτωση μετάδοσης HIV παρατηρείται επίσης σε νεογνά εγκύων με συλλοίμωξη HIV και σύφιλης.

Η συγγενής σύφιλη μπορεί να προληφθεί μέσω εφαρμογής προγραμμάτων προγεννητικών διαγνωστικών ελέγχων νωρίς κατά την εγκυμοσύνη και θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Οι συγγενείς βλάβες μπορεί να προληφθούν και να θεραπευθούν με επαρκή θεραπεία της εγκύου νωρίς στην κύηση ιδανικά πριν το δεύτερο τρίμηνο.

Ερώτημα 1^ο: Πως γίνεται ο προγεννητικός έλεγχος εγκύων έναντι σύφιλης

- Όλες οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται με ορολογικό έλεγχο για σύφιλη ιδανικά κατά τον πρώτο προγεννητικό έλεγχο

- Ορολογικός έλεγχος για σύφιλη θα πρέπει να προσφέρεται και εκτός των παραδοσιακών χώρων προγεννητικής φροντίδας (πχ δομές αντιμετώπισης εξάρτησης από ναρκωτικά, φυλακές, τμήμα επειγόντων περιστατικών κλπ), όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη με το δεδομένο ότι γυναίκες με σύφιλη έχουν μικρότερη πιθανότητα να συνδεθούν με την προγεννητική φροντίδα.

Ποιος είναι ο ορολογικός έλεγχος για σύφιλη

- Ο αρχικός έλεγχος για σύφιλη τυπικά γίνεται με μια ποσοτική μη τρεπονημική μέθοδο (RPR, VDRL), αν και είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί αρχικά και τρεπονημική μέθοδος (FTA- Abs, MHA- TP, TRPA, TP-EIA, CIA).

Διαγνωστική ερμηνεία ορολογικού ελέγχου σύφιλης

- Ψευδώς θετικός τρεπονημικός ή μη τρεπονημικός ορολογικός έλεγχος είναι σχετικά συχνός κατά την εγκυμοσύνη
- Θετικός αρχικός ορολογικός έλεγχος με την μία μέθοδο θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με την άλλη.
- Σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου, ένας αρχικά θετικός τίτλος με μία μη τρεπονημική μέθοδο θεωρείται ψευδώς θετικός αν επόμενη τρεπονημική μέθοδος είναι αρνητική.
- Αν αρχικά χρησιμοποιηθεί τρεπονημική μέθοδος, ένας θετικός τίτλος πρέπει να επιβεβαιωθεί με μία ποσοτική μη τρεπονημική μέθοδο. Αν η μη τρεπονημική μέθοδος είναι αρνητική γίνεται επιβεβαίωση με άλλη τρεπονημική μέθοδο, ιδανικά στο ίδιο δείγμα αίματος. Αν και η δεύτερη τρεπονημική μέθοδος είναι αρνητική, το πρώτο θετικό αποτέλεσμα θεωρείται ψευδώς θετικό.
- Γυναίκες με σταθερά χαμηλό τίτλο με μη τρεπονημική μέθοδο και ιστορικό προηγούμενης θεραπείας, δε χρειάζονται επιπλέον θεραπεία. Εντούτοις, αυξανόμενος ή σταθερά υψηλός τίτλος είναι ενδεικτικός επαναλοίμωξης ή αποτυχίας στη θεραπεία.

Σε ποιες περιπτώσεις χρειάζεται επανάληψη ορολογικού ελέγχου για σύφιλη και πότε;

- Σε κοινότητες με υψηλό επιπολασμό σύφιλης και γυναίκες υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από σύφιλη (πίνακας 1), ο ορολογικός έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται δύο φορές κατά το τρίτο τρίμηνο: μεταξύ 28^{ης} – 32^{ης} εβδομάδας και επί αρνητικού ελέγχου κατά τον τοκετό.
- Έλεγχος κατά τον τοκετό θα πρέπει να γίνεται και σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο προγεννητικό έλεγχο.

Πίνακας 1. Γυναίκες υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από σύφιλη

Γυναίκες που ανταλλάσσουν σεξ για χρήματα ή ναρκωτικά
Γυναίκες με διάγνωση άλλου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος κατά την εγκυμοσύνη
Γυναίκες με ιστορικό απροφύλακτης επαφής με περισσότερους από έναν συντρόφους κατά την εγκυμοσύνη (ή μονογαμικές γυναίκες με μη μονογαμικό σύντροφο)
Γυναίκες που ζουν σε κοινότητες με υψηλό επιπολασμό για σύφιλη

Ερώτημα 2^ο: Αντιμετώπιση γυναίκας με VDRL(+)

Σε όλες τις έγκυες γυναίκες που διαγιγνώσκονται με σύφιλη θα πρέπει να προσφέρεται έλεγχος για HIV.

Η πενικιλίνη G είναι η μόνη γνωστή αποτελεσματική θεραπεία της εγκύου για την πρόληψη και θεραπεία της συγγενούς σύφιλης στο έμβρυο.

Η έγκυος θα πρέπει να θεραπεύεται με σχήματα με πενικιλίνη αναλόγως του σταδίου της λοίμωξης κατά τη διάγνωση (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Κλινικά στάδια σύφιλης

ΣΤΑΔΙΟ	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
Πρωτοπαθής σύφιλη	Ανώδυνο έλκος στο σημείο ενοφθαλμισμού, σύστοιχη λαμφαδενοπάθεια
Δευτεροπαθής σύφιλη	Εξάνθημα (και παλάμες, πέλματα), πυρετός, κακουχία, βλενοδερματικές βλάβες, ηπατίτιδα, αρθρίτιδα, σπειραμοτονεφρίτιδα, μαλακά κονδυλώματα, φαρυγγίτιδα, αλωπεκία
Λανθάνουσα σύφιλη Πρώιμη λανθάνουσα (< 1 χρόνο από έναρξη συμπτωμάτων) Όψιμη λανθάνουσα (> 1 χρόνο από έναρξη συμπτωμάτων)	Ασυμπτωματική
Όψιμη σύφιλη Κομμωματοώδης νόσος Καρδιαγγειακή νόσος Νόσος ΚΝΣ (νευροσύφιλη)	Κοκκιώματα σε δέρμα, υποδόριο ιστό, οστά, σπλάχνα Ανεύρυσμα αορτής, ανεπάρκεια αορτής Tabes dorsalis, κόρη Argyll- Robinson, παρέσεις, σπασμοί, ψυχιατρικές διαταραχές, άνοια. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική

Νευροσύφιλη (μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου) Πρώιμη Όψιμη	Μηνιγγίτις (συμπτωματική ή ασυμπτωματική), μηνιγγοαγγειακή προσβολή, απώλεια όρασης ή ακοής Προσβάλλει εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό (άνοια , πάρεση, tabes dorsalis)
---	--

Θεραπεία εγκύου με σύφιλη αναλόγως σταδίου

Πρωτοπαθής, Δευτεροπαθής και Πρώιμη Λανθάνουσα

Μία δόση βενζαθινικής πενικιλίνης G 2,4 εκατ IU ενδομυϊκά άπαξ (1,2 εκατ IU σε κάθε γλουτό) . Μερικοί ειδικοί χορηγούν άλλη μία δόση βενζαθινικής πενικιλίνης G 2,4 εκατ IU μία εβδομάδα μετά την πρώτη δόση λόγω ενδείξεων για την αποτελεσματικότητα και φαρμακοκινητικών δεδομένων κατά την κύηση.

Όψιμη λανθάνουσα και όψιμη σύφιλη

Τρεις δόσεις βενζαθινικής πενικιλίνης G 2,4 εκατ IU ενδομυϊκά (1,2 εκατ IU σε κάθε γλουτό) ανά εβδομάδα επί τρεις εβδομάδες. Αν χαθεί μία δόση όλο το σχήμα θα πρέπει να χορηγηθεί από την αρχή.

Νευροσύφιλη

Κρυσταλλική πενικιλίνη G 18- 24 εκατ ενδοφλεβίως διαιρεμένη σε έξι δόσεις ημερησίως για 14 ημέρες και βενζαθινική πενικιλίνη 2, 4 εκατ (1 ή 3 δόσεις) αναλόγως σταδίου.

Προφύλαξη μετά από έκθεση

Γυναίκες με σεξουαλική επαφή με σύντροφο με γνωστή ή πιθανή σύφιλη θα πρέπει να λαμβάνουν μία δόση βενζαθινικής πενικιλίνης G 2,4 εκατ IU ενδομυϊκά άπαξ.

Εναλλακτικά σχήματα

Δεν υπάρχουν αποδεδειγμένα αποτελεσματικά εναλλακτικά της πενικιλίνης θεραπευτικά σχήματα.

Σε περίπτωση ιστορικού άμεσης αλλεργικής αντίδρασης στην πενικιλίνη συνιστάται απευαισθητοποίηση.

Εάν δεν είναι δυνατόν να γίνει απευαισθητοποίηση προτεινόμενα σχήματα σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι:

Πρώιμη σύφιλη (πρωτοπαθής , δευτεροπαθής , λανθάνουσα < 2 έτη από την λοίμωξη)

Ερυθρομυκίνη 500 mg X 4 X 14 ημέρες από του στόματος

Κεφτριαξόνη 1 g X 10- 14 ημέρες ενδομυϊκά

Αζιθρομυκίνη 2 g εφάπαξ από του στόματος

Όψιμη σύφιλη (> 2 έτη από την λοίμωξη)

Ερυθρομυκίνη 500 mg X 4 X 30 ημέρες

Η ερυθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη δεν περνούν τον πλακούντα. Νεογνά των οποίων η μητέρα έχει λάβει τα σχήματα αυτά θα πρέπει να θεραπεύονται με πενικιλίνη για 10- 15 ημέρες.

Αντίδραση Jarisch – Herxheimer

Η θεραπεία της σύφιλης μπορεί να προκαλέσει ένα οξύ φλεγμονώδες σύνδρομο με πυρετό, κεφαλαλγία, μυαλγίες, εξάνθημα και υπόταση λόγω απελευθέρωσης λιποπολυσακχαριτών από τη νέκρωση των σπειροχαιτών κυρίως στην πρωτοπαθή δευτεροπαθή σύφιλη.

Γυναίκες που θεραπεύονται στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης μπορεί να εμφανίσουν συσπάσεις μήτρας, αύξηση εμβρυϊκών παλμών και σπανίως πρόωρο τοκετό.

Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα της αντίδρασης Jarisch – Herxheimer και να απευθύνονται άμεσα στο γιατρό τους επί συμπτωμάτων. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Η πιθανότητα αντίδρασης Jarisch – Herxheimer δεν πρέπει να καθυστερεί την χορήγηση θεραπείας.

Παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία (follow- up)

Η παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία περιλαμβάνει την κλινική εξέλιξη των συμπτωμάτων και την ικανοποιητική μείωση του τίτλου των μη τρεπονημικών εξετάσεων. Η ταχύτητα μείωσης του τίτλου των μη τρεπονημικών εξετάσεων εξαρτάται από τον αρχικό τίτλο, το στάδιο της νόσου, τη συλλοίμωξη με HIV και προηγούμενα επεισόδια σύφιλης. Πριν την χορήγηση θεραπείας θα πρέπει να μετράται ο τίτλος μιας μη τρεπονημικής εξέτασης για σύγκριση μετά την θεραπεία (αξιολόγηση πάντα με την ίδια εξέταση).

Ικανοποιητική μείωση τίτλου μη τρεπονημικής εξέτασης

Τουλάχιστον υποτετραπλασιασμός του τίτλου (εντός 6-12 μηνών για την πρώιμη σύφιλη και μέχρι 24 μήνες μετά την θεραπεία για την όψιμη σύφιλη).

Πρέπει να πιστοποιείται η ικανοποιητική πτώση των τίτλων αναλόγως του σταδίου της νόσου αν και οι περισσότερες γυναίκες φτάνουν στον τοκετό πριν να είναι δυνατή η πιστοποίηση ικανοποιητικής απάντησης των τίτλων.

Οι τίτλοι πρέπει να παρακολουθούνται ανά μήνα σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για επαναλοίμωξη και τουλάχιστον κατά την 28^η – 32^η εβδομάδα και κατά τον τοκετό.

Αποτυχία θεραπείας

Αποτυχία υποτετραπλασιασμού ή αύξηση τίτλου μετά αρχική μείωση (αποτυχία θεραπείας ή επαναλοίμωξη).

Αποτυχία της θεραπείας είναι πιθανή όταν χορηγηθεί εντός 30 ημερών από τον τοκετό, όταν ο τίτλος είναι τετραπλάσιος του αρχικού ή υπάρχουν κλινικά σημεία λοίμωξης.

Ερώτημα 3^ο: Έλεγχος και αντιμετώπιση νεογνού εγκύου με υποψία σύφιλης

Σε όλα τα νεογνά μητέρων με σύφιλη κατά την κύηση (θετική VDRL ή RPR **ΚΑΙ** θετικά τρεπονημικά αντισώματα στη μητέρα):

- Λήψη λεπτομερούς ιστορικού της μητέρας, με ιδιαίτερη έμφαση στο αν της χορηγήθηκε θεραπεία (πότε, είδος φαρμάκου, δόση, διάρκεια)
- Κλινική εξέταση νεογνού
- Ορολογικός έλεγχος νεογνού: μη τρεπονημική δοκιμασία (VDRL ή RPR) και τρεπονημικά IgG και IgM αντισώματα (FTA-abs, TPPA, EIA). Συνεκτίμηση ορολογικού ελέγχου μητέρας (με την ίδια μέθοδο)
- Ανίχνευση *treponema pallidum* (εάν υπάρχει δυνατότητα) με μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου, άμεσο ανοσοφθορισμό (DFA-TP), ανοσοϊστοχημεία ή PCR σε υλικό

βλάβης δέρματος-βλεννογόνων, υγρό φυμαλίδων, ρινικό έκκριμμα, ομφάλιο λώρο, πλακούντα, νεκροτομικούς ιστούς. Η μη ανίχνευση του τρεπονήματος δεν αποκλείει τη διάγνωση.

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος και θεραπεία συστήνονται αναλόγως της κλινικής εικόνας του νεογνού και της πιθανότητας για συγγενή σύφιλη ως κάτωθι:

1. Νεογνά με επιβεβαιωμένη ή εξαιρετικά πιθανή ΣΥΓΓΕΝΗ σύφιλη ΕΑΝ:

- Παθολογικά ευρήματα –ενδεικτικά συγγενούς σύφιλης- στην κλινική εξέταση, ή
- Τίτλος μη τρεπονημικών δοκιμασιών (VDRL, RPR) >4πλάσιος του τίτλου της μητέρας, ή
- Θετικά τρεπονημικά IgM αντισώματα ορού, ή
- Ανίχνευση *treponema pallidum* σε ομφάλιο λώρο, πλακούντα, ρινικό έκκριμμα, δερματικές βλάβες κλπ.

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος νεογνού:

- ΟΝΠ (κύτταρα, λεύκωμα, VDRL στο ΕΝΥ)
- Γενική αίματος, τύπος λευκών, αιμοπετάλια
- Ακτινογραφίες μακρών οστών και θώρακα, ηπατικά ένζυμα, απεικόνιση εγκεφάλου, οφθαλμολογική εξέταση, ακοολογικός έλεγχος (αναλόγως ενδείξεων)

Αντιμετώπιση νεογνού:

- Κρυσταλλική πενικιλίνη G ενδοφλεβίως (**προτιμάται**)

50.000 U/Kg, IV, ανά 12 hr (νεογνά ηλικίας ≤7 ημερών), ή ανά 8 hr (νεογνά ηλικίας >7 ημερών ζωής), για 10 ημέρες

- **ή** Προκαϊνική πενικιλίνη G ενδομυϊκά (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)

50.000 U/Kg, IM, 1 φορά ημερησίως, για 10 ημέρες

Η πενικιλίνη είναι το ΜΟΝΟ αντιβιοτικό που ενδείκνυται για τη θεραπεία της συγγενούς σύφιλης. Σε περίπτωση που χαθεί έστω 1 ημέρα θεραπείας, το 10ήμερο θεραπευτικό σχήμα πρέπει να επαναληφθεί.

2. Νεογνά ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΙΤΛΟ VDRL ή RPR ≤4πλάσιο ΤΟΥ ΤΙΤΛΟΥ της μητέρας

2α. ΠΙΘΑΝΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ σύφιλη ΕΑΝ:

- Η μητέρα δεν έλαβε καμία θεραπεία
- Δεν χορηγήθηκε στη μητέρα κατάλληλη θεραπεία (θεραπεία με πενικιλίνη, σε σωστή δόση και διάρκεια ανάλογα με το στάδιο της νόσου ή χορήγηση μη πενικιλλινούχων σκευασμάτων)

- Δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν τη θεραπεία της μητέρας,
- Δεν υπάρχει παρακολούθηση της πτώσης του τίτλου των μη τρεπονημικών αντισωμάτων της μητέρας μετά θεραπεία
- Η πτώση του τίτλου των μη τρεπονημικών αντισωμάτων της μητέρας μετά θεραπεία είναι $\leq$ από 4 φορές σε σχέση με τον αρχικό τίτλο**
- Η μητέρα έλαβε θεραπεία, αλλά η θεραπεία χορηγήθηκε εντός των τελευταίων 4 εβδομάδων πριν τον τοκετό, ή
- Υπάρχει ένδειξη επαναλοίμωξης ή υποτροπής της λοίμωξης στη μητέρα (αύξηση του τίτλου των μη τρεπονημικών αντισωμάτων ≥ 4 φορές συγκριτικά με τον αρχικό μετά θεραπεία)

*Ο υποτετραπλασιασμός του τίτλου απαιτεί 6- 12 μήνες στην πρώιμη σύφιλη.

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος νεογνού:

- ΟΝΠ (κύτταρα, λεύκωμα, VDRL στο ENY)
- Γενική αίματος, τύπος λευκών, αιμοπετάλια
- Ακτινογραφίες μακρών οστών

Αντιμετώπιση νεογνού:

- Κρυσταλλική πενικιλίνη G ενδοφλεβίως (**προτιμάται**)

50.000 U/Kg, IV, ανά 12 hr (νεογνά ηλικίας ≤ 7 ημερών), ή ανά 8 hr (νεογνά ηλικίας > 7 ημερών ζωής), για 10 ημέρες

- Ή Προκαϊνική πενικιλίνη G ενδομυϊκά

50.000 U/Kg, IM, 1 φορά ημερησίως, για 10 ημέρες

- Ή Βενζαθινική πενικιλίνη G ενδομυϊκά

50.000 U/Kg, IM, εφάπαξ (προτείνεται από ορισμένους), αλλά MONON EAN ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος του νεογνού, συμπεριλαμβανομένου του ENY, είναι αρνητικός και εφ' όσον εξασφαλιστεί ότι το νεογνό θα παρακολουθηθεί στη συνέχεια (follow-up)

2β. ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΠΙΘΑΝΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΥΦΙΛΗ EAN:

- Η μητέρα έλαβε κατάλληλη θεραπεία κατά την κύηση (θεραπεία με πενικιλίνη, σε σωστή δόση και διάρκεια ανάλογα με το στάδιο της νόσου), τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή περισσότερο ΠΡΙΝ τον τοκετό

ΚΑΙ

- Η μητέρα δεν έχει ένδειξη επαναλοίμωξης ή υποτροπής της σύφιλης (αύξηση του τίτλου των μη τρεπονημικών αντισωμάτων ≥ 4 φορές συγκριτικά με τον αρχικό μετά θεραπεία)

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος νεογνού:

- Δεν συνιστάται

Αντιμετώπιση νεογνού:

- Βενζαθινική πενικιλίνη G ενδομυϊκά (προτιμάται)

50.000 U/Kg, IM, εφάπαξ

- Εναλλακτικά, σε νεογνά μητέρων στις οποίες ο τίτλος των μη τρεπονημικών δοκιμασιών ελαττώθηκε κατά 4 φορές τουλάχιστον μετά από κατάλληλη θεραπεία, ή παρέμεινε σταθερά χαμηλός (π.χ. VDRL $\leq 1:2$, RPR $\leq 1:4$), μπορεί να μην χορηγηθεί θεραπεία, αλλά να παρακολουθηθεί στο νεογνό ο τίτλος των μη τρεπονημικών δοκιμασιών ανά 2-3 μήνες έως ότου αρνητικοποιηθεί

2γ. ΜΗ ΠΙΘΑΝΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΥΦΙΛΗ ΕΑΝ:

- Η μητέρα έλαβε κατάλληλη θεραπεία ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ (θεραπεία με πενικιλίνη, σε σωστή δόση και διάρκεια ανάλογα με το στάδιο της νόσου),

ΚΑΙ

- Ο τίτλος των μη τρεπονημικών δοκιμασιών στη μητέρα παρέμεινε σταθερά χαμηλός πριν την κύηση, κατά τη διάρκεια της κύησης και στον τοκετό (π.χ. VDRL $\leq 1:2$, RPR $\leq 1:4$)

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος νεογνού:

- Δεν συνιστάται

Αντιμετώπιση νεογνού:

- Δεν συνιστάται θεραπεία, αλλά παρακολούθηση στο νεογνό του τίτλου των μη τρεπονημικών δοκιμασιών μέχρι να αρνητικοποιηθεί
- Εάν η παρακολούθηση δεν είναι βέβαιη, μπορεί να χορηγηθεί στο νεογνό Βενζαθινική πενικιλίνη G, 50.000 U/Kg, εφάπαξ, IM (προτείνεται από ορισμένους)
- Νεογνά με αρνητικές μη τρεπονημικές δοκιμασίες πρέπει να επανελέγχονται μετά από 3 μήνες εάν η μητέρα τους είχε θετική VDRL ή RPR στον τοκετό ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο οροαρνητικής συγγενούς σύφιλης σε στάδιο επώασης κατά τον τοκετό

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (follow-up) ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΣΥΦΙΛΗ

- Νεογνά με θετικό ορολογικό έλεγχο για σύφιλη πρέπει να παρακολουθούνται με κλινική εξέταση και μη τρεπονημικές δοκιμασίες (VDRL ή RPR), ανά 2-3 μήνες, έως αρνητικοποίησης του τίτλου
- Εάν ο θετικός ορολογικός έλεγχος οφείλεται σε διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών αντισωμάτων, ο τίτλος της VDRL (ή RPR) ελαττώνεται στους 3 μήνες και αρνητικοποιείται στους 6 μήνες ζωής

- Εάν ο θετικός ορολογικός έλεγχος οφείλεται σε αληθή συγγενή σύφιλη και έχει χορηγηθεί στο νεογνό θεραπεία, ο τίτλος της VDRL (ή RPR) ελαττώνεται κάπως βραδύτερα και υποτετραπλασιάζεται σε 6 έως 12 μήνες
- Σε νεογνά που δεν έλαβαν θεραπεία και εξακολουθούν να έχουν θετικές μη τρεπονημικές δοκιμασίες στους 6 μήνες ζωής πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία
- Νεογνά που έλαβαν θεραπεία, αλλά εξακολουθούν να έχουν θετικές μη τρεπονημικές δοκιμασίες σε ηλικία 6-12 μηνών πρέπει να επανελεγχθούν (και με ΟΝΠ) και να τους επαναχορηγηθεί θεραπεία με πενικιλίνη IV
- Τα τρεπονημικά IgG αντισώματα συνήθως παραμένουν θετικά δια βίου σε συγγενή σύφιλη, ενώ εάν πρόκειται για διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών αντισωμάτων αρνητικοποιούνται έως τους 15 μήνες ζωής. Τα θετικά IgG τρεπονημικά αντισώματα είναι διαγνωστικά σύφιλης μόνο μετά τους 18 μήνες ζωής
- Σε νεογνά με παθολογικά ευρήματα στο ENY, η ΟΝΠ επαναλαμβάνεται σε 6 μήνες. Εάν η VDRL στο ENY παραμένει θετική, ή τα κύτταρα και το λεύκωμα στο ENY παραμένουν παθολογικά, ενδείκνυται επαναχορήγηση θεραπείας και διενέργεια απεικόνισης εγκεφάλου

Ερώτημα 4º: Πρέπει να γίνεται προγεννητικός έλεγχος έναντι παρβοϊού? Οδηγίες στις έγκυες

Εισαγωγή

Στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη από PB19 στην κύηση δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις για το κύημα καθώς η ενδομήτρια λοίμωξη συνήθως αυτοπεριορίζεται. Η εμβρυϊκή προσβολή μπορεί να είναι ασυμπτωματική, να προκαλέσει αποβολή, αναιμία και μη άνοσο ύδρωπα, ή γέννηση θνησιγενούς βρέφους.

Περίπου 35-53% των εγκύων είναι IgG+ στην έναρξη της εγκυμοσύνης, ενώ από τις οροαρνητικές έως 4% θα εμφανίσουν ορομετατροπή κατά την κύηση, ποσοστό που πολλαπλασιάζεται σε επιδημίες. Στην Ελλάδα PB19 IgG+ είναι το 57% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, το 53% των εγκύων, ενώ 6,3% εμφανίζουν ορομετατροπή στην κύηση.

Ποιες είναι οι επιπτώσεις της μητρικής λοίμωξης στο έμβρυο;

Κάθετη μετάδοση από την έγκυο που προσβλήθηκε στο έμβρυο συμβαίνει περίπου στο 1/3 των περιπτώσεων.

Η εμβρυϊκή προσβολή μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να προκαλέσει αποβολή, αναιμία και μη άνοσο ύδρωπα καθώς και γέννηση θνησιγενούς νεογνού.

Ανασκόπηση 108 περιστατικών μητρικής λοίμωξης (Crane, 2002) έδειξε συνολική εμβρυϊκή θνησιμότητα 10%.

-Αν η λοίμωξη του εμβρύου είχε λάβει χώρα πριν τις 20 εβδομάδες κύησης η εμβρυϊκή

θνησιμότητα κυμαινόταν στο 15%.

-Αν η λοίμωξη του εμβρύου είχε συμβεί μετά τις 20 εβδομάδες κύησης η εμβρυική θνησιμότητα κατέβαινε στο 2,3%.

Η λοίμωξη από παρβοϊό B19 αποτελεί την συχνότερη λοιμώδη αιτία μη άνοσου ύδρωπα, ο οποίος αναπτύσσεται στο 2,9% περίπου των προσβεβλημένων γυναικών, ιδίως όσων προσβάλλονται στο πρώτο μισό της κύησης.

Επειδή

α) το 85% των εμβρυϊκών λοιμώξεων εκδηλώνεται εντός 10 εβδομάδων από τη μητρική λοίμωξη (Μ.Ο 6-7 εβδομάδες)

β) ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των περιπτώσεων ύδρωπα αναπτύχθηκαν στο β' τρίμηνο (Μ.Ο. 22-23 εβδομάδες) συμπεραίνεται ότι η κρίσιμη περίοδος μητρικής λοίμωξης για την ανάπτυξη ύδρωπα είναι οι 13-16 εβδομάδες κύησης που είναι η περίοδος μέγιστης εμβρυϊκής ηπατικής αιμοποίησης.

Έχει ο παρβοϊός B19 τερατογόνο δράση στο έμβρυο του ανθρώπου;

Η τερατογόνος δράση του ιού στον άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί, υπάρχουν όμως αναφορές που ενοχοποιούν τον παρβοϊό ως τερατογόνο, καθώς έχουν αναφερθεί:

- μικροφθαλμία
- αμφοτερόπλευρολαγόχειλο/λυκόστομα
- μικρογναθία
- υδροκεφαλία

Πως γίνεται η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης;

Η διάγνωση λοίμωξης της εγκύου από παρβοϊό B19 γίνεται με ορολογικό έλεγχο των IgM και IgG αντισωμάτων από το αίμα της εγκύου έναντι του ιού.

- Τα IgM αντισώματα παράγονται σε 2-3 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Παραμένουν για περίπου 6 μήνες ενώ μετά τις 30-60 ημέρες η συγκέντρωσή τους μειώνεται.
- Τα IgG αντισώματα παράγονται λίγες ημέρες μετά τα IgM και παραμένουν, προσφέροντας ισόβια ανοσία.

Εάν υπάρχει υποψία έκθεσης της εγκύου στον ιό γίνεται έλεγχος των IgM και IgG αντισωμάτων. Εάν είναι αρνητικά, γίνεται επανάληψη της εξέτασης σε 2 έως 4 εβδομάδες.

Κατάσταση εγκύου	IgM	IgG
Ευπάθεια σε λοίμωξη	-	-
Ανοσία-λοίμωξη >120 ημέρες	-	+
πρόσφατη λοίμωξη	+	-
Λοίμωξη τις τελευταίες 120 ημέρες	+	+

Το DNA του ιού ανιχνεύεται με PCR στον ορό της εγκύου κατά τα πρόδρομα συμπτώματα, αλλά όχι μετά το εξάνθημα. Το ιϊκό φορτίο της μητέρας και του εμβρύου δεν προδικάζει την εμβρυϊκή νοσηρότητα ή θνησιμότητα.

Δεδομένης τόσο της χαμηλής επίπτωσης οξείας λοίμωξης στην κύηση όσο και της καλής έκβασης της εγκυμοσύνης στις περισσότερες των περιπτώσεων

- δεν προτείνεται να γίνεται καθολικός προσυμπτωματικός ορολογικός έλεγχος στη διάρκεια της κύησης.
- προτείνεται να γίνεται ορολογικός έλεγχος της εγκύου μόνο μετά από λοίμωξη της μητέρας, επαφή με πιθανό/επιβεβαιωμένο κρούσμα ή σε διερεύνηση μη άνοσου ύδρωπα εμβρύου.
- Δεν συστήνεται αποχή από την εργασία. Η μόνη εξαίρεση αφορά οροαρνητικές έγκυες που ανήκουν σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό στις οποίες συστήνεται να μην ασχολούνται με ασθενείς με επιπλεγμένη PB19 λοίμωξη (απλαστική κρίση) ή με χρόνια PB19 λοίμωξη (ανοσοκατεσταλμένοι).
- Δεν συστήνεται απομάκρυνση της εγκύου από παιδιά με λοιμώδεις ερύθημα, καθώς με την εμφάνιση του χαρακτηριστικού εξάνθηματος ο ασθενής δεν είναι πλέον μεταδοτικός.
- Δεν συστήνεται διακοπή κύησης μετά από λοίμωξη της μητέρας ή επαφή με πιθανό/επιβεβαιωμένο κρούσμα.
- Συστήνεται ισχυρά η εφαρμογή βασικών προφυλάξεων εντός του νοσοκομείου από όλο το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό συμπεριλαμβανομένων και των εγκύων (υγιεινή των χεριών, γάντια-προστατευτικά γυαλιά- μπλούζα όπου ενδείκνυται).

Ερώτημα 5^ο: Παρακολούθηση και θεραπευτική παρέμβαση στην έγκυο με λοίμωξη από παρβοϊό

Σε περίπτωση λοίμωξης της μητέρας απαιτείται υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου κάθε 1-2 εβδομάδες, για 12 εβδομάδες καθώς η πλειοψηφία των περιπτώσεων ύδρωπα αναπτύσσεται σε αυτό το διάστημα.

Το Doppler της Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας (MCA Doppler) μπορεί να προβλέψει την εμβρυϊκή αναιμία με μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας.

Μελέτη (Cosmi, 2002) έδειξε ότι αν η Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα της Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας (MCA PSV) του εμβρύου ήταν μικρότερη από 1.50 MoM

- κανένα έμβρυο δεν γεννήθηκε με αναιμία

- κανένας εμβρυϊκός θάνατος δεν προέκυψε μετά από λοίμωξη του εμβρύου από τον παρβοϊό B19

Πως γίνεται η επιβεβαίωση λοίμωξης του εμβρύου από τον παρβοϊό B19;

Η επιβεβαίωση λοίμωξης του εμβρύου από τον παρβοϊό B19 γίνεται με χρήση τεχνικής PCR (Polymerase Chain Reaction) για ανίχνευση DNA ιού μετά από αμνιοπαρακέντηση για λήψη αμνιακού υγρού ή ομφαλιδοκέντηση για λήψη εμβρυϊκού αίματος, αλλά αυτή δεν είναι η μέθοδος ρουτίνας.

Η μέτρηση του επιπέδου των IgM αντισωμάτων του αίματος εμβρύου είναι αναξιόπιστη ακόμη και μετά την 22^η εβδομάδα κύησης.

Ποιές είναι οι αρχές αντιμετώπισης του εμβρυϊκού ύδρωπα;

1. Παραπομπή σε τριτοβάθμιο εξειδικευμένο κέντρο.
2. Υπερηχογραφική παρακολούθηση με doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας εμβρύου.
3. Λόγω της μυοκαρδίτιδας εμβρύου, η αντιστοιχία ύδρωπα και εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης δεν είναι απόλυτη.
4. Σε τελειόμηνη ή σχεδόν τελειόμηνη κύηση γίνεται τοκετός.
5. Σε μικρότερες κυήσεις ακολουθείται αναμονή ή ομφαλιδοκέντηση και ενδομήτρια μετάγγιση ανάλογα με το αποτέλεσμα του doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας εμβρύου.
6. Το ανώτερο ηλικιακό όριο ενδομήτριας μετάγγισης εξαρτάται από το κέντρο αναφοράς.
7. Τα κορτικοστεροειδή για ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου δεν αποτελούν αντένδειξη.

Ποια είναι η θεραπευτική παρέμβαση στην έγκυο με λοίμωξη από παρβοϊό B19;

Σε περιπτώσεις ύδρωπα η λήψη εμβρυϊκού αίματος αποκαλύπτει τον βαθμό της αναιμίας. Ανάλογα με την ηλικία κύησης, η ενδομήτρια μετάγγιση μπορεί να βελτιώσει την έκβαση. Σε υδρωπικά έμβρυα χωρίς μετάγγιση η θνησιμότητα φτάνει το 30%, ενώ με μετάγγιση είναι κάτω του 10% (Enders, 2004). Με την μετάγγιση το 94% των περιπτώσεων υποστρέφει σε 6-12 εβδομάδες, και συνήθως αρκεί μόνο μια μετάγγιση.

Η πρόγνωση είναι καλή για την πλειοψηφία των προσβεβλημένων εμβρύων.

Όσον αφορά τις μακροχρόνιες επιπλοκές, υπάρχουν αναφορές για διαταραχές της νευρικής ανάπτυξης μετά την μετάγγιση (Nagel 2007), ενώ άλλες μελέτες το αμφισβητούν. Πιθανώς να οφείλονται σε προσβολή του νευρικού συστήματος από ίδιο τον ιό ή να είναι απότοκες της βαριάς αναιμίας.

Ποιές είναι οι ενδείξεις έναρξης ενδομητρίων μεταγγίσεων

- Μικρή εβδομάδα κύησης, βαριά προωρότητα εμβρύου.

- Αιμοσφαιρίνη εμβρύου μικρότερη από 2 σταθερές αποκλίσεις για την ηλικία κύησης.
- Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας (MCA PSV) του εμβρύου μεγαλύτερη από 2 σταθερές αποκλίσεις για την ηλικία κύησης.
- Ο υπολογισμός του όγκου των μεταγγιζόμενων ερυθρών στο έμβρυο γίνεται με τους κάτωθι τύπους:

(Εβδομάδα κύησης-20) X 10 ml

(Επιθυμητός αιματοκρίτης ή 40%) –(αιματοκρίτης εμβρύου) X 150 ml/Kgr

Βιβλιογραφία

1. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1.
2. WHO guideline on Syphilis screening and treatment for pregnant women 2017.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 8th.2017.
4. Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management. Clin Infect Dis. 2015;61(7):1049.
5. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(4):352.
6. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol. 1990;75(3 Pt 1):375.
7. The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. Obstet Gynecol. 1998;92(5):859.
8. American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.773-788.
9. World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (syphilis), 2016. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806_eng.pdf?sequence=1
10. European Centre for Disease Prevention and Control. EU case definitions Stockholm ECDC; 2018 [cited 2020, 5 January]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
11. Cooper JM, Sánchez PJ. [Congenital syphilis](#). Semin Perinatol. 2018;42(3):176-184
12. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. [Syphilis](#). Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17073.
13. Bonvicini F, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy-awareness and opportunities. Curr Opin Virol. 2017;27:8-14.
14. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. Clin Lab Med. 2016 Jun;36(2):407-419.
15. <https://www.uptodate.com/contents/parvovirus-b19-infection-during-pregnancy>

16. Current Trends Risks Associated with Human Parvovirus B19 Infection. MMWR weekly; February 17, 1989 / 38(6);81-88, 93-97.
17. Clinical guideline Parvovirus in pregnancy–SA Health
<https://www.sahealth.sa.gov.au/>
18. Guidance on Viral Rash in Pregnancy, HPA Rash Guidance Working Group, UK, 2011https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322688/Viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf
19. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE TITLE: Parvovirus B19 Exposure / Infection during Pregnancy Institute of Obstetricians and Gynaecologists Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive, 2014.
<https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2016/05/26.-Parvovirus-B19-Exposure-Infection-during-Pregnancy.pdf>
20. NICE, Clinical Knowledge Summary (CKS): Parvovirus B19 infection in pregnant women.
21. Maisonneuve E, Garel C, Friszer S, et al. Fetal Brain Injury Associated with Parvovirus B19 Congenital Infection Requiring Intrauterine Transfusion. *Fetal Diagn Ther*. 2018 Jul 20;1-11.
22. Crane J, Mundle W, Boucoiran I. MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Dec;36(12):1107-1116.
23. Syridou G, Skevaki C, Kafetzis DA. Intrauterine infection with parvovirus B19 and CMV: implications in early and late gestation fetal demise. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Aug;3(4):651-61.
24. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet*. 2001 May 12;357(9267):1494-1497.
25. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol*. 2008 Oct;80(10):1776-1782.
26. Konstantinidou AE, Syridou G, Spanakis N, Tsakris A, Agrogiannis G, Patsouris E. Association of hypospadias and cardiac defect in a Parvovirus B19-infected stillborn: a causality relation? *J Infect*. 2007 Jan;54(1):e41-e45.
27. Sarafidis K, Drossou-Agakidou V, Evdoridou I, et al. Hydrothorax as a sole manifestation of congenital parvovirus B19 infection. *Am J Perinatol*. 2008 Oct;25(9):551-554.
28. Kyriazopoulou V, Simitsopoulou M, Bondis J, et al. Human parvovirus B19: immunity of Greek females and prenatal investigation of hydrops fetalis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 Aug;74(2):157-160.
29. Daniilidis A, Sidiropoulos K, Panna ZD, Hatzipantelis E, Loufopoulos A, Dinas K. Association of fetal loss with recent parvovirus infection and other demographic prognostic risk factors. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Jan;34(1):40-44
30. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn*. 2004;24(7):513.
31. Guidelines-South Australian Perinatal Practice Guideline, 2016
32. -CDC, MMWR,1989
33. -NICE, Clinical Knowledge Summary (CKS): Parvovirus B19 infection in pregnant women

- 34.** -Institute of Obstetricians and Gynaecologists Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive, 2014
- 35.** -Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Clinical practice guideline, 2014 Crane J; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002 Sep;24(9):727-43; quiz 744-6.
- 36.** Giorgio E, De Oronzo MA, Iozza I, et al. Parvovirus B19 during pregnancy: a review. *J Prenat Med.* 2010 Oct;4(4):63-66.
- 37.** Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998 Aug; 22(4):309-317.
- 38.** Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;187(5):1290-1293
- 39.** Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):513-518.
- 40.** Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):42-47.
- 41.** Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses *N Engl J Med.* 2000 Jan 6; 342(1):9-14.
- 42.** Parvovirus in Pregnancy. South Australian Perinatal Practice Guideline, 2016.

Ομάδα Εργασίας 8: Διάγνωση και παρακολούθηση της λοίμωξης της εγκύου και του νεογνού της από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)

Συντονιστής: Ε. Δεληγεώρογλου

Μέλη: Γ. Καραμπάς, Θ. Μπούτσικου, Κ. Παππά

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

1. Διαχείριση εγκύου κατά την πρώτη επίσκεψη (1^ο τρίμηνο)
2. Παρακολούθηση δυσπλασίας κατά την κύηση
3. Παρακολούθηση δυσπλασίας μετά τον τοκετό
4. Παρακολούθηση καρκίνου τραχήλου στην κύηση
5. Τρόπος τοκετού σε γυναίκες με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: HPV (+), Pap test (+), LSIL, HSIL, ASCUS, οξυτενή κονδυλώματα
6. Εμβολιασμός με τετραδύναμο εμβόλιο πριν ή κατά την κύηση
7. Νεογνό-Παιδί και HPV λοίμωξη

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus – HPV), αφορά περίπου 6.000.000 νέα άτομα κάθε χρόνο. Υπάρχουν πάνω από 130 διαφορετικοί τύποι του ιού, συμπεριλαμβανομένων περίπου 30 τύπων που μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής. Περίπου 50 - 75% των σεξουαλικά ενεργών ανδρών και γυναικών θα αποκτήσουν κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους λοίμωξη από τον ιό HPV.

Η επίπτωση της λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης κυμαίνεται μεταξύ 0,5 - 7%, καθιστώντας την μια από τις συχνότερες λοιμώξεις με τις οποίες έρχονται αντιμέτωποι οι επαγγελματίες υγείας (μαιευτήρες – γυναικολόγοι και μαίες – μαιευτές). Ταυτόχρονα, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης ανέρχεται σε 9 έως 45 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κυήσεις, παρουσιάζοντας αυξητικές τάσεις τα τελευταία 40 χρόνια.

Παρόλα αυτά, η πορεία της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να είναι θετική, με τη συντριπτική πλειοψηφία των εγκύων που έχουν κυτταρικές αλλοιώσεις στο επίχρισμα κατά Παπανικολάου στο πρώτο τρίμηνο να παρουσιάζουν είτε ύφεση αυτών κατά την κύηση είτε μη πρόοδο σε υψηλότερου βαθμού αλλοιώσεις ή και μικροδιηθητικό - διηθητικό καρκίνο. Επιπροσθέτως, στην επίσης συντριπτική πλειοψηφία των εγκύων η υποχώρηση των κυτταρικών αλλοιώσεων μετά τον τοκετό είναι ο κανόνας και όχι η εξαίρεση.

Λαμβάνοντας υπόψιν τις ιδιαιτερότητες της κλινικής πρακτικής στη χώρα μας, τις διαγνωστικές μεθόδους που προσφέρονται δωρεάν ή με μικρή συμμετοχή μέσω των ασφαλιστικών ταμείων για τη διάγνωση της HPV λοίμωξης, καθώς και την υπάρχουσα

βιβλιογραφία, προσαρμόσαμε τη διεθνή εμπειρία στα ελληνικά δεδομένα και προτείνουμε τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση – παρακολούθηση της HPV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας στον ελληνικό πληθυσμό:

- Κατά την πρώτη επίσκεψη (1^ο τρίμηνο): Θα πρέπει να λάβει χώρα η επιμελής λήψη του ατομικού αναμνηστικού της εγκύου και ο έλεγχος του αποτελέσματος προηγούμενων κολποτραχηλικών επιχρίσμάτων.

Αν:

- δεν υπάρχει προηγούμενο επίχρισμα ή δεν έχει γίνει ποτέ → λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- ο έλεγχος έλαβε χώρα > από 1 έτος πριν → επανάληψη επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν χωρίς την παρουσία παθολογικών ευρημάτων → δεν απαιτείται επανάληψη
- ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν με παρουσία παθολογικών ευρημάτων → επανάληψη επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)

Στόχος του ανωτέρου πληθυσμιακού ελέγχου είναι ο αποκλεισμός ύπαρξης σοβαρού βαθμού δυσπλασίας ή διηθητικού καρκίνου κατά την έναρξη της κύησης και η κολποσκοπική ταυτοποίηση των αλλοιώσεων υψηλού βαθμού δυσπλασίας.

Αποτελέσματα ελέγχου και πρώτες ενέργειες

Σε

- Αρνητικό επίχρισμα και (–) HPV-DNA τεστ → δεν απαιτείται επιπλέον ενέργεια
- Ένδειξη δυσπλασίας ή/και (+) HPV-DNA τεστ → το συντομότερο δυνατόν διενέργεια κολποσκόπησης και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου
- Η κολποσκόπηση θα πρέπει να γίνεται από γυναικολόγο με εμπειρία στην παρακολούθηση τραχηλικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της κύησης

Παρακολούθηση δυσπλασίας κατά την κύηση

- Κολποσκόπηση: Ιδανικά θα πρέπει να λαμβάνει χώρα μέχρι τη 13^η - 14^η εβδομάδα κύησης
- Κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία: εμφανίζει μικρό κίνδυνο αιμορραγίας και μαιευτικών επιπλοκών (αποβολή) και εκτελείται επί υποψίας διηθητικού καρκίνου
- Σε χαμηλού βαθμού δυσπλασία: επανέλεγχος μετά τον τοκετό με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος και κολποσκόπηση
- Σε υψηλού βαθμού δυσπλασία: επανέλεγχος στις 28-30 εβδομάδες κύησης με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος, κολποσκόπηση και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου
- Κωνοειδής εκτομή: πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις ύπαρξης διηθητικού καρκίνου
- Σε περίπτωση υποψίας καρκίνου (μικροδιηθητικός ή διηθητικός): Ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο μαιευτήρα

Παρακολούθηση δυσπλασίας μετά τον τοκετό

- Χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LGSIL): κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 3-6 μήνες μετά τον τοκετό
- Σοβαρού βαθμού δυσπλασίας (HSIL): κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Θα πρέπει να:
 - αποκλεισθεί η πρόοδος σε μικροδιηθητικό καρκίνο (βιοψία)
 - προγραμματισθεί ο κατάλληλος χρόνος για κωνοειδή εκτομή υπό την προϋπόθεση ότι οι αλλοιώσεις δεν έχουν υποχωρήσει
- Αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma in situ - AIS): κολποσκόπηση ΑΜΕΣΑ (10-14 ημέρες) μετά τον τοκετό και εν ανάγκη κωνοειδής εκτομή

Καρκίνος τραχήλου στην κύηση

- Γενικός κανόνας: Παραπομπή και αντιμετώπιση από ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο μαιευτήρα
- Η πρόγνωση όταν η διάγνωση τίθεται προ του τοκετού είναι καλύτερη από ότι όταν τίθεται μετά
- Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χρήση κορτικοστεροειδών
- Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου → συνιστάται καισαρική τομή ιδανικά στις 34-35 εβδομάδες (μείωση κινδύνου επέκτασης της νόσου στον κόλπο και το αιδοίο)
- Αποστολή πλακούντα προς ιστολογική για έλεγχο μεταστάσεων
- Στάδιο IA1 (3mm βάθος – 7mm έκταση) → κωνοειδής εκτομή
- Ανάγκη για ριζική αντιμετώπιση → συνεκτίμηση σταδίου νόσου, ιστολογικού τύπου και ηλικίας κύησης.

Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της HPV λοίμωξης στην κύηση καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι έγκυες με θετικό τεστ Παπανικολάου έχουν αυξημένο κίνδυνο IUGR και ειδικά για VLBW. Ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος από άλλους παράγοντες κινδύνου. Άλλες μελέτες δεν δείχνουν συσχέτισμό μεταξύ θετικού για HPV τεστ Παπανικολάου και μαιευτικών επιπλοκών όπως πρόωρο τοκετό, τραχηλική ανεπάρκεια, αποκόλληση πλακούντα, PROM, PPRM, SGA και προεκλαμψία σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση HPV λοίμωξης. Ο εμβολιασμός πριν από την εγκυμοσύνη με τετραδύναμο εμβόλιο κατά του HPV συσχετίστηκε με σημαντική μείωση – κατά 13% - του πρόωρου τοκετού, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εμβολιασμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός στη μείωση του πρόωρου τοκετού, αλλά όχι της προεκλαμψίας ή του περιγεννητικού θανάτου. Επιπλέον, φαίνεται ότι για κάθε δόση εμβολίου συμβαίνει μείωση της πιθανότητας για πρόωρο τοκετό κατά 5%

Αν και ο HPV βρέθηκε σε υψηλό ποσοστό κυήσεων με επιπλοκές, βρέθηκε επίσης σε φυσιολογικές κυήσεις γεγονός που υποδηλώνει ότι ο HPV δεν είναι πάντοτε παθογόνος, ειδικά όταν η μόλυνση περιορίζεται στον φθαρτό.

Η ετερογένεια των μελετών όσον αφορά τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης φαίνεται να οφείλεται στην ιστοπαθολογία του HPV στον πλακούντα. Η λοίμωξη του πλακούντα φαίνεται να είναι σημαντική για τις επιπλοκές από τον ιό. Επιπλέον η HPV-λέμφο-ιστιοκυτταρική

λαχνίτις που προκαλείται αποκλειστικά από HPV τύπου υψηλού κινδύνου συσχετίζεται με οξεία χοριοαμνιονιτιδα, IUGR και προεκλαμψία

Οι παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο δεν είναι γνωστοί.

Μεταξύ άλλων θεωρούνται τα:

- Τύπος HPV-High Risk
- Ιϊκό φορτίο
- Σοβαρότητα της λοίμωξης: απλή λοίμωξη, οξυτενή κονδυλώματα, δυσπλασία κτλ
- Λοίμωξη από πολλαπλούς τύπους

Η παρουσία HPV στον πλακούντα αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο κατά 14 φορές και/ή στο αίμα του ομφάλιου λώρου κατά 4.7 φορές για παρουσία HPV DNA στο νεογνικό στοματικό βλεννογόνο. Η μετάδοση προς το έμβρυο κυμαίνεται μεταξύ 4-79% και η κάθετη μετάδοση μεταξύ 4–22%. Ο συνδυασμένος σχετικός κίνδυνος (RR) κάθετης μετάδοσης είναι 4.8. Η μετάδοση γίνεται μέσω:

- Ωαρίου
- Σπέρματος
- Μικρών ρήξεων των εμβρυικών υμένων
- Πλακούντα (ανίχνευση HPV-DNA 0-42.5%)
- Ανιούσα λοίμωξη ειδικά σε PPROM
- Άμεση επαφή κατά τον φυσιολογικό τοκετό

Η απάντηση για το εάν HPV θετικές γυναίκες πρέπει να γεννούν με φυσιολογικό τοκετό ή καισαρική τομή έχει να κάνει με τον αποικισμό του εμβρύου και του νεογνού, την υποτροπιάζουσα λαρυγγική θηλωμάτωση νεογνικού τύπου, την απόφραξη – αιμορραγία του μητρικού γεννητικού σωλήνα και το εάν η έγκυος πάσχει από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Φαίνεται από μελέτες ότι ο φυσιολογικός τοκετός αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης κατά 1.8 φορές. Οπότε η καισαρική τομή μειώνει τον κίνδυνο κατά περίπου 46% σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό. Ο ρυθμός περιγεννητικής μετάδοσης του HPV16 ανέρχεται στο 29.2% και δεν εξαρτάται από τον τρόπο τοκετού. Νεογνά από HPV-(+) μητέρες έχουν 33% πιθανότητα να είναι HPV(+) σε σχέση με αυτά από HPV-(-) μητέρες. Η πιθανότητα αυτή ανέρχεται στο 45% όταν μελετούμε μόνο HR-HPV λοιμώξεις. Ενώ ένα 30% HPV(+) νεογνών προέρχονται από HPV (-) μητέρες.

Στη The Finnish HPV Family study φάνηκε προοδευτική ελάττωση του ποσοστού αποίκησης HPV στο στόμα και τα γεννητικά όργανα στα παιδιά που γεννήθηκαν HPV (+) κατά τους πρώτους μήνες ζωής, και μετά αύξηση του αποικισμού ο οποίος έφτανε στο μέγιστο στους πρώτους 6 μήνες ζωής. Η αύξηση του αποικισμού HPV μεταξύ 2 και 6 μηνών αποδεικνύει τη μετάδοση γονέα-παιδιού μέσω στενής σωματικής μη σεξουαλικής επαφής.

Δεδομένου ότι:

- Ο κίνδυνος HPV μετάδοσης στον φυσιολογικό τοκετό είναι χαμηλός
- Βάση του συνολικού περιγεννητικού ρυθμού μετάδοσης εάν η πρωτογενής έκβαση είναι η περιγεννητική λοίμωξη ο αριθμός καισαρικών τομών για την πρόληψη μίας

και μόνο περιγεννητικής λοίμωξης ανέρχεται στις 7.5 ενώ εάν η πρωτογενής έκβαση είναι η αναπνευστική θηλωμάτωση (HPV 6/11) που έχει συχνότητα 1 – 4:100,000 γεννήσεις ο αριθμός των καισαρικών τομών θα πρέπει να αυξηθεί σε μη αποδεκτά επίπεδα

- 1 στα 6 παιδιά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή από HPV(+) μητέρες θα είναι HPV(+) ούτως ή άλλως
- Η πιθανότητα HPV(+) νεογνού αυξάνεται εάν το αίμα του ομφάλιου λώρου ή ο πλακούντας είναι HPV-DNA (+)
- HPV-(+) νεογνά μπορεί να προέρχονται από HPV(-) μητέρες
- Είναι γεγονός η αποδρομή της λοίμωξης στα HPV (+) νεογνά σε ηλικία 6 μηνών έως 2 χρονών και τέλος
- Ακόμα, και αν η περιγεννητική μετάδοση του HPV μπορεί να εξαλειφθεί, ένα νέο κύμα αποικισμού εμφανίζεται τους πρώτους 6 μήνες μετά τη γέννηση.

μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι οι HPV (+) γυναίκες πρέπει να γενούν με φυσιολογικό τοκετό και ότι η καισαρική τομή έχει ένδειξη σε περιπτώσεις:

1. Απόφραξης – αιμορραγίας του μητρικού γεννητικού σωλήνα
2. Καρκίνου τραχήλου μήτρας

Το τετραδύναμο εμβόλιο κατά του HPV φαίνεται ότι δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις εάν χορηγηθεί κατά τη σύλληψη, αμέσως πριν αυτή και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης στα διαστήματα αυτά μετά τη χορήγηση του εμβολίου η συχνότητα μειζόνων συγγενών ανωμαλιών ανέρχεται στο 3.6% - όσο δηλαδή και στο γενικό πληθυσμό. Επομένως ο εμβολιασμός δεν συστήνεται στην κύηση αλλά η εφαρμογή του κατά τη σύλληψη ή την κύηση δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της κύησης.

Ερώτημα 1^ο: Διαχείριση εγκύου κατά την πρώτη επίσκεψη (1^ο τρίμηνο)

- Αν **δεν υπάρχει προηγούμενο επιχρίσμα ή δεν έχει γίνει ποτέ** → λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- Αν **ο έλεγχος έλαβε χώρα > από 1 έτος πριν** → επανάληψη επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- Αν **ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν χωρίς την παρουσία παθολογικών ευρημάτων** → δεν απαιτείται επανάληψη
- Αν **ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν με παρουσία παθολογικών ευρημάτων** → επανάληψη επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)

Στη συνέχεια:

- Σε **αρνητικό επιχρίσμα και (-) HPV-DNA τεστ** → δεν απαιτείται επιπλέον ενέργεια
- Σε **δυσπλασία ή/και (+) HPV-DNA τεστ** → το συντομότερο δυνατόν διενέργεια κολποσκόπησης και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου
- Η κολποσκόπηση θα πρέπει να γίνεται από γυναικολόγο με εμπειρία στην παρακολούθηση τραχηλικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της κύησης

Ερώτημα 2º: Παρακολούθηση δυσπλασίας κατά την κύηση

- **Κολποσκόπηση:** Ιδανικά θα πρέπει να λαμβάνει χώρα μέχρι τη 13^η - 14^η εβδομάδα κύησης
- **Κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία:** εμφανίζει μικρό κίνδυνο αιμορραγίας και μαιευτικών επιπλοκών (αποβολή) και εκτελείται επί υποψίας διηθητικού καρκίνου
- **Σε χαμηλού βαθμού δυσπλασία:** επανέλεγχος μετά τον τοκετό με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος και κολποσκόπηση
- **Σε υψηλού βαθμού δυσπλασία:** επανέλεγχος στις 28-30 εβδομάδες κύησης με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος, κολποσκόπηση και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου
- **Κωνοειδής εκτομή:** πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις ύπαρξης διηθητικού καρκίνου
- **Σε περίπτωση υποψίας καρκίνου (μικροδιηθητικός ή διηθητικός):** Ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο μαιευτήρα

Ερώτημα 3º: Παρακολούθηση δυσπλασίας μετά τον τοκετό

- **Χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LGSIL):** κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 3-6 μήνες μετά τον τοκετό
- **Σοβαρού βαθμού δυσπλασίας (HSIL):** κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Θα πρέπει να:
 - αποκλεισθεί η πρόοδος σε μικροδιηθητικό καρκίνο (βιοψία)
 - προγραμματισθεί ο κατάλληλος χρόνος για κωνοειδή εκτομή υπό την προϋπόθεση ότι οι αλλοιώσεις δεν έχουν υποχωρήσει
- **Αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma in situ - AIS):** κολποσκόπηση ΑΜΕΣΑ (10-14 ημέρες) μετά τον τοκετό και εν ανάγκη κωνοειδής εκτομή

Ερώτημα 4º: Παρακολούθηση καρκίνου τραχήλου της μήτρας στην κύηση

- **Γενικός κανόνας:** Παραπομπή και αντιμετώπιση από ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο μαιευτήρα
- Η πρόγνωση όταν η διάγνωση τίθεται προ του τοκετού είναι καλύτερη από ότι όταν τίθεται μετά
- Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χρήση κορτικοστεροειδών
- **Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου** → συνιστάται καισαρική τομή ιδανικά στις 34-35 εβδομάδες (μείωση κινδύνου επέκτασης της νόσου στον κόλπο και το αιδοίο)
- Αποστολή πλακών προς ιστολογική για έλεγχο μεταστάσεων
- **Στάδιο IA1 (3mm βάθος – 7mm έκταση)** → κωνοειδής εκτομή
- **Ανάγκη για ριζική αντιμετώπιση** → συνεκτίμηση σταδίου νόσου, ιστολογικού τύπου και ηλικίας κύησης.

Ερώτημα 5º: Τρόπος τοκετού σε γυναίκες με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: HPV (+), Pap test (+), LSIL, HSIL, ASCUS, οξυτενή κονδυλώματα

Οι γυναίκες με τα ανωτέρω ευρήματα μπορούν να γεννήσουν με κολπικό τοκετό. Ένδειξη καισαρικής τομής αποτελούν τα:

1. Πιθανότητα απόφραξης ή αιμορραγίας του μητρικού γεννητικού σωλήνα λόγω μεγάλων και πολλών κονδυλωμάτων στον κόλπο
2. Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Ερώτημα 6^ο: Εμβολιασμός με τετραδύναμο εμβόλιο πριν ή κατά την κύηση

- Ο εμβολιασμός σε διαγνωσμένη κύηση αντενδείκνυται
- Ο εμβολιασμός σε μη διαγνωσμένη κύηση δεν αποτελεί ένδειξη τερματισμού της κύησης

ΝΕΟΓΝΟ- ΠΑΙΔΙ ΚΑΙ HPV ΛΟΙΜΩΞΗ

Με δεδομένη την ανυπαρξία διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την HPV λοίμωξη σε παιδιά από τη γέννηση μέχρι την εφηβεία, η συζήτηση εστιάζεται στην κλινική εικόνα, τον τρόπο μετάδοσης, όσο και στην επίπτωση του νοσήματος. Οι παράγοντες αυτοί θα καθορίσουν τη διαγνωστική προσπέλαση και την στρατηγική πρόληψης για την HPV λοίμωξη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι κλινικές εκδηλώσεις για τον HPV στη νεογνική/βρεφική ηλικία περιλαμβάνουν:

- **Δερματικά κονδυλώματα:** 26-32% των HPV (+) βρεφών έχουν τουλάχιστο ένα κοινό ορότυπο με τον ένα γονέα. Υποδεικνύουν πιθανό ανοσιακό έλλειμμα και προδιάθεση για γεννητικά κονδυλώματα στην ενήλικη ζωή, με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο τραχήλου- OR = 10.21 (95% CI 1.22– 85.54) όταν συνυπάρχουν δερματικά κονδυλώματα και έκζεμα.
- **Στοματικά θηλώματα:** ο πιο συχνός επιθηλιακός όγκος της στοματικής κοιλότητας στα παιδιά (7.5%) , αφορά κυρίως τους ορότυπους HPV 6 και 11. Περίπου 22 % παιδιών με μητέρες με HPV γεννητικών οργάνων έχουν βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο, με το 1/3 αυτών να είναι HPV (+).
- **Υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση Νεανικού τύπου (<5 ετών) (JO-RRP):** ο πιο συχνός καλοήθης όγκος του λάρυγγα στα παιδιά (1.7-4.3/100,000). Περιγεννητική μετάδοση από μητέρα με γεννητικά κονδυλώματα σε 30-50% των περιπτώσεων JO-RRP.
- **Πρωκτογεννητικά κονδυλώματα:** υπάρχει μικρή πιθανότητα κακοποίησης (ιδίως σε ανίχνευση HPV 6,11,16,18), όμως δεν αποκλείεται ο ενοφθαλμισμός, ή η παρουσία ενός ενήλικου μέλους της οικογένειας με πρωκτογεννητικά κονδυλώματα.
- **Ασυμπτωματικές HPV βλάβες:** σημαντικός αριθμός νεογνών μολύνονται με HPV των βλεννογόνων, ενώ στα βρέφη υπάρχει μεγαλύτερη παραμονή του HPV στη στοματική κοιλότητα σε σχέση με τα γεννητικά όργανα. Η σύμπτωση των HPV οροτύπων σε βρέφη και τις μητέρες τους φτάνει το 57-69%. Παρατηρούνται κοινί ορότυποι HPV στην ασυμπτωματική λοίμωξη του στόματος και το γεννητικό σύστημα. Οι ανωτέρω βλάβες δείχνουν μια δικόρυφη ηλικιακή κατανομή. Η μεγαλύτερη επίπτωση ανιχνεύεται πριν το πρώτο έτος ζωής με την δεύτερη στην ηλικία των 13-20 ετών.

Τρόποι μετάδοσης: εκτός από τα αναφερθέντα σχετικά με την περιγεννητική μετάδοση, υπάρχουν δεδομένα για τη μετάδοση του HPV με ενοφθαλμισμό, από φιλή και επαφή χεριών,

καθώς και με το μητρικό θηλασμό. Η μητέρα παίζει βασικό ρόλο στην μετάδοση της λοίμωξης στο νεογνό, ενώ η στοματική κοιλότητα μπορεί να είναι το πρώτο σημείο εισόδου HPV στο σώμα και σχετίζεται με το στοματικό HPV γονέων, θηλώματα στα χέρια μητέρων, μικρή ηλικία έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας μητέρας και χρήση αντισυλληπτικών από αυτή. Η οροθετικότητα από τη γέννηση μέχρι την προεφηβεία ακολουθεί ένα δικόρυστο μοντέλο κατανομής με κορυφή μεταξύ 2-5 ετών και 13-16 ετών και δείχνει ότι ο πληθυσμός αυτός στην πλειοψηφία του έχει έρθει σε επαφή με τον HPV-16 ή άλλους HR-HPV ορότυπους, όμως δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της οροθετικότητας και: α) της ανίχνευσης HPV DNA σε δείγματα από το στοματοφάρυγγα και τα γεννητικά όργανα, β) του ποσοστού νόσησης.

Με βάση τα εξής δεδομένα:

- Ο HPV εκδηλώνεται με ποικίλλους τρόπους στην βρεφική/παιδική ηλικία
- Η μητέρα παίζει βασικό ρόλο στην μετάδοση της λοίμωξης στο νεογνό κυρίως στη στοματική του κοιλότητα, όχι μόνο με κάθετη μετάδοση αλλά και με ενοφθαλμισμό, από φιλή και επαφή χεριών, καθώς και με το μητρικό θηλασμό.
- Μπορεί να υπάρχουν ασυμπτωματικές HPV βλάβες που σε ένα βαθμό ταυτίζονται με τον ορότυπο HPV κυρίως της μητέρας
- Η ενεργός λοίμωξη του βρέφους, η οροθετικότητα και η ανίχνευση HPV DNA στον ασθενή και τη μητέρα του δεν συμπίπτουν πάντα
- Η λοίμωξη νωρίς στη ζωή ιδίως με HR HPV ορότυπους μπορεί να επιμένει για μεγάλη περίοδο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τις γυναίκες με θετικό ιστορικό για την πιθανή κλινική εκδήλωση HPV λοίμωξης στο νεογνό τους, που δεν περιλαμβάνει μόνο την υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση, αλλά και τα κονδυλώματα στο στοματικό και τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων.
2. Στην περίπτωση HR-HPV θετικής μητέρας της οποίας το νεογνό παρουσίασε ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία θα πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής στο μέλλον και να δρομολογηθεί μια στρατηγική εμβολιασμού για τον HPV, ανεξαρτήτως φύλου.
3. Η ανίχνευση HPV DNA στη μητέρα δεν σημαίνει απαραίτητα νόσηση του νεογνού της, άρα η καθολική εξέταση των εγκύων με HPV DNA δεν έχει θέση.
4. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που θα ξεκαθαρίσουν τον ρόλο της οροθετικότητας του βρέφους
 - a. Στην πιθανή αδρανοποίηση του ιού
 - b. Στην ηλικία έναρξης του προφυλακτικού εμβολιασμού

Βιβλιογραφία

1. Ambühl LM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016:3086036.
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world: Summary report. December 15, 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (Accessed on April 13, 2017).
3. Carr J, Gyorfi T. Human papillomavirus. *Epidemiology, transmission, and pathogenesis*. *Clin Lab Med*. 2000;20:235.
4. Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol*. 2005;32(Suppl. 1):S52-S58.
5. Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, et al. Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:599-605.
6. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):10-14.
7. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
8. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453.
9. Derkay C, Watrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: review. *Laryngoscope*. 2008;118:1236-1247.
10. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194:1044.
11. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297:813.
12. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):279-285.
13. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12.
14. Hallden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J Reprod Med*. 1986;31:804.
15. Handley J, Dinsmore W, Maw R, et al. Anogenital warts in prepubertal children; sexual abuse or not? *Int J STD AIDS*. 1993;4:271.
16. Huntington MK, Shafer CW. Managing HPV in Pregnancy. *S D Med*. 2016;69(1):15-21.
17. Kärberg C, Ryd W, Strander B, Brännström M, Rådborg T. Histological diagnosis and evaluation of the Swede score colposcopic system in a large cohort of pregnant women with atypical cervical cytology or cervical malignancy signs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(8):952-958.
18. Kellokoski J, Syrjanen S, Syrjanen K, Yliskoski M. Oral mucosal changes in women with genital HPV infection. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:142-148.
19. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3.

20. Lawton B, Howe AS, Turner N, et al. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study. *Vaccine*. 2018;36(1):134-140.
21. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis*. 2012;206:860.
22. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect*. 2014;142(8):1567-1578.
23. Loomis DM, Pastore PA, Rejman K, Gutierrez KL, Bethea B. Cervical cytology in vulnerable pregnant women. *J Am Acad Nurse Pract*. 2009;21(5):287-294.
24. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:74.
25. Medeiros LR, Ethur AB, Hilgert JB, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*. 2005;21(4):1006-1015.
26. Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(3):277-285.
27. Nimrodi M, Kleitman V, Wainstock T, et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:160-165.
28. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6(1):53.
29. Norström A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(6):583-589.
30. Rintala MA, Grénman SE, Puranen MH, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):376-381.
31. Sahlgren H. Cervixdysplasier under graviditet. SFOG http://old.sfog.se/media/368210/cervixdysplasier_under_graviditet.pdf
32. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1223-1233.
33. Seda J, Avellanet Y, Roca FJ, Hernández E, Umpierre SA, Romaguera J. Risk factors for abnormal cervical cytology in pregnant women attending the high-risk obstetrics clinic at the University Hospital in San Juan, Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2011;30(1):14-17.
34. SFOG-riktlinje av Nationellt vårdprogram för cervixcancerprevention (NVP) för cervixcancerprevention. https://www.sfog.se/media/335863/sfog_rikt_nvp_cxca.pdf
35. Smith EM, Parker MA, Rubinstein LM, Hauhen TH, Hamiskova E, Turek LP. Evidence of vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;326369.
36. Sy LS, Meyer KI, Klein NP, et al. Postlicensure safety surveillance of congenital anomaly and miscarriage among pregnancies exposed to quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(2):412-419.

37. Syrjanen K, Syrjanen S. Papillomavirus Infections in Human Disease. New York: J. Wiley & Sons, 2000: 1-615.
38. Syrjanen S, Puranen M. HPV infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11:259-274.
39. Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016;2:145-152.
40. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-355.
41. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2003;348:489.
42. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(2):260-265.