

# זיהום מולד בנגיף הציטומגלו (CMV) מניעה, בירור וטיפול מהיריון ועד לידה

## נכתב על-ידי:

דר' יואב אלקן  
פרופ' אפי בילבסקי  
דר' יעל יגל  
פרופ' יואב ינון

## בשם:

האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות  
החוג למחלות זיהומיות בילדים  
האיגוד הישראלי לגניקולוגיה ומיילדות  
החברה הישראלית לרפואת האם והעובר

אפריל 2025



הנחיות קליניות מתפרסמות ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינן באות במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

המסמך נכתב ע"י:

**ד"ר יואב אלקן** - מומחה ברפואת ילדים ובמחלות זיהומיות

**פרופסור אפי בילבסקי** - מומחה ברפואת ילדים ובמחלות זיהומיות

**ד"ר יעל יגל** - מומחית ברפואה פנימית ובמחלות זיהומיות

**פרופסור יואב ינון** - מומחה בגניקולוגיה, מיילדות, ורפואת האם והעובר

## תוכן העניינים

|    |                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------|
| 4  | מעקב וטיפול בנשים הרות - החלק המיילדותי                         |
| 4  | סיקור אימהי לזיהום ב-CMV                                        |
| 5  | אבחון הדבקה אימהית ב-CMV                                        |
| 6  | טיפול ובירור בעקבות הדבקה אימהית ב-CMV                          |
| 7  | ניהול היריון בעקבות אבחון של הדבקה עוברית ב-CMV                 |
| 7  | המלצות לנשים אחרי הדבקה ב-CMV טרם היריון                        |
| 8  | בירור, מעקב וטיפול בתינוקות וילדים - החלק הפדיאטרי              |
| 8  | אבחון זיהום מולד בילוד                                          |
| 8  | סקר תינוקות לזיהום מולד ב-CMV                                   |
| 10 | הבירור הנדרש במקרה של אבחון זיהום מולד ב-CMV בתינוק             |
| 10 | מהי בדיקת השמיעה הנדרשת במקרה של אבחון זיהום מולד ב-CMV בתינוק? |
| 10 | אבחון תינוקות עם זיהום מולד ב-CMV כסימפטומטיים או אסימפטומטיים  |
| 11 | טיפול ומעקב בתינוק סימפטומטי                                    |
| 12 | ירידה מבודדת בשמיעה כאינדיקציה לטיפול                           |
| 13 | שיקום שמיעה בתינוק עם ירידה מולדת בשמיעה                        |
| 13 | מעקב בתינוק אסימפטומטי                                          |
| 14 | References:                                                     |
|    | נספח מספר 1 -                                                   |
| 17 | דף הסבר למניעת הדבקה ב-CMV בהיריון לנשים שלא נדבקו בעבר בוורוס  |
| 18 | נספח מספר 2 - פענוח סרולוגיה ל-CMV                              |

## מעקב וטיפול בנשים הרות - החלק המיילדותי

כ-1%-0.5 מהילודים נולדים עם Cytomegalovirus (CMV) מולד, תוצאה של הדבקה עוברית במהלך ההיריון, המהווה את הסיבה הלא-גנטית השכיחה ביותר לחרשות מולדת. כ-20% מהנשים בגיל הפרייון בישראל הינן סרווגטיביות ל-CMV וכ-1%-4 מהן יעברו הדבקה והיפוך סרולוגי במהלך ההיריון [1-4].

לפיכך, אבחון טרום לידתי של הדבקה אימהית ועוברית ב-CMV הינו בעל חשיבות רבה.

מטרת החלק הטרומ לידתי של מסמך זה הינה לסכם קווים מנחים בנושאים הבאים:

- בדיקות סקר ל-CMV במהלך ההיריון
- הדבקה אימהית ב-CMV- אבחון וטיפול
- אבחון הדבקה עוברית בנגיף
- ניהול היריון לאחר שאובחנה הדבקה עוברית בנגיף

### סיקור אימהי לזיהום ב-CMV

נשים שהינן חיוביות בסרולוגיה ל-CMV (CMV IgG חיובי, CMV IgM שלילי בהיריון נוכחי, או שידוע על CMV IgG חיובי מהעבר) אינן צריכות מעקב אחר CMV בהיריון, היות שנדבקו ב-CMV בעבר.

כל הנכתב בהמשך פרק זה מתייחס לנשים ללא עדות להדבקה ב-CMV בעבר.

בנשים הפונות לייעוץ טרום היריון או לפני טיפולי פוריות מומלץ לבצע בדיקה סרולוגית ל-CMV טרום כניסתן להיריון/תחילת טיפול.

אם לא בוצע טרום ההיריון, יש לבצע סקר זה בתחילת ההיריון; ואם לא בוצעה בתחילת ההיריון, יש לבצע מוקדם ככל האפשר במהלך ההיריון, בעדיפות בשליש הראשון.

הגישה לקיומו של זיהום חריף ב-CMV תפורט בהמשך בסעיף "טיפול ובירור בעקבות הדבקה אימהית ב-CMV" ובסעיף "המלצות לנשים אחרי הדבקה ב-CMV טרום היריון".

במידה וקיימת עדות להדבקה בעבר, לא מומלץ לסקור נשים בתחילת היריון או את המתכננות היריון, מאחר וקיים קושי לאבחן זיהום חוזר או רה-אקטיבציה באופן סרולוגי. [5]

נשים עם סרולוגיה שלילית - יש להדריך כיצד ניתן להקטין סיכון להדבקה, לרבות (ראה נספח 1 - דף הסבר למטופלת) [6]:

- הסבר על דרכי העברת נגיף.
- שטיפת ידיים לאחר מגע עם הפרשות של ילדים, טיטולים או רוק.
- הימנעות מלנשק ילדים מתחת לגיל 6 שנים באזור הפה/לחיים/מצח.
- הימנעות מהכנסת מוצצים של ילדים לפה של ההורים.
- הימנעות מאכילת מזון ושתייה בכלים משותפים עם הילדים.

בנשים עם סרולוגיה שלילית בתחילת ההיריון יש לחזור על סרולוגיה בשבוע 14-11 (יחד עם הסקר הביוכימי הראשון) ובשבוע 16-19 (יחד עם הסקר הביוכימי השני) ומומלץ שלא לבדוק הדבקה לאחר שבוע 20 לאור העובדה כי הסיכון למתחלואה עוברית לאחר הדבקה אימהית במחצית השנייה של ההיריון הינו זניח.

באישה שבתחילת ההיריון בדיקת הסרולוגיה מצביעה על IgG חיובי ו-IgM שלילי, אין לחזור על הסרולוגיה.

**לסיכום,**

- **בנשים המתכננות היריון מומלץ לבצע בדיקה סרולוגית ל-CMV טרם כניסתן להיריון.**
- **בנשים הרות עם סרולוגיה שלילית או ללא בדיקה בעבר, מומלץ לבצע סקר סרולוגי ל-CMV בתחילת ההיריון.**
- **אין לסקור נשים עם IGG חיובי טרם הכניסה להיריון.**
- **נשים עם סרולוגיה שלילית תתודרכנה כיצד להקטין סיכון להדבקה.**
- **בנשים עם סרולוגיה שלילית בתחילת ההיריון יש לחזור על סרולוגיה בשבוע 14-11 ובשבוע 16-19.**

**אבחון הדבקה אימהית ב-CMV**

אבחון הדבקה אימהית ראשונית ב-CMV מתבסס על אחד או יותר מהבאים (נספח מספר 2 - פענוח סרולוגיה ל-CMV) [7]:

- עדות להיפוך סרולוגי, כלומר IgG הופך משלילי לחיובי.
- הופעת IgM יחד עם נוכחות נוגדני IgG עם כושר קישור (Avidity) נמוך.

בדיקת סקר ל-IgM הנה רגישה אך אינה ספציפית. לפיכך, אימות בדיקת IgM נעשה באחת משתי דרכים: המצאות IgM בבדיקה ספציפית יותר כגון VIDAS או כאשר כושר קישור של נוגדני IgG (AVIDITY) נמוך. ניתן לשלול זיהום ראשוני במידה ובבדיקות אימות IGM ספציפי שלילי וגם AVIDITY אינו נמוך.

יש לזכור כי בשלבים מוקדמים מאד של הדבקה ניתן למצוא נוגדני IgM בלבד (מכל סוג) ללא נוגדני IgG. ממצא זה עלול לייצג בדיקה חיובית כוזבת או הדבקה בשלבים ראשוניים, ועל כן מומלץ לחזור על הבדיקה כעבור שבועיים על מנת להבדיל בין שני המצבים. במידה ואחרי שבועיים התוצאות חוזרות על עצמן, יש להתייחס לנבדקת כאל שלילית ולהמשיך מעקב כמפורט לעיל.

במקרים לא שכיחים, תוצאה "חיובי חלש" בבדיקת CMV IgG ושלילי ב- CMV IgM יכול להעיד או על שלב מוקדם בהדבקה, או על הדבקה ישנה עם כייל נמוך או חיובי חלש כוזב ב- CMV IgG. לכן גם במקרה זה מומלץ לחזור על הבדיקות כעבור שבועיים, על מנת לזהות עלייה בכייל הנוגדנים במקרה של הדבקה בשלבים הראשוניים.

הדבקה אימהית שניונית ב- CMV - מדובר ברה-אקטיבציה של נגיף ישן או בהדבקה בזן אחר של הנגיף. על אף שהדבקה זו מייצגת את מרבית ההדבקות העובריות באוכלוסייה שמרביתה סרופוזיטיבית לפני ההיריון, קיים קושי באבחנה סרולוגית של רה-אקטיבציה או זיהום חוזר, ולפיכך לא מומלץ לבצע בדיקות סרולוגיות לנשים עם IgG חיובי לפני ההיריון. כמו כן, מאחר וקיים קושי באבחנה של הדבקה שניונית, ומאחר ובמרבית המקרים לנוכחות של IgM חיובי בנשים שהיו סרופוזיטיביות לפני ההיריון אין משמעות קלינית, לקיחה של בדיקות חוזרות בנשים הללו עלולה להביא לבירורים מיותרים ולמתח בקרב הנבדקות, ולפיכך איננה מומלצת. יתרה מזאת, הוועדה ממליצה למוסדות רפואיים/קופות חולים לשקול אישור ביצוע בדיקה סרולוגית לנשים הרות עם IgG חיובי לפני ההיריון, רק בהינתן נימוק ברור ומוצדק של הרופא המטפל השולח את הבדיקה.

במקרים של בדיקה סרולוגית בשבוע 5-8 שמצביעה על IgG חיובי ו-IgM חיובי ב-VIDAS עם כושר קישור (אבידיטי) גבוה - ברב המקרים מדובר בהדבקה ישנה טרם ההיריון עם סיכון נמוך מאד להדבקה עוברית ועל כן לרוב אין צורך בהמשך בירור. במקרים שבהם יש חשד להדבקה בסמוך לכניסה להיריון ניתן להפנות לייעוץ.

**לסיכום,**

- **אבחון הדבקה אימהית ראשונית ב-CMV מתבסס על עדות להיפוך סרולוגי או לחלופין הימצאות IgM במקביל ל-IgG עם אבידיטי נמוך.**
- **יש קושי לבצע אבחנה סרולוגית של הדבקה שניונית ולכן אין זו מטרת הסקר של נשים בהיריון ואין לקחת בדיקת CMV לאישה עם סרולוגיה חיובית מלפני ההיריון.**

## טיפול ובירור בעקבות הדבקה אימהית ב-CMV

הסיכון להדבקה עוברית בעקבות הדבקה אימהית ראשונית תלוי בגיל ההיריון בו אירעה ההדבקה ועומד על 5-20% כאשר ההדבקה אירעה סביב הכניסה להיריון (4 שבועות לפני וסת אחרונה עד 3 שבועות אחרי), ועולה ל-30%, 40% ו-60% כאשר ההדבקה אירעה בשליש הראשון, השני והשלישי בהתאמה [8].

לאחרונה הוצעה האפשרות למתן טיפול אנטי וירלי בעקבות אבחון של הדבקה אימהית ראשונית:

מחקר מבוקר אקראי כפול סמיות שכלל 45 נשים בכל זרוע מצא כי טיפול ב-Valacyclovir במינון 8 גרם ליום לאחר הדבקה אימהית ראשונית ב-CMV עד שבוע 16 להיריון, הקטין באופן משמעותי את שיעור ההדבקה העוברית (11% בקבוצת הטיפול לעומת 30% בקבוצת הפלצבו) [9]. מחקר המשך של אותה קבוצה מצא ממצאים דומים גם בטיפול שהותחל אחרי הדבקה סביב הכניסה להיריון [10]. תופעות לוואי של הטיפול כוללות בחילות, כאבי ראש ואי-ספיקת כליות שחולפת לאחר הפסקת הטיפול.

לכן, כאשר יש עדות להדבקה אימהית ראשונית ב-CMV סביב הכניסה להיריון או בשליש הראשון להיריון ניתן לשקול טיפול ב-Valacyclovir במינון 8 גרם ליום מחולק ל-2 עד 4 מנות עד ביצוע דיקור מי שפיר או עד המועד בו אמור להתבצע הדיקור (סביב שבוע 21), במידה ולא מבוצע דיקור.

במקרה והותחל טיפול ב-Valacyclovir, יש להנחות את האישה לשתייה מרובה (2.5-3 ליטר ביום) ולבצע מעקב בדיקות דם לתפקודי כליות אחת לשבועיים. עלייה בקריאטינין מחייבת הפסקה של הטיפול. מומלץ כי המעקב אחר נשים שמטופלות ב-Valacyclovir ייעשה במסגרת מרפאות להיריון בסיכון גבוה/מחלות זיהומיות. במקביל חשוב לציין שאין מעקב ארוך טווח אחרי הילדים שנחשפו לטיפול תרופתי ב-Valacyclovir בהיריון במינון שצוין.

### בירור בעקבות אבחון של הדבקה אימהית ראשונית:

על מנת לדעת אם אירעה הדבקה עוברית ניתן לבצע דיקור מי שפיר ובדיקת PCR לנגיף במי השפיר. את הבדיקה רצוי לבצע לאחר שבוע 21 להיריון וגם לאחר שעברו לפחות 7 שבועות ממועד ההידבקות המשוער אם הוא ידוע, כדי שרגישות הבדיקה תהיה טובה [11-12]. בנוסף, קיימות עדויות מחקריות ראשוניות כי במקרה וההדבקה האימהית התרחשה סביב ההתעברות או בתחילת הטרימסטר הראשון, רגישות בדיקת דיקור מי השפיר במועד הרגיל (שבועות 17-20) הינה גבוהה ועל כן ניתן להקדים את מועד הדיקור במקרה של הדבקה אימהית מוקדמת [13].

במקרה שבני הזוג אינם מעוניינים בדיקור מי שפיר מומלץ מעקב בדימות (אולטרסאונד ו-MRI) כפי שיפורט בהמשך. במקרה שההדבקה האימהית אירעה לאחר שבוע 16, על אף שהסיכוי להדבקה עוברית הינו גבוה מהסיכון בעקבות הדבקה אימהית בטרימסטר ראשון, הסיכון לתחלואה עוברית משמעותית הינו נמוך, ולכן ניתן לשקול מעקב דימות בלבד כפי שיפורט בהמשך. במידה ובני הזוג מעוניינים בדיקור מי שפיר על מנת לקבוע אם העובר נדבק, מועד הדיקור ייקבע על פי שיקולו הקליני של הרופא המטפל ובדיון עם בני הזוג.

בכל מקרה של הדבקה אימהית ראשונית במהלך ההיריון מומלץ לבצע בדיקת PCR ל-CMV ליילוד לאחר הלידה כמפורט בסעיף אבחנה וטיפול לאחר הלידה.

### לסיכום,

- לאחר אבחון הדבקה אימהית ראשונית ב-CMV סביב הכניסה להיריון או בשליש ראשון של ההיריון ניתן לשקול טיפול ב-Valacyclovir במינון של 8 גרם ליום עד מועד דיקור מי השפיר.
- אבחון הדבקה עוברית מתבסס על דיקור מי שפיר שצריך להיעשות לאחר שבוע 21 להיריון ולפחות 7 שבועות ממועד ההדבקה המשוער.
- בכל מקרה של הדבקה אימהית ראשונית במהלך ההיריון מומלץ לבצע בדיקת PCR ל-CMV ליילוד לאחר הלידה.

## ניהול היריון בעקבות אבחון של הדבקה עוברית ב-CMV

הסיכון לתחלואה נירולוגית עתידית בעקבות הדבקה עוברית בנגיף תלוי בגיל ההיריון בו אירעה ההדבקה. הדבקה בתחילת ההיריון או בשליש הראשון כרוכה בסיכון של 15-20% לתחלואה עתידית כאשר הפגיעה השכיחה ביותר הינה פגיעה תחושתית עצבית בשמיעה עד כדי חרשות מוחלטת ולעיתים רחוקות יותר יתכן איחור התפתחותי, לקות קוגניטיבית ואפילפסיה. בשליש השני של ההיריון הסיכון לתחלואה נירולוגית עתידית יורד משמעותית ובשליש השלישי הסיכון לתחלואה הינו אפסי. במידה ולאורך ההיריון בדיקות ההדמיה של העובר תקינות, הסיכון לתחלואה עתידית קטן משמעותית. עם זאת חשוב לציין שלא ניתן לנבא פגיעת שמיעה עתידית ביילוד באמצעות בדיקות דימות במהלך ההיריון [13].

במקרים שבהם נמצאה במי השפיר עדות להדבקה עוברית ב-CMV יש לדון עם האישה בדבר הסיכון לבריאות העובר ובנוגע להמשך ההיריון. במקרה שהוחלט על המשך ההיריון או במקרים שהאישה בחרה שלא לבצע דיקור מי שפיר מומלץ מעקב באמצעות דימות הכולל אולטרסאונד לצורך סקירה מכוונת כל 4 שבועות עד השלבים המאוחרים של ההיריון (שבוע 34-36) לאיתור סימנים המצביעים על מחלת CMV בעובר והדמיית מוח העובר בתהודה מגנטית (MRI) בשבוע 32-34 להיריון [15-16].

המשך ההיריון והיעוץ לגבי הפרוגנוזה העתידית יינתן בהתאם לממצאים בסקירות וב-MRI. כאמור, בהעדר ממצאים בדימות, הסיכון לפגיעה עוברית ארוכת טווח הינו נמוך, למעט פגיעה אפשרית בשמיעה שאינה ניתנת לחיזוי על פי תוצאות ההדמייה.

במקרים של הדבקה עוברית בשליש השני של ההיריון, הסיכון לתחלואה עתידית נמוך, לפיכך ניתן להציע לאישה מעקב באמצעות דימות בלבד ללא דיקור מי שפיר, במיוחד אם ההדבקה אירעה אחרי שבוע 16, כאשר הדיקור מי שפיר אמור להתבצע סמוך לגיל החיות או אחריו (שבוע 24). במידה והאישה בוחרת באפשרות זו, יש לשקול דיקור מי שפיר רק אם מתגלים באולטרסאונד/MRI סימנים המעידים על מחלה משמעותית של CMV בעובר.

יש לזכור כי במקרי הדבקה אימהית ראשונית בנגיף ודיקור מי שפיר שלילי, עדיין קיים סיכוי של כ-8% להדבקת הילוד. במקרים אלה ההנחה היא שמדובר בהדבקה שאירעה לאחר דיקור מי השפיר והפרוגנוזה ארוכת טווח במקרים אילו מצוינת [17-18]. לכן, במקרים של הדבקה אימהית ראשונית ב-CMV בשליש הראשון ודיקור מי שפיר שלילי מומלץ לבצע סקירה מכוונת אחת בשבוע 30-32 להיריון.

לאחר הלידה מומלץ ליידע את רופאי הילודים על ילוד החשוד בהדבקה ב-CMV לצורך ביצוע בירור בילוד ובמקרה הצורך שקילת מתן טיפול אנטי וירלי.

### לסיכום,

- לאחר אבחון הדבקה עוברית ב-CMV, במידה ובני הזוג מעוניינים בהמשך ההיריון יש לבצע מעקב אולטרסאונד של סקירות מכוונות אחת ל-4 שבועות ו-MRI מח עוברי בשבוע 32-34, על מנת להעריך סיכון לתחלואה עתידית.
- במקרים של הדבקה אימהית ראשונית בנגיף ודיקור מי שפיר שלילי מומלץ לבצע סקירה מכוונת אחת בשבוע 30-32 להיריון.

## המלצות לנשים אחרי הדבקה ב-CMV טרם היריון

הדבקה חריפה ב-CMV עשויה להיות כרוכה בוירמיה אימהית ממושכת שעלולה לחשוף את העובר להדבקה גם במקרה והאם נדבקה טרם ההתעברות [19].

פרק הזמן המדויק שבו קיים סיכון מוגבר להדבקה עוברית אינו לגמרי ברור. ישנן עבודות שמראות כי ב-22% מהנשים עדיין קיימת וירמיה אימהית 6 חודשים לאחר ההדבקה האימהית [19]. מנגד, ידוע כי הסיכון להדבקה עוברית הולך ופוחת עם חלוף הזמן מהמחלה החריפה. בעבודה שבחנה את הסיכון להדבקה עוברית בהתייחס לתזמון ההדבקה האימהית, לא נצפו הדבקות עובריות בקרב 97 נשים עם הדבקה שהתרחשה מעל 8 שבועות טרם הוסת האחרונה [9].

**לאור הנ"ל, לאחר הדבקה אימהית חריפה ב-CMV, מומלץ להימנע מכניסה להיריון לפחות למשך 3 חודשים.**

## בירור, מעקב וטיפול בתינוקות וילדים - החלק הפדיאטרי

זיהום מולד ב-CMV מהווה נטל תחלואה משמעותי ביותר בקרב אוכלוסיית הילדים.

מטרת החלק הפדיאטרי של הקווים המנחים הינה לסכם את הידע שנצבר עד כה בהקשר לזיהום בתינוקות ובילדים ולתת ארגז כלים מתאים לרופאי הילדים לאבחון, בירור, טיפול ומעקב ראויים אחרי אוכלוסיית ילדים זו.

### אבחון זיהום מולד בילוד

אבחנה של זיהום מולד ב-CMV יכולה להתבצע במקרה של בידוד הנגיף בדגימת שתן ב-3 שבועות הראשונים לחיים, כאשר הבדיקה המקובלת במרבית המרכזים הרפואיים הינה דגימת שתן ל-PCR. הנחיה זו לבדיקת שתן מעוגנת בחוזר המנהל הכללי שפרסם משרד הבריאות באוקטובר 2011 [20].

עם זאת, מוסדות רבים, בארץ ובעולם, מבצעים בדיקת PCR CMV ברוק כבדיקה ראשונית, כאשר לבדיקה זו יתרונות רבים לרבות קלות נטילת הדגימה לצד רגישות גבוהה לשלילת זיהום מולד [21].

בשל אפשרות לבידוד הנגיף מהרוק גם ביילודים שלא נדבקו בזיהום מולד נדרשים הצעדים הבאים:

- יש ליטול את דגימת הרוק לפחות חצי שעה לאחר הנקה, זאת מחשש להימצאות הנגיף בחלב האם.
- בכל מקרה של בדיקת רוק חיובית לנגיף, יש לאשש את האבחנה על ידי בדיקת PCR לנגיף בשתן.

נזכיר כי בידוד הנגיף ברוק/שתן אחרי גיל 3 שבועות מהווה אתגר אבחנתי מאחר ולא ניתן להבדיל בין הדבקה פרינטלית להדבקה תוך רחמית. לפיכך, יש לחדד את ההנחיה לשליחת דגימת שתן מוקדמת בחלון הזמנים שהוזכר.

קיימת אפשרות נוספת לאבחון ודאי של זיהום מולד בנגיף, לאחר חלון זמנים זה, על ידי בדיקת PCR בנייר הגטרי של היילוד, בצורה רטרופקטיבית. רגישות שיטה זו לאבחנה רטרופקטיבית של זיהום מולד ב-CMV הינה מוגבלת, כך שתשובה שלילית בשיטה זו, אינה שוללת זיהום מולד.

### לסיכום:

- אבחנה ודאית של זיהום מולד ב-CMV יכולה להיעשות על ידי בדיקת PCR לנגיף בדגימת שתן ב-3 שבועות ראשונים לחיים.
- ניתן להיעזר בדגימת PCR מרוק התינוק על מנת לשלול זיהום מולד ב-CMV. במקרה של דגימה חיובית יש לאישה בבדיקת שתן ל-CMV בחלון זמנים זה.
- ניתן לאשר (אך לא לשלול) זיהום מולד ב-CMV בצורה רטרופקטיבית באמצעות שימוש בבדיקת PCR לנגיף בנייר הגטרי.

### סקר תינוקות לזיהום מולד ב-CMV

בספרות מבדילים בין שתי שיטות לסקירת ילודים לנגיף:

- סקר מכוון הבודק את כלל התינוקות החשודים לזיהום בנגיף.
- סקר אוניברסלי הבודק את כלל התינוקות הנולדים בבית חולים / אזור מסוים.

יתרונות הסקר האוניברסלי כוללים:

1. איתור כלל התינוקות עם זיהום מולד לרבות זיהום אסימפטומטי שבו נדרש מעקב לאור אפשרות של ירידה מאוחרת בשמיעה.
2. איתור כלל התינוקות עם זיהום מולד סימפטומטי (לא כל הילדים מאובחנים בלידה) שבו נדרש טיפול אנטי וירלי אחרי הלידה.

בעולם, מצטברות עדויות לגבי יעילות, ובכלל זה חסכון כלכלי, של הגישה האוניברסלית, כאשר מספר מדינות או בתי חולים עצמאיים החלו לאמץ שיטה זו [21-24].

בארץ ניתן לציין את עבודתה של ברקאי ועמיתיה אשר סקרו בצורה אוניברסלית, באמצעות בדיקת PCR ברוק, את כל הילודים בבית החולים במשך שנה [25]. המחקר הוכיח את היכולת והיעילות של שיטת סקר זו לאיתור זיהום מולד בכמעט חצי אחוז מהתינוקות. עם זאת מחברי המחקר מציינים כי המשמעויות ארוכות הטווח לרבות היתרון הכלכלי של גישה זו טרם נקבעו סופית.

ועדה זו מוצאת יתרונות רבים בשיטת הסקר האוניברסלי ל-CMV מולד בתינוקות. עם זאת, עד ששיטה זו תונהג בעולם ובארץ בצורה רחבה ועד שיתפרסמו נתונים נוספים לגבי הוכחות קליניות חד-משמעיות, קצרות וארוכות טווח, ליתרונות של סקר אוניברסלי, לא ניתן להמליץ על שיטה אחת כעדיפה מהאחרת ושתייהן מקובלות.

במידה ומבוצע סקר מכוון בלבד, יש ליטול בדיקה לזיהום CMV מולד במקרים הבאים [26]:

1. חשד או הוכחה לזיהום אימהי בהיריון.
2. סיקור שמיעה שאינו תקין.
3. ילוד בעל משקל קטן לגיל היריון (SGA).
4. ממצאים חיוביים מכוונים בבדיקה גופנית לרבות מיקרוצפליה / פטכיות / פורפורות / הגדלת כבד או טחול / צהבת לא מוסברת.
5. ממצאים מעבדתיים מכוונים לרבות אנמיה / טרומבוציטופניה / לויקופניה (נויטרופניה) / עלייה בתפקודי כבד או צהבת ישירה.
6. הדמיית מוח שאינה תקינה לרבות הסתיידויות / ציסטות / הגדלת חדרים / ממצאים בחומר הלבן / אטרופיה קורטיקלית / בעיות מיגרציה / היפופלסיה צרברלית.
7. ממצאים מחשידים בבדיקת עיניים.
8. פגים - בדיקת "סקר" לפגים, בעיקר שנולדו בשבועות היריון מוקדמים יכולה לסייע באבחון זיהום מולד לעומת נרכש בהמשך.

כאמור, אבחון רטרוספקטיבי של זיהום מולד אחרי חלון הזמנים שהוזכר יכול להיעשות רק באמצעות בדיקת נייר הגטרי לנוכחות הנגיף. עם זאת, שיטה זו מפספסת חלק ניכר מהילדים עם זיהום מולד ומומלצת רק במקרה של חשד מאוחר [27].

האחריות על שליחת בדיקת סקר ל-CMV הינה על מחלקת התינוקות של המוסד הרפואי בו התינוק נולד. במקרה שהבדיקה לא מבוצעת עד לשחרורו, יש להמליץ ולוודא אפשרות ביצוע הבדיקה במסגרת קופ"ח בטווח של שבוע ממועד הלידה. היה ומסיבה כלשהי אין אפשרות לקחת את הבדיקה בטווח זמן זה במסגרת קופ"ח, תועלה בפני ההורים האפשרות לחזור לבית החולים בו נולד התינוק למטרת לקיחת הבדיקה, וזאת על חשבון בית החולים המשחרר.

#### לסיכום:

- הוועדה מעודדת מרכזים רפואיים שנוקטים או ינקטו בשיטת סקר אוניברסלי. עם זאת, עד קבלת החלטה מערכתית על ידי משרד הבריאות על החלת שיטה זו, יש לקחת בדיקת סקר ל-CMV מולד לתינוקות חשודים העונים לאחד הקריטריונים שהוזכרו.

## הבירור הנדרש במקרה של אבחון זיהום מולד ב-CMV בתינוק

הבירור הנדרש בתינוק עד גיל חודש הינו:

1. בדיקה גופנית - בדגש על היקף ראש, ממצאים עוריים וגודל כבד/טחול.
2. בירור מעבדתי הכולל ספירת דם וכימיה מלאה לרבות תפקודי כלייה וכבד.
3. בדיקת רופא עיניים.
4. אולטרסאונד מוח.
5. בדיקת שמיעה.

כאמור, חלון ההזדמנויות לסיום בירור זה, ולהחלטה על טיפול, הינו עד גיל 4 שבועות, זאת על מנת לאפשר במידת הצורך קבלת החלטה על התחלת טיפול אנטי וירלי במקרים מסוימים.

בדיקות נוספות, לרבות טומוגרפיה ממוחשבת / MRI מוח, יכולות להיות מוזמנות על בסיס פרטני, לשיקול דעת הרופא המטפל.

### לסיכום:

- הוועדה מסכמת את הבדיקות אשר נדרשות כבירור ראשוני עד גיל חודש לתינוק עם זיהום מולד.

## מהי בדיקת השמיעה הנדרשת במקרה של אבחון זיהום מולד ב-CMV בתינוק?

על פי חוזרי משרד הבריאות, בנושא סיקור שמיעה בילדים ממאי 2018 [28], ובהמשך בנושא אבחון תפקוד השמיעה בתינוקות ובילדים משנת 2021 [29], במקרי חשד לזיהום מולד יש לבצע סיקור שמיעה, טרם השחרור מבית החולים, באמצעות בדיקת הפלט האקוסטי (OAE) ובדיקת A-ABR (רישום אוטומטי של פוטנציאלים מעוררים מעצב השמע וגזע המוח).

במקרה של אבחון זיהום מולד ב-CMV, יש לבצע בנוסף גם בדיקת ABR דיאגנוסטי (BERA) תוך שבועיים מקבלת התשובה החיובית ל-CMV [29].

במקרה של אבחנה של זיהום מולד ב-CMV יש להפנות הילד להמשך מעקב שמיעה כפי שיפורט.

### לסיכום:

- אנו ממליצים על השלמת שתי בדיקות סיקור שמיעה, בדיקת OAE ובדיקת A-ABR, לכל תינוק עם חשד או הוכחה לזיהום מולד ב-CMV.
- אנו ממליצים על בדיקת ABR דיאגנוסטי (BERA) לכל תינוק עם הוכחה של זיהום מולד ב-CMV תוך שבועיים מהאבחון ובכל מקרה במהלך החודש הראשון לחיים.

## אבחון תינוקות עם זיהום מולד ב-CMV כסימפטומטיים או אסימפטומטיים

למרות גישות שונות וחדשות בספרות, עדיין מקובל לסווג תינוקות עם זיהום מולד ל-CMV לאחת משתי הקבוצות:

**זיהום מולד אסימפטומטי** - בבירור שעבר התינוק לזיהום מולד אין ממצאים גופניים / מעבדתיים / הדמייתיים, או שישנם ממצאים קלים בלבד.

**זיהום מולד סימפטומטי** - בבירור שעבר התינוק לזיהום מולד יש ממצא משמעותי אחד לפחות.

אלו הממצאים בבירור שעבר התינוק שמסווגים לקבוצה הסימפטומטית:

**ממצאים בבדיקה גופנית** - היקף ראש נמוך (מיקרוצפליה), משקל נמוך לגיל היריון, פריחה אופיינית או הגדלת כבד או טחול - יודגש כי יש לקחת בחשבון סיבות נוספות לממצאים האמורים (כדוגמת היקף ראש נמוך משפחתי, אי-ספיקת שליה מסיבות אחרות ועוד) ולהתייחס בחומרה לממצאים פרסיסטנטיים הנמשכים מעל שבועיים.

**ממצאים מעבדתיים** - ממצאים משמעותיים הנמשכים מעל כשבועיים ואין להם סיבה רפואית אחרת לרבות לויקופניה / אנמיה / טרומבוציטופניה, עליה בתפקודי כבד או צהבת ישירה.

**ממצא בבדיקת רופא עיניים** - כוריורטיניטיס.

**ממצא בהדמיית המוח** - לרבות הסתיידויות / ציסטות / הגדלת חדרים / ממצאים בחומר הלבן / אטרופיה קורטיקלית ובעיות מיגרציה / היפופלסיה צרברלית.

יודגש שבשלב זה, עד שתתקבלנה עדויות מחקריות חדשות, Lenticulostriate vasculopathy (LSV) מבודד אינו נחשב כממצא בעל משמעות אבחנתית או פרוגנוסטית בילודים עם זיהום מולד.

**ממצא בבדיקת שמיעה** - פגיעה מולדת בשמיעה מסוג תחושתית עצבית. (ראה התייחסות לגבי טיפול בירידה מבודדת בשמיעה בהמשך).

### לסיכום:

- **אנו ממליצים על השימוש בקריטריונים שלעייל להגדרת תינוקות עם זיהום מולד ב-CMV כסימפטומטיים או אסימפטומטיים.**

## טיפול ומעקב בתינוק סימפטומטי

בעבודתם פורצת הדרך של קימברלין ועמיתיו שפורסמה בשנת 2015 הוכח שטיפול ממושך ב- Valganciclovir בתינוקות סימפטומטיים עם זיהום מולד ב-CMV, שהתחילו טיפול בחודש הראשון לחייהם, משפר תוצאים אודיולוגיים והתפתחותיים [30].

המשטר הטיפולי בעבודה פרוספקטיבית, רנדומלית וכפולת סמיות זו היה טיפול ב- Valganciclovir במינון של 16 מיליגרם לקילוגרם למנה, פעמיים ביום, לחצי שנה, כאשר מינון התרופה עודכן פעם בחודש.

בעבודות נוספות, רטרופספקטיביות, נמצא כי משטר טיפולי שונה במקצת (Valganciclovir במינון 17 מיליגרם לקילוגרם למנה, פעמיים ביום למשך 3 חודשים ראשונים ובהמשך פעם ביום ל- 9 חודשים נוספים), הביא לשיפור שמיעה בילדים סימפטומטיים בלידתם ובעל פרופיל תופעות לוואי המטולוגיות בטוח יותר בהשוואה לטיפול של פעמיים ביום לחצי שנה [31-33]. בעבודות אלה, מינון התרופה הותאם למשקלו של הילד בכל עלייה של 300-400 גר' במשקלו.

ההמלצות האמריקאיות הנסמכות על מחקרו של קימברלין הן למשך טיפול של חצי שנה ועל כן זהו טיפול הבחירה בזיהום מולד סימפטומטי. עם זאת לאור העדויות הרבות על יעילות ובטיחות המשטר הטיפולי החלופי למשך שנה שנבדק בישראל, ניתן לשקול טיפול במשטר זה, אף שהוכח כיעיל במחקרים רטרופספקטיביים בלבד.

הפרוטוקול הטיפולי ייקבע על פי חומרת המחלה בילוד ועל-פי שיקול דעתו של המומחה למחלות זיהומיות המטפל. אנו ממליצים, בעיקר בחודשי החיים הראשונים, על עדכון מינון התרופה על פי משקל מדי שבועיים, על מנת להימנע מאפשרות של טיפול בתת-מינון.

לפני טיפול ב- Valganciclovir יש לקחת בחשבון את פרופיל תופעות הלוואי הפוטנציאליות, לתת להורים הסבר מקיף עליהן, ולבצע בדיקות דם חוזרות לצורך איתורן המוקדם.

**דיכוי מח עצם לרבות נויטרופניה ואנמיה** - שכיחות נויטרופניה חמורה (>600 תאים לבנים למיקרוליטר) בילדים המטופלים ב- Valganciclovir נמצאה במחקרם של קימברלין וחבריו סביב 20% [30]. בעבודה רטרוספקטיבית אחרת שכיחות נויטרופניה חמורה הייתה 5.6% בלבד, בעוד שכיחות אנמיה חמורה (>7 גרם/דציליטר) הייתה בשיעור של 2.5% [33]. רוב אירועי הנויטרופניה החמורה נרשמו כאשר הילדים טופלו במינון דו-יומי [30, 33].

לפיכך, לפחות בתחילת הטיפול, מומלץ על ניטור הספירה הלבנה וההמוגלובין בילדים המטופלים פעמיים ביום בתרופה, בתדירות של כפעם בשבועיים. במקרה של תופעת לוואי המטולוגית חמורה מומלץ להפסיק הטיפול התרופתי ולשקול לחדשו רק לאחר התייעצות עם מומחה למחלות זיהומיות המרכז את הטיפול בילד.

**עלייה באנזימי כבד** - שכיחות עלייה באנזימי הכבד לא הייתה גבוהה יותר באופן משמעותי סטטיסטית בילדים מטופלים לעומת פלצבו ולכן אין הכרח בניטור תפקודי כבד כחלק מהבדיקות הרוטין שיעובר ילד המטופל ב- Valganciclovir [30].

**קרצינוגניות** - בעבודות שבוצעו בעיקר בחיות מעבדה נמצא כי ב- Ganciclovir הינו מוטגני וקרצינוגני [34, 35]. למרות העובדה שעבודות הקושרות קרצינוגניות לתרופה בבני אדם דלות, יש להביא לידיעת ההורים תופעת לוואי פוטנציאלית זו לפני התחלת הטיפול.

**פגיעה בפוריות** - בעבודות בחיות מעבדה, נמצא כי Ganciclovir יכול להביא לעצירה, זמנית או קבועה, של תהליך יצירת זרע באשכים (ספרמטוגנזיס) ויכול להביא לירידה בפוריות בנשים [34]. למרות העובדה שעבודות הקושרות ירידה בפוריות לשימוש בתרופה בבני אדם דלות, יש להביא לידיעת ההורים תופעת לוואי פוטנציאלית זו לפני התחלת הטיפול.

#### לסיכום:

- **אנו ממליצים על טיפול ב- Valganciclovir בתינוקות סימפטומטיים. יש לשאוף להתחלה מוקדמת ככל האפשר של הטיפול, ועדיף בחודש הראשון לחיים.**
- **על הטיפול להינתן לתקופה ממושכת של חצי שנה עד שנה במינונים שנרשמו.**
- **יש ליידע את ההורים, טרם תחילת הטיפול, על תופעות לוואי פוטנציאליות ולבצע מעקב מעבדתי לניטור תופעות הלוואי ההמטולוגיות.**

### ירידה מבודדת בשמיעה כאינדיקציה לטיפול

מצב בו ירידה מבודדת בשמיעה (Isolated hearing loss) מסוג תחושת עיבוי הוא הביטוי היחיד של זיהום מולד ב- CMV, ללא עדות לביטוי כלשהו אחר של הזיהום.

בהינתן שבעבודתם המקורית של קימברלין וחבריו [30], נכלל רק תינוק בודד מקבוצה זו, עולה השאלה בספרות לגבי מקומו של טיפול אנטי וירלי ממושך במצב זה [36].

עם זאת, ההיגיון, כמו גם עבודות רטרוספקטיביות שהתמקדו באוכלוסייה ספציפית זו, גורסים שאם הוכח כי טיפול אנטי וירלי ממושך בתינוקות עם מעורבות CNS וירידה בשמיעה משפר תוצאים אודיולוגיים, אין סיבה למנוע טיפול זה מילד עם זיהום מולד וירידה מבודדת בשמיעה [37, 38].

#### לסיכום:

- **אנו ממליצים על טיפול ב- Valganciclovir בתינוקות עם ירידה מבודדת בשמיעה.**

## שיקום שמיעה בתינוק עם ירידה מולדת בשמיעה

מעבר לסוגייה של טיפול אנטי וירלי ממושך בתינוקות עם פגיעה בשמיעה בלידה (התערבות טיפולית), מדגישה ועדה זו את חשיבות ההתערבות השיקומית הנדרשת לכל ילד עם לקות בשמיעה.

על פי חוזר משרד הבריאות הודן באבחון תפקודי השמיעה בתינוקות וילדים "התערבות כזו, המתחילה מוקדם ככל האפשר ואשר מותאמת לצרכים השונים של כל ילד עם לקות שמיעה, הכרחית כדי לאפשר לו להשיג את אבני הדרך ההתפתחותיות בתהליך רכישת השפה והדיבור וכדי לממש את הפוטנציאל החברתי והקוגניטיבי שלו לאורך שנות הילדות ובחיי כבוגר" [29].

על פי חוזר זה, יש להפנות הילדים לשיקום שמיעתי עד גיל 6 חודשים, כאשר מומלץ לשאוף ללוח זמנים מקוצר והפנייה לשיקום עד גיל 3 חודשים.

### לסיכום:

- הוועדה מדגישה החשיבות של הפנייה לארגון/מוסד המתמחה בשיקום שמיעה בתינוקות ובילדים עם זיהום מולד ב-CMV ופגיעה בשמיעה.

## מעקב בתינוק אסימפטומטי

כאמור, תינוק אסימפטומטי הינו תינוק שאין לו כלל ממצאים בבירור אחרי הלידה, או שהממצאים שלו קלים או חולפים או אינם מיוחסים בהכרח לזיהום המולד.

ילודים עם אבחנת CMV מולד אסימפטומטי נמצאים בקבוצת סיכון לירידה מאוחרת בשמיעה אשר שכיחותה 5-7% [39,40], לפיכך, נדרש מעקב קליני ואודיולוגי אחרי אותה קבוצת תינוקות אסימפטומטיים.

**מעקב קליני / התפתחותי** - לרבות היקף ראש, התפתחות ויציבה כביטוי לתפקוד תקין של המערכת הווסטיבולרית שלאחרונה תוארה בשכיחות משתנה גם בתינוקות אסימפטומטיים [41].

**מעקב אודיולוגי** - לרבות בדיקות שמיעה סדרתיות.

תדירות ומשך המעקב הקליני/התפתחותי והאודיולוגי אינו מוסכם עד תום בספרות הרפואית אולם רוב המטפלים בתינוקות עם זיהום מולד מסכימים כי הערכה אודיולוגית וקלינית חוזרת נדרשת לפחות כל 6 חודשים עד גיל 5 שנים, ובמקרים מיוחדים אף מעבר לכך [29].

במקרה של זיהוי ירידה עצבית מאוחרת בשמיעה בילד עם זיהום מולד אסימפטומטי ב-CMV יש להפנותו למומחה למחלות זיהומיות לצורך שקילת התערבות תרופתית, במקביל לשיקום שמיעה כמקובל.

### לסיכום:

- ביילודים אסימפטומטיים בלידתם נדרש מעקב קליני ואודיולוגי לפחות עד גיל 5 שנים.
- במקרה של ירידה מאוחרת בשמיעה ניתן לשקול טיפול תרופתי מאוחר מעבר להתערבות האודיולוגית הנדרשת.

## References:

1. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Vallely P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Apr 1;40:100892.
2. Ben Shoham A, Schlesinger Y, Miskin I, Kalderon Z, Michaelson-Cohen R, Wiener-Well Y. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence among women at childbearing age, maternal and congenital CMV infection: policy implications of a descriptive, retrospective, community-based study. *Isr J Health Policy Res*. 2023 Apr 25;12(1):16.
3. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. 1986 Oct 10;256(14):1904-8.
4. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.
5. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov;201(5):466.e1-7.
6. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015 Aug 6;2(9):1205-10.
7. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar;55(3):693-702.
8. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4):342.e1-6.
9. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, Hadar E, Amir J. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):779-785.
10. Amir J, Chodick G, Pardo J. Revised Protocol for Secondary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection With Valaciclovir Following Infection in Early Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2023 Aug 14;77(3):467-471.
11. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):881-8.
12. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashlach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*. 1997 May;89(5 Pt 1):763-7.
13. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenat Diagn*. 2017 Sep;37(9):940-942.

14. Lipitz S, Yinon Y, Malinge G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, Rantzer R, Weisz B. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 May;41(5):508-14.
15. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Dec;36(6):709-17.
16. Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y, Weissbach T, De-Castro H, Hoffman C, Katorza E, Weisz B. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Oct;56(4):572-578.
17. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Feb;61(2):158-167.
18. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M, Amir J. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 1;63(1):33-8.
19. Fornara C, Zavaglio F, Furione M, Sarasini A, d'Angelo P, Arossa A, Spinillo A, Lilleri D, Baldanti F. Human cytomegalovirus (HCMV) long-term shedding and HCMV-specific immune response in pregnant women with primary HCMV infection. *Med Microbiol Immunol.* 2022 Dec;211(5-6):249-260.
20. "חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות מתאריך 27 לאוקטובר 2011 - הנושא:בדיקות לאיתור זיהום בנגיף ציטומגלו בנשים הרות"
21. Pinninti S, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Oct 1;35(5):436-441.
22. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, Goshen O, Goldfarb DM, Park AH, Boppana SB, Fowler K. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1173-1180.
23. Schleiss MR, Panther L, Basnet S, Workneh M, Diaz-Decaro J. Comparison of Overall Sensitivity and Specificity across Different Newborn Screening Algorithms for Congenital Cytomegalovirus. *Int J Neonatal Screen.* 2023 Jun 14;9(2):33.
24. Dollard SC, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, Amin MM, Wong P, Lanzieri TM, Osterholm EA, Sidebottom A, Rosendahl S, McCann MT, Schleiss MR. Sensitivity of Dried Blood Spot Testing for Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2021 Mar 1;175(3):e205441.
25. Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, Tepperberg-Oikawa M, Mendelson E, Hildesheimer M, Kuint J. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience. *J Clin Virol.* 2014 Aug;60(4):361-6.
26. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec;36(12):1205-1213.
27. Shahr-Nissan K, Oikawa Tepperberg M, Mendelson E, Bilavsky E. Retrospective identification of congenital cytomegalovirus infection using dried blood samples - missed opportunities and lessons. *J Clin Virol.* 2022 Jul;152:105186.

28. "חוזר חטיבת הרפואה, משרד הבריאות מתאריך 17 למאי 2018 - הנושא "סיקור שמיעה לילודים"
29. חוזר חטיבת הרפואה מאוגוסט 2021. קווים מנחים מומלצים לאבחון תפקודי השמיעה בתינוקות וילדים.
30. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43.
31. Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J, Attias J, Amir J. Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. *Arch Dis Child*. 2016 May;101(5):433-8.
32. Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E. Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. *J Pediatr*. 2018 Aug;199:166-170.
33. Ziv L, Yacobovich J, Pardo J, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Osovsky M, Bilavsky E. Hematologic Adverse Events Associated With Prolonged Valganciclovir Treatment in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Feb;38(2):127-130.
34. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209347lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209347lbl.pdf)
35. Fang H, Yan HHN, Bilardi RA, Flensburg C, Yang H, Barbour JA, Siu HC, Turski M, Chew E, Xu Z, Lam ST, Sharma R, Xu M, Li J, Ip HW, Cheung CYM, Huen MSY, Sweet-Cordero EA, Majewski IJ, Leung SY, Wong JWH. Ganciclovir-induced mutations are present in a diverse spectrum of post-transplant malignancies. *Genome Med*. 2022 Oct 31;14(1):124.
36. Lanzieri TM, Pesch MH, Grosse SD. Considering Antiviral Treatment to Preserve Hearing in Congenital CMV. *Pediatrics*. 2023 Feb 1;151(2):e2022059895.
37. Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E. Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. *J Pediatr*. 2018 Aug;199:166-170.
38. Hoki C, White M, Pesch MH, Melvin AJ, Park AH. A Cross-Sectional Survey of Pediatric Infectious Disease Physicians' Approach to Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Mar 24;9(2):17.
39. Pasternak Y, Attias J, Ely N, Amir J, Bilavsky E. No risk factors for late-onset hearing loss in asymptomatic congenital cytomegalovirus infants - close monitoring is needed. *Acta Paediatr*. 2019 Aug;108(8):1543-1544.
40. Kimberlin DW, Aban I, Peri K, Nishikawa JK, Bernatoniene J, Emonts M, Klein N, Bamford A, DeBiasi RL, Faust SN, Jones CE, McMaster P, Caserta M, Ahmed A, Sharland M, Demmler-Harrison G, Hackett S, Sánchez PJ, Shackley F, Kelly D, Dennehy PH, Storch GA, Whitley RJ, Griffiths P; Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2024 Feb 2;268:113934.
41. Pinninti S, Christy J, Almutairi A, Cochrane G, Fowler KB, Boppana S. Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e20193945. doi: 10.1542/peds.2019-3945.

## נספח מספר 1 - דף הסבר למניעת הדבקה ב-CMV בהיריון לנשים שלא נדבקו בעבר בוורוס



זיהום ב-CMV הוא הזיהום המולד השכיח בעולם.  
לזיהום באשה הרה יש פוטנציאל לפגיעה בעובר.

הדבקה ב-CMV נגרמת ברוב המקרים כתוצאה ממגע  
עם הפרשות של ילדים קטנים, בעיקר רוק ושתן.



**הידעת?**

- שטיפת ידיים במים וסבון לאחר מגע עם הפרשות של ילדים, טיטולים או רוק.
- הימנעות מלנשק ילדים מתחת לגיל 6 שנים באזור הפה/לחיים.
- שטיפת ידיים לאחר מגע עם משטחים שנגעו בהם ילדים קטנים (צעצועים, כיסאות וכו').
- הימנעות מאכילת מזון או שתייה בכלים משותפים עם הילדים, הימנעות מהכנסת מוצצים של הילד לפה של ההורה, הימנעות משימוש משותף במגבות.

הצעדים אשר הוכחו  
בצורה מדעית  
כמפחיתים בצורה  
משמעותית הדבקות  
בנגיף במהלך ההיריון:

**מניעת זיהום מולד ב-CMV - זה בידיים שלנו**

## נספח מספר 2 - פענוח סרולוגיה ל CMV

| שבוע 5-8 להיריון                                         | לפני ההיריון                                              | AVIDITY | IgG      | IgM                    |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|----------|------------------------|
| סרונגטיבית. מומלץ לחזור על הבדיקה בשבועות 11-14 ו-16-19. | סרונגטיבית. מומלץ לחזור בשבוע 5-8 להיריון.                |         | -        | -                      |
| אין לשלול זיהום אקוטי. יש לחזור על הבדיקה לאחר שבועיים * | אין לשלול זיהום אקוטי. יש לחזור על הבדיקה לאחר שבועיים.   |         | -        | +) (בכל שיטת סרולוגיה) |
| אין לשלול זיהום אקוטי. יש לחזור על הבדיקה לאחר שבועיים * | אין לשלול זיהום אקוטי. יש לחזור על הבדיקה לאחר שבועיים.   |         | +<br>חלש | -                      |
| זיהום אקוטי - להפנות לייעוץ                              | זיהום אקוטי - לדחות כניסה להיריון בלפחות 3 חודשים.        | נמוכה   | +        | +) (בכל שיטת סרולוגיה) |
| זיהום לפני זמן משוער של 3 חודשים, להפנות לייעוץ          | זיהום לפני זמן משוער של 3 חודשים, ניתן להרות.             | גבולית  | +        | +                      |
| זיהום שנרכש לפני יותר מ-3 חודשים, ניתן להפנות לייעוץ.    | זיהום ישן, אין מניעה להרות. אין לחזור על בדיקות סרולוגיה. | גבוהה   | +        | +                      |
| זיהום ישן, אין לחזור על בדיקת סרולוגיה                   | זיהום ישן, אין מניעה להרות. אין לחזור על בדיקות סרולוגיה. |         | +        | -                      |

\* במידה ואחרי שבועיים התוצאות חוזרות על עצמן, יש להתייחס לנבדקת כאל שלילית



 **האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות**  
**The Israeli Society for Infectious Diseases**

**האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה**  
*Israel Society of Obstetrics and Gynecology*



החברה הישראלית לרפואת האם והעובר  
*Israeli Society for Maternal-Fetal Medicine*



המכון לאיכות  
ברפואה



**ההסתדרות הרפואית בישראל**  
**המכון לאיכות ברפואה**