



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

Torino, 5 settembre 2012

Studio multicentrico, osservazionale, controllato sull'efficacia della informazione sulle norme igieniche per la prevenzione dell'infezione primaria da citomegalovirus umano (HCMV) in gravide sieronegative.

Proponente: Prof.ssa Tullia TODROS

Coordinatori del Progetto: Prof. Giuseppe GERNA
Dr.ssa Maria Grazia REVELLO
Dr.ssa Cecilia TIBALDI

Partecipanti:

- A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
- Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico S. Matteo di Pavia

Data prevista per inizio reclutamento: ottobre 2012

Protocollo condiviso con: Laboratorio di Sierologia e Servizio di Screening e Diagnosi Prenatale dei due centri partecipanti

INTRODUZIONE

Il citomegalovirus umano (HCMV) è un virus a DNA che appartiene alla famiglia *Herpesviridae*. È un virus ubiquitario, strettamente specie-specifico, che viene trasmesso con notevole efficienza sia orizzontalmente da soggetto a soggetto senza una evidente stagionalità (Formica et al, 2011) sia verticalmente (trasmissione materno-fetale). Come gli altri herpesvirus, HCMV presenta alcune caratteristiche biologiche che sono alla base delle complesse relazioni che si instaurano tra il virus e il suo unico ospite: l'uomo.

In particolare, dopo l'infezione primaria, ovvero il primo incontro del virus con un soggetto suscettibile, il virus passa da una fase di attiva replicazione e di escrezione attraverso i liquidi biologici (saliva, urine, secrezioni genitali, latte umano, etc) e, quindi, di potenziale contagiosità, ad una fase di latenza caratterizzata dalla persistente presenza del DNA virale in alcuni tipi di cellule dell'organismo ospite (monociti/macrofagi, cellule endoteliali) in assenza di attiva replicazione virale. Pertanto, ogni individuo una volta infettato, rimane tale per tutta la vita. Peraltro, la latenza viene periodicamente interrotta da riprese dell'attività virale (riattivazioni) e relativa eliminazione di virioni (particelle virali infettanti) con i liquidi biologici (come a seguito di una infezione primaria) e conseguente potenziale trasmissione dell'infezione ad altri individui suscettibili. Sia la latenza che le riattivazioni avvengono nonostante tutti gli individui infettati sviluppino una risposta immunitaria sia umorale (anticorpi) che cellulare (linfociti T) HCMV-specifica.

Inoltre, l'immunità che consegue ad una infezione primaria non è in grado di proteggere da eventuali reinfezioni di ceppi virali diversi da quello che ha infettato un dato individuo in origine. Quindi, dopo una infezione primaria, HCMV determina sia riattivazioni (riprese di replicazione del ceppo infettante



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

originario) che reinfezioni (infezioni secondarie con ceppi diversi). Nel soggetto immunocompetente sia le riattivazioni che le eventuali reinfezioni sono asintomatiche mentre l'infezione primaria può causare una sintomatologia aspecifica e modesta oppure, ma raramente, manifestarsi in forma francamente sintomatica.

Dal punto di vista clinico, quindi, HCMV non rappresenta una causa significativa di patologia per i soggetti immunocompetenti. L'unica eccezione è rappresentata dalla gravidanza in quanto, se l'infezione primaria colpisce una gestante, il rischio che l'infezione si trasmetta al feto (infezione congenita) e determini una patologia nel neonato è consistente.

Infatti, in caso di infezione primaria materna, il rischio di trasmissione dell'infezione è di circa il 40% nel primo e secondo trimestre di gravidanza mentre aumenta fino al 70% nel corso del terzo trimestre (Revello e Gerna, 2004). Inoltre, circa il 20% dei feti infettati in utero presenta sintomi evidenti già alla nascita o sviluppa sequele tardive più o meno debilitanti. Le conseguenze di maggiore gravità causate da una infezione congenita da HCMV sono relative a danni neurologici quali sordità, ritardo psicomotorio, alterazioni della vista e sono generalmente conseguenti ad una infezione primaria contratta in epoca precoce di gestazione (primo trimestre). Peraltro, anche le infezioni riattivate e le reinfezioni possono causare una infezione fetale (Mussi-Pinhata et al, 2009) anche se con una frequenza inferiore sia per quanto riguarda il rischio di trasmissione che il rischio di malattia. In altre parole, l'immunità materna conseguente all'infezione primaria conferisce una protezione che, se pur non assoluta, è comunque sufficiente a proteggere il nascituro da conseguenze clinicamente rilevanti nella stragrande maggioranza di casi.

Il ruolo patogeno di HCMV è quindi legato essenzialmente alla gravidanza e, in particolare, al problema dell'infezione primaria nella gestante sieronegativa. Nonostante sia ben noto che la prevalenza e le conseguenze dell'infezione congenita da HCMV sono tali per cui la morbilità che ne consegue è nettamente maggiore rispetto ad altre patologie infantili quali la sindrome di Down e la spina bifida (Cannon e Davies, 2005), l'argomento della infezione da HCMV in gravidanza rimane dibattuto sia a livello della stessa comunità scientifica che delle autorità sanitarie. Inoltre, l'importanza del problema dell'infezione congenita da HCMV è stata riconosciuta dall'Institute of Medicine e dal National Vaccine Advisory Board (USA) che nel 2000 ha assegnato ad HCMV la priorità assoluta per lo sviluppo di un vaccino per prevenire la sordità e le gravi alterazioni neurologiche. Purtroppo, lo sviluppo di un vaccino richiede tempo e al momento non ci sono vaccini disponibili né si prevede che ce ne possano essere nei prossimi anni.

D'altra parte, la epidemiologia di HCMV è nota come noti sono i fattori di rischio per la acquisizione dell'infezione primaria. Infatti, è stato dimostrato che la trasmissione avviene per contatto diretto con liquidi biologici infetti quali urine, saliva, secrezioni genitali. Bocca, naso e occhio sono le vie di ingresso più comuni del virus. E' altresì noto che la circolazione del virus è massima nei bambini in età pre-scolare e al di sotto dei 36 mesi in particolare (Cannon et al. 2011). Ciò in quanto una delle modalità di trasmissione più efficiente e naturale sviluppate dal virus è rappresentata dalla riattivazione nella ghiandola mammaria delle puerpere HCMV-sieropositive e con conseguente escrezione del virus con il latte materno. L'allattamento naturale rappresenta quindi una sorgente di virus per il lattante che, una volta infettato, eliminerà a sua volta il virus per mesi con saliva e urine. Il lattante infetto rappresenta quindi, a sua volta, una potenziale sorgente di infezione per bambini e adulti privi di anticorpi (susceptibili). Pertanto, la fonte primaria di infezione per le donne suscettibili in età fertile o in gravidanza è rappresentata dall'esposizione a urine e saliva di bambini piccoli e, in particolare, di figli in età infantile (Revello et al 2008; Staras et al, 2008). Conseguentemente, tassi di siero conversione significativamente elevati (12.5%) sono stati osservati nel personale che lavora in asili nido (Ford-Jones et al, 1996) ed è altresì noto che madri di bambini che eliminano HCMV hanno un rischio di contrarre l'infezione primaria



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014

www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

10 volte superiore rispetto a donne di altri gruppi di confronto (Hyde et al, 2010).

Sulla base delle conoscenze epidemiologiche sono state quindi sviluppate raccomandazioni di tipo igienico-profilattico che si sono dimostrate potenzialmente efficaci nel ridurre il rischio di contrarre l'infezione primaria da HCMV in gravidanza. In particolare, alle gestanti pluripare sieronegative si suggerisce di evitare contatti stretti con bambini piccoli (baci sulla o in prossimità della bocca, condivisione del letto, utensili, biancheria, strumenti per l'igiene) e di lavarsi accuratamente e frequentemente le mani dopo contatto con urine e/o saliva di bambini (cambio dei pannolini, maneggio di biancheria sporca e giocattoli).

Infine, test affidabili per la determinazione dello stato immunitario HCMV-specifico e per la diagnosi di infezione primaria sono da tempo commercialmente disponibili (Revello e Gerna, 2002).

RAZIONALE DELLO STUDIO

In assenza di un vaccino, non esiste al momento altra possibilità di prevenire una eventuale infezione primaria in una gestante sieronegativa se non mediante l'adozione di misure igienico-profilattiche volte a ridurre il rischio di contatto con potenziali sorgenti di infezione. Peraltro, poca attenzione è stata dedicata a questo aspetto dai ricercatori e negli ultimi 20 anni solo 5 studi (Tabella 1) sono stati condotti allo scopo di valutare l'eventuale efficacia di una adeguata informazione nel prevenire/ridurre il rischio di infezione primaria in gravidanza. Nello specifico, gli studi 1-3 sono stati condotti dallo stesso gruppo negli USA, mentre gli studi 4 e 5 da un altro singolo gruppo a Parigi. Inoltre, le pubblicazioni n. 4 e n. 5 fanno riferimento sostanzialmente allo stesso studio.

Dato l'esiguo numero degli studi, la loro eterogeneità e la mancanza di misure di efficacia condivise che ne impediscono una meta analisi (Harvey e Dennis, 2008), le caratteristiche dei singoli studi vengono qui riassunte.

1. Finney et al. (1993).

Scopo dello studio. Valutare un intervento atto a cambiare comportamenti protettivi o rischiosi in madri di bambini piccoli frequentanti asili nido

Disegno dello studio. Descrittivo

Partecipanti. Undici madri con un bambino di meno di 18 mesi frequentante uno di 3 asili nido in Virginia.

Intervento. Sessioni di informazione/educazione condotte da parte di personale medico con ciascuna madre di circa 15 minuti con dettagliate informazioni scritte circa misure di protezione e comportamenti da evitare; scatole di guanti e flaconi di sapone liquido consegnati ogni settimana da personale paramedico durante visite a domicilio.

Misurazione dei risultati. Autovalutazione settimanale dei comportamenti virtuosi e rischiosi su una scala da 0 a 100%. Lavaggio delle mani misurato sul consumo di sapone e utilizzo dei guanti basato sul numero di guanti utilizzati per settimana.

Note. Auto valutazione di comportamenti virtuosi o rischiosi su una scala da 0 a 100% raccolta all'inizio dello studio e basata su una media di 2-3 settimane. Auto valutazione considerata affidabile sulla base di verifiche oggettive.

Qualità. Controllo di variabili confondenti non presente. Non chiaro se i valutatori dell'efficacia dell'intervento fossero in cieco rispetto ai risultati. Dati relativi al monitoraggio, non chiari. Elevato rischio di bias per quanto riguarda la selezione dei pazienti, la valutazione dei risultati e l'abbandono.

2. Adler et al. (1996)

Scopo dello studio. Definizione del valore preventivo di misure protettive nel ridurre la trasmissione



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

dell'infezione dal bambino ai genitori.

Disegno dello studio. Randomizzato, controllato, a gruppi. Assegnazione computerizzata dei vari asili nidi al braccio intervento o controllo.

Partecipanti. Centosedici madri sieronegative con un bambino di meno di 36 mesi positivo per CMV nelle urine o nella saliva e frequentante uno di 15 asili nido in Richmond, Virginia (USA) partecipanti allo studio. Trentanove partecipanti non disponibili, 12 negato il consenso e 12 escluse dall'analisi per assenza di eliminazione virale nel bambino dopo l'arruolamento.

Intervento. Gruppo E (educational): sessione di orientamento; istruzioni verbali e scritte più 15 minuti per domande, visite bisettimanali a domicilio per verificare aderenza alle misure protettive. Gruppo A (adherence): sessione di orientamento con dimostrazione pratica su come lavare le mani, indossare e togliere i guanti; visite a domicilio bisettimanali per risolvere eventuali problemi e rinforzare attivamente l'aderenza alle misure protettive. Gruppo C (controllo): solo informazioni essenziali

Misurazione dei risultati. Aderenza alle misure protettive misurata su una scala da 0 a 100% sulla base di autovalutazione settimanale; Aderenza alle misure protettive misurata anche sulla base del consumo di sapone e guanti durante le visite bisettimanali.

Note. Gruppo non randomizzato di gravide e di controlli storici inclusi nell'analisi dei dati. Quattro partecipanti riassegnate al gruppo delle gestanti durante lo studio.

Qualità dello studio. Validità della scala di autovalutazione non verificata; frequenza di autovalutazione non chiara. Non chiaro il mascheramento dell'assegnazione; Non chiaro se i valutatori dell'efficacia dell'intervento fossero in cieco rispetto ai risultati; elevato rischio di bias nella selezione dei partecipanti e nella valutazione dei risultati. Nessuna analisi per definire la numerosità campionaria necessaria per dimostrare differenze tra i gruppi. Dati demografici scarsi o assenti.

3. Adler et al. (2004).

Scopo dello studio. Definizione del valore preventivo di misure protettive nel ridurre la trasmissione dell'infezione dal bambino alla gestante.

Disegno dello studio. Randomizzato, controllato, a gruppi. Assegnazione computerizzata dei vari asili nido al braccio intervento o controllo.

Partecipanti. Duecentotrentaquattro donne gravide o desiderose di una gravidanza con una bambino di meno di 36 mesi frequentante uno dei 124 asili nido in Virginia (USA). Gravide sieropositive (42) o con monitoraggio incompleto (26) escluse dall'analisi dei dati.

Intervento. Intervento 1: sessione di orientamento, video educativo, dettagliate istruzioni verbali e scritte. Visite a domicilio trimestrali per verificare aderenza al comportamento protettivo. Intervento 2: sessione di orientamento; video educativo; Visite a domicilio trimestrali per verificare aderenza al comportamento protettivo; conoscenza dello stato immunitario del bambino all'arruolamento. Gruppo di controllo: informazioni essenziali, nessuna informazione circa lo stato immunitario della donna o del bambino.

Misurazione dei risultati. Aderenza al comportamento protettivo misurata mediante auto valutazione, numero di guanti, pannolini e quantità di sapone consumati. Frequenza e validità della auto valutazione non riportata. Sieroconversione misurata ogni 3 mesi nel corso di 12 mesi mediante test immunoenzimatico.

Note. Gruppo di Intervento 2 eliminato durante lo studio e donne di quel gruppo riassegnate al gruppo di controllo.

Qualità. Mascheramento dell'assegnazione non chiaro; Non chiaro se i valutatori fossero in cieco rispetto all'assegnazione dei vari gruppi nonché dello stato immunitario delle partecipanti; elevato rischio



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

di bias nella selezione delle partecipanti e nella valutazione dei risultati. Criteri di randomizzazione non definiti. Nessuna analisi per definire la numerosità campionario necessaria per dimostrare differenze tra i gruppi. Dati demografici scarsi o assenti.

4. Vaulup-Fellous et al (2009)

Scopo dello studio: valutare l'impatto del counseling sul tasso di infezioni primarie in gravidanza

Disegno dello studio. Prospettico, osservazionale

Partecipanti: 5312 gravide (2583 sieronegative) esaminate in un unico centro a Parigi

Intervento: dettagliate informazioni (scritte e verbali) alla gravida sieronegativa e al partner durante 5-10 minuti; libertà di domande alla prima e alle successive visite; numero di telefono per ulteriori eventuali informazioni.

Misurazione dei risultati. Numero crudo di infezioni primarie (sieroconversioni) tra 12 e 36 settimane di gestazione dopo counseling.

Note. Presenza di IgM e bassa avidità a 12 settimane come indice di infezione primaria tra 0 e 12 settimane di gravidanza in assenza di counseling (gruppo di controllo)

Qualità. Bias nella valutazione dei risultati; gruppo di controllo non adeguato

Nonostante le oggettive deficienze nel disegno e nella conduzione degli studi sopra riportati, i risultati sembrano indicare che se una donna è gravida, se sa di essere suscettibile all'infezione da HCMV, se viene correttamente informata e se adotta le misure igienico-profilattiche suggerite, il rischio di infezione primaria viene ridotto rispetto alle gravide non testate/informate.

In particolare, gli studi condotti in Virginia, USA hanno dimostrato un tasso di siero conversione pari al 41.6% nel gruppo di madri non gravide con un bambino piccolo HCMV-infetto e che non avevano ricevuto informazioni e del 5.6% nel gruppo di madri gravide che avevano ricevuto adeguate informazioni. La stessa tendenza è stata confermata nello studio francese condotto su una popolazione molto più ampia di gravide e che ha dimostrato una riduzione dallo 0.42% allo 0.19% del tasso di infezione in assenza e in presenza di un adeguato counseling, rispettivamente.

Dal momento che in Italia, pur non essendo raccomandato, lo screening per la determinazione dello stato immunitario per HCMV è comunque eseguito in una parte presuntivamente consistente delle gravide, è essenziale che le gravide ricevano, in caso di documentata assenza di anticorpi specifici, ovvero di suscettibilità all'infezione da HCMV, appropriate informazioni in modo da giustificare la esecuzione dello screening stesso. Purtroppo, i dati attualmente disponibili indicano che solo molto raramente la gestante viene informata circa l'infezione da HCMV e le sue possibili conseguenze (Revello et al, 2011).

Col presente studio ci si propone di verificare in modo controllato l'efficacia dell'informazione e delle norme igienico-profilattiche per la prevenzione dell'infezione primaria da HCMV nella popolazione generale di gravide sieronegative e, in particolare, in gestanti suscettibili ad alto rischio di infezione ovvero: i) pluripare con bambini di età ≤ 36 mesi; ii) gravide a rischio per motivi professionali (baby sitter, personale sanitario coinvolto nella cura e assistenza ai bambini, lavoratrici in asili nido); iii) gravide di età inferiore ai 20 anni.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario del presente studio è valutare l'efficacia del counselling e delle misure igienico-



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

profilattiche per la prevenzione dell'infezione primaria da HCMV confrontando il numero di infezioni primarie da HCMV nel gruppo di gravide informate rispetto al gruppo di gravide non informate.

Obiettivi secondari dello studio:

- i) verifica della accettabilità e adesione alle norme igieniche da parte delle gestanti
- ii) Acquisizione di dati epidemiologici relativi alla siero prevalenza e alla incidenza di infezioni primarie nelle gravide non informate

Ricadute dello studio:

- i) Riduzione del numero delle infezioni primarie in gravidanza e, conseguentemente, del numero delle interruzioni volontarie di gravidanza nonché delle procedure invasive
- ii) Uniformare il counseling alle gravide sieronegative tra i due centri partecipanti allo studio
- iii) Migliorare le capacità di comunicazione/counseling da parte del personale medico
- iv) Fornire alle gestanti sieronegative un counseling adeguato che attualmente è carente quando non totalmente assente
- v) Provvedere una giustificazione alla eventuale implementazione dello screening per la identificazione delle gravide sieronegative

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è disegnato come uno studio multicentrico, osservazionale, controllato. Lo studio sarà in parte prospettico e in parte retrospettivo. Nello specifico, la parte prospettica sarà costituita dalle gestanti **arruolate a 11-12 settimane di gestazione** (al momento dello screening per le anomalie cromosomiche) e che in caso di documentata suscettibilità all'infezione da HCMV, verranno adeguatamente informate e monitorate sierologicamente fino al parto. La parte retrospettiva, invece, sarà costituita da gestanti **arruolate al parto** che non siano state testate/informate in precedenza e che verranno esaminate retrospettivamente per lo stato immunitario anti HCMV sul campione raccolto e stoccato a 11-12 settimane e, se suscettibili, ulteriormente esaminate al parto.

Quanto sopra per poter ottemperare a esigenze di natura sia etica che scientifica. Infatti, uno studio prospettico randomizzato (informazione vs assenza di informazione) appare eticamente non proponibile nonché scarsamente controllabile per quanto attiene al gruppo di controllo (accessibilità via internet all'informazione).

Criteria di inclusione:

- Gravidanza (singola o multipla, fecondazione spontanea o in vitro)
- Nazionalità italiana
- Esecuzione dello screening biochimico per le anomalie cromosomiche a 11-12 settimane di EG
- Consenso al trattamento dei dati
- Capacità di comprendere il consenso informato
- Consenso informato scritto

Criteria di esclusione:



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

- Inabilità o mancanza di motivazione a partecipare allo studio
- Rifiuto a firmare il consenso informato scritto
- Rifiuto del consenso al trattamento dei dati personali

POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio sarà costituita da donne in gravidanza che eseguono lo Screening biochimico delle anomalie cromosomiche a 11 -12 settimane di EG, nell'ambito delle quali si individueranno due gruppi: un gruppo di donne sieronegative per CMV a rischio di contrarre l'infezione in gravidanza che riceveranno un'informazione igienico-comportamentale (**gruppo A** di intervento, informato): un gruppo di donne sieronegative per CMV ad alto rischio di aver contratto l'infezione, reclutate al parto, che non hanno ricevuto tale informazione (**gruppo B** di controllo, non informato).

Individuazione del Gruppo A (informato): verranno reclutate le donne gravide a **11-12 settimane** di EG che si sottopongono allo screening biochimico delle anomalie cromosomiche a Torino e Pavia.

Alle donne che accetteranno di partecipare allo studio verrà richiesto di leggere e firmare il consenso informato. Del campione di sangue prelevato per lo screening biochimico, una quota minima verrà utilizzata per la determinazione degli anticorpi anti-HCMV (se già non eseguita durante la gravidanza). Le donne **sieronegative** per HCMV **riceveranno informazioni igienico-profilattiche** (Allegato 1) mediante un counselling sistemico, cioè un intervento informativo, educativo e motivazionale con personale appositamente formato (vedi Allegato 2) ed effettueranno ulteriori determinazioni degli anticorpi anti-HCMV a 18 settimane di EG e al parto.

Individuazione del Gruppo B (non informato): tale gruppo sarà costituito da donne **reclutate al momento del parto** che si siano sottoposte a 11-12 settimane di EG a screening biochimico delle anomalie cromosomiche e che abbiano ricevuto livelli di assistenza standard, ovvero non siano state testate e/o informate sulle misure igienico-comportamentali di prevenzione dell'infezione da HCMV. Alle partorienti che accetteranno di partecipare allo studio verrà richiesto di leggere e firmare il consenso informato. Del campione di sangue congelato a 11-12 settimane per lo screening biochimico, una quota minima verrà utilizzata per la determinazione degli anticorpi anti-HCMV (se già non eseguito in precedenza): alle donne **sieronegative** per HCMV verrà effettuata la determinazione degli anticorpi anti-HCMV al momento del parto.

Le donne dei due gruppi verranno appaiate per età, parità, fattori di rischio, livello di istruzione. Per ciascuna gravida reclutata verrà compilata una scheda raccolta dati (vedi Allegato 3)

Diagnosi di infezione congenita

Le gravide con documentata infezione primaria da HCMV in gravidanza verranno adeguatamente informate circa i rischi di trasmissione in utero e relative procedure diagnostiche in ragione dell'epoca di gravidanza al momento dell'infezione materna (diagnosi prenatale fino a 20 settimane di gestazione e/o controllo virologico del neonato entro le prime due settimane di vita in caso di infezioni contratte nella seconda metà della gravidanza). Gli accertamenti sul feto e/o neonato esulano comunque dal presente studio e rientrano nella normale gestione di gravidanze complicate da una infezione primaria da HCMV.

Metodi di Laboratorio

SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

Le gravide verranno testate per la presenza di anticorpi IgG e IgM HCMV-specifici utilizzando i test in uso presso i due centri secondo il seguente protocollo:

Gravide del gruppo A. Determinazione IgG e IgM virus-specifiche all'arruolamento. In caso di

- i) presenza di IgG e assenza di IgM: nessun ulteriore controllo
- ii) presenza di IgG e presenza di IgM: ulteriori approfondimenti diagnostici per la interpretazione del risultato (conferma o esclusione infezione primaria recente) secondo i protocolli in uso presso ciascun centro.
- iii) Assenza di IgG e assenza di IgM: controllo a 18 settimane (solo IgG). Ulteriori approfondimenti diagnostici in caso di sieroconversione.
- iv) Assenza di IgG a 18 settimane: controllo al parto (solo IgG). Ulteriori approfondimenti diagnostici in caso di sieroconversione.

Gravide del gruppo B. Determinazione IgG e IgM virus-specifiche sul campione stoccato. In caso di

- i) presenza di IgG e assenza di IgM: nessun ulteriore controllo
- ii) presenza di IgG e presenza di IgM: test di avidità sullo stesso campione
- iii) assenza di IgG e assenza di IgM: controllo al parto (solo IgG). Ulteriori approfondimenti diagnostici in caso di sier conversione.

Numerosità campionaria

Complessivamente, si prevede di testare circa 6.000 gravide (3.000 per gruppo). Inoltre, sulla base dei dati disponibili in letteratura è stato ipotizzato un tasso di sier conversione del 5% nella popolazione di gravide suscettibili ad alto rischio e non informate e un tasso dello 0.5% nella popolazione in generale. Per dimostrare una riduzione di infezioni primarie per HCMV dal 5% del gruppo B (donne non informate) allo 0,5% del gruppo A (donne informate), il numero di donne richieste è di 308 per ciascun gruppo. Tale numero risulta raggiungibile testando il numero di gravide previsto e tenendo conto di una sieroprevalenza di circa il 60% e un tasso di fecondità nazionale di circa 1.3% .

Durata dello studio

Si prevede di raggiungere la numerosità indicata in circa 12-18 mesi a partire dal momento dell'autorizzazione allo svolgimento dello studio.

Centri partecipanti:

A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

Previsto apporto dei due centri allo studio

Durante la fase preliminare di verifica di fattibilità dello studio è emerso che la maggior parte delle gestanti che afferiscono all' A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino per lo screening delle anomalie cromosomiche non risulta testata (e conseguentemente informata) per HCMV mentre appare vero il contrario per quanto riguarda il Policlinico San Matteo di Pavia. Pertanto, anche alla luce di un bacino di utenza decisamente maggiore del centro di Torino rispetto a quello di Pavia, si prevede che l'A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino contribuirà allo studio sia per quanto riguarda

SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

l'arruolamento del gruppo A (prospettico) che quello del gruppo B (retrospettivo) mentre l'attività del centro di Pavia sarà principalmente diretta all'arruolamento del gruppo A.

Criteri Etici dello studio:

Lo studio verrà condotto in accordo con la legislazione italiana, i principi di Good Clinical Practice (GCP) e la versione più recente della dichiarazione di Helsinki. Criterio indispensabile per l'inizio dello studio sarà l'approvazione dei Comitati Etici dei due Centri clinici partecipanti

Dichiarazione di consenso informato:

Per partecipare allo studio è indispensabile che la gravida firmi e dati il consenso informato. Il consenso informato deve essere ottenuto prima di eseguire qualunque procedura relativa allo studio. Una copia del consenso informato deve essere consegnato alla paziente.

Finanziamento

Lo studio è finanziato dalla Fondazione Carlo Denegri di Torino

Bibliografia

- Adler SP et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15:240-6
- Adler SP et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Ped* 2004; 145:485-91
- Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005; %; 70
- Cannon MJ et al. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2011; 21:240-55.
- Finney JW et al. Changing protective and risky behaviors to prevent child-to-parent transmission of cytomegalovirus. *J Appl Behav Anal* 1993; 26:471-2
- Ford-Jones LE et al. Cytomegalovirus infections in Toronto child-care centers: a prospective study of viral excretion in children and seroconversion among day-care providers. *Paed Inf Dis J* 1996; 15:507-14.
- Formica M et al., Lack of seasonality of primary human cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2012; 53:370-1
- Harvey J and Dennis CL. Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review. *J Adv Nurs* 2008; 63:440-50
- Hyde TB et al. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 2010; 20:311-26
- Mussi-Pinhata M et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 2009; 49:522-8
- Picone O et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG – Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116:818-23

- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15:680-715.
- Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2004; 29:71-83.
- Revello MG et al. Molecular epidemiology of primary human cytomegalovirus infection in pregnant women and their families. *J Med Virol* 2008; 80:1415-25.
- Revello MG et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol* 2011; 50:303-7
- Staras SA et. Cytomegalovirus seroprevalence and childhood source of infection; a population-based study among pre-adolescents in the United States. *J Clin Virol.* 2008; 43:266-71
- Vauloup-Fellous C et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009; 46S:S49-53.

Tabella 1. Studi svolti per la valutazione dell'efficacia delle misure igieniche per la prevenzione della infezione primaria da citomegalovirus umano in donne in età fertile nel periodo 1993-oggi.

-
1. Finney JW et al. Changing protective and risky behaviors to prevent child-to-parent transmission of cytomegalovirus. *J Appl Behav Anal* 1993; 26:471-2
 2. Adler SP et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15:240-6
 3. Adler SP et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Ped* 2004; 145:485-91
 4. Vauloup-Fellous C et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009; 46S:S49-53.
 5. Picone O et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG – Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116:818-23
-

Allegato 1

NORME IGIENICHE PER LA PREVENZIONE DELLA INFEZIONE PRIMARIA DA HCMV IN GRAVIDANZA

Per limitare il rischio di infezione primaria, è consigliabile da parte della gestante sieronegativa, ovvero priva di anticorpi HCMV-specifici, mettere in pratica alcune misure preventive particolarmente nei confronti di bambini piccoli (principale fonte di contagio), specialmente se frequentano l'asilo nido o la scuola materna. Esse sono le seguenti:

1. non condividere con il bimbo stoviglie (es. tazze, piatti, bicchieri, posate), cibo (es. non assaggiare la sua pappa con lo stesso cucchiaio), biancheria (es. asciugamani, tovaglioli), strumenti per l'igiene (es. spazzolino da denti), non dormire nello stesso letto;
2. non portare alla bocca succhiotti o ciò che il bimbo possa aver messo in bocca (manine e piedini inclusi);
3. non baciare il bambino sulla bocca o sulle guance;
4. lavarsi frequentemente le mani con acqua e sapone e in particolare dopo aver:
 - pulito il naso e la bocca del bambino
 - cambiato il pannolino e/o maneggiato la biancheria sporca
 - dato la pappa
5. lavare frequentemente giocattoli e superfici varie (es seggiolone, box, passeggino) con acqua e sapone.

Allegato 2

La formazione dei professionisti addetti all'intervento informativo

Premessa

L'informazione sui comportamenti atti a prevenire patologie infettive si dimostra spesso scarsamente efficace; si tratta infatti di comportamenti che devono essere mantenuti nel tempo, e questa persistenza richiede o un'alta motivazione o un costante richiamo alle norme richieste.

L'efficacia di informazioni basate unicamente su materiali scritti o su campagne divulgative risulta particolarmente bassa, perché modalità di questo tipo non attivano risposte motivazionali sufficienti.

Nel caso specifico della prevenzione dell'infezione da citomegalovirus nelle gestanti i comportamenti indicati si rivelano particolarmente difficili da assumere e mantenere, perché contrastano con comportamenti automatizzati presenti nei comportamenti materni e trasmessi per imitazione (assaggiare la pappa, condividere il cibo con il bambino) o risultano di difficile attuazione (non baciare il bambino, lavarsi le mani dopo ogni contatto diretto con materiale organico).

L'efficacia di interventi informativi di questo tipo è legata quasi esclusivamente alla capacità dei professionisti di realizzare momenti informativi, educativi e motivazionali individuali, basati su una buona competenza di comunicazione e di counselling.

La formazione dei professionisti

All'interno dello studio proposto si è riservata particolare attenzione alla formazione di un gruppo di professionisti, che dopo la fase formativa realizzeranno gli interventi informativi, educativi, motivazionali con le donne gravide del GRUPPO A come previsto dal disegno dello studio.

L'intervento si basa su un modello formativo che utilizza la metodologia del counselling sistemico, già applicato all'intero di numerose campagne informativo-educative in varie ASL e Regioni Italiane.

Il metodo

L'intervento formativo verrà affidato a due docenti dell'Istituto CHANGE (SCS ONLUS, via Silvio Pellico 24. www.counselling.it) specializzati nella formazione in ambito sanitario e coordinato dalla dr.ssa Silvana Quadrino, responsabile della progettazione formativa.

L'intervento proposto si rivolge a un gruppo di 10-15 professionisti che saranno individuati dai responsabili scientifici dello studio (ostetriche, specializzandi in ginecologia e ostetricia, ginecologi, ecc.)

Prevede:

- 5 giornate di formazione
- 4 mezze giornate di revisione degli interventi durante la fase di realizzazione dell'intervento informativo

L'intervento formativo iniziale, attraverso momenti di impostazione teorica, esercitazioni pratiche, studio

SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino **Centralino:** tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

di casi e prove di comunicazione, consentirà ai partecipanti di apprendere, sperimentare e acquisire alcune delle tecniche di base del counselling sistemico e in particolare:

- Gli elementi di base della comunicazione consapevole
- Le tecniche dell'ascolto attivo
- Le tecniche per l'informazione efficace
- Le tecniche della comunicazione educativa
- Le basi dell'intervento motivazionale
-

Il gruppo sarà guidato inoltre ad elaborare materiali informativi scritti coerenti con la metodologia informativa che verrà utilizzata, e a costruire algoritmi comunicativi condivisi per evitare che professionisti diversi forniscano informazioni diverse o diversamente strutturate.

Gli incontri di revisione permetteranno di perfezionare le competenze acquisite e di individuare eventuali criticità.

Valutazione qualitativa

La valutazione di efficacia dell'intervento prevista dallo studio verrà completata con un intervento di valutazione qualitativa basato sulla realizzazione di focus group rivolti ad un campione di donne individuate all'interno del GRUPPO A e di un campione individuato all'interno del GRUPPO B. I focus group hanno l'obiettivo di individuare:

- Quali informazioni relative alle norme igieniche per la prevenzione dell'infezione da citomegalovirus in gravidanza sono arrivate alle donne dei due gruppi, attraverso quali canali, e quanto tali informazioni sono corrette sul piano dei contenuti e dei comportamenti proposti
- Quali sono le informazioni che più si prestano a malintesi o errori di interpretazione
- Quali informazioni vengono ricordate ma non tradotte in comportamenti adeguati
- Quali ostacoli vengono segnalati rispetto al mantenimento dei comportamenti richiesti

Il confronto fra i due campioni permetterà di verificare se la qualità dell'intervento informativo modifica in modo significativo l'acquisizione delle informazioni e la traduzione dell'informazione in comportamento sostenibile e persistente nel tempo.

Replicabilità dell'intervento

Il modello formativo che viene proposto potrebbe diventare strumento costante nella formazione dei professionisti che hanno compiti irrinunciabili di informazione e di educazione del paziente a stili di vita e comportamenti protettivi della salute, in particolare in ambito materno-infantile.



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014
www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Dermatologico S. Lazzaro, S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico, Istituto Chirurgico Ortopedico Regina Maria Adelaide - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

SCHEDA RACCOLTA DATI

Cognome _____ Nome _____ Telefono _____

Data arruolamento: ___/___/___ CODICE PAZIENTE: -

Data di nascita: ___/___/___ Et : ___ ___ *barrare se et  < 20 anni*

Professione: _____ *barrare se occupazione a rischio¹*

PARA _____ *barrare se almeno 1 figlio di et  ≤ 3 anni*

Livello di istruzione: nessuno/elementare media inferiore media superiore laurea

U.M: ___/___/___ E.P.P.: ___/___/___ E.P.P. us: ___/___/___ E.G: ___sett + ___gg

Gruppo A

Gruppo B

Criteri di inclusione:

- Gravidanza (singola o multipla, fecondazione spontanea o in vitro)
- Nazionalit  italiana
- Esecuzione dello screening biochimico per le anomalie cromosomiche a 11-12 settimane di EG
- Consenso al trattamento dei dati
- Capacit  di comprendere il consenso informato
- Consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

- Gravi malattie organiche o psichiatriche sospettate all'anamnesi
- Inabilit  o mancanza di motivazione a partecipare allo studio
- Rifiuto a firmare il consenso informato scritto
- Rifiuto del consenso al trattamento dei dati personali

Eleggibilit :

La paziente rientra nei criteri di eleggibilit  SÌ NO

Consenso informato:

Il consenso informato   stato ottenuto prima di aver iniziato qualsiasi procedura SÌ NO

Se SÌ data di firma del consenso informato da parte della paziente ___/___/___

1.Occupazioni professionali a rischio

baby sitter
personale sanitario coinvolto nella cura e assistenza ai bambini
lavoratrici in asili nido

2. Contatti frequenti con bambini di età ≤ 3 anni

11-12 sett. di EG (Gruppi A + B)

Anti-HCMV	RISULTATO	UNITA' DI MISURA	RANGE(CUT-OFF)	TIPO DI TEST
IgG				
IgM				

Giudizio Diagnostico: RECETTIVA INFEZIONE PREGRESSA INFEZIONE RECENTE

Note: _____

18 settimane Di EG (solo Gruppo A)

Anti-HCMV	RISULTATO	UNITA' DI MISURA	RANGE(CUT-OFF)	TIPO DI TEST
IgG				
IgM				

Giudizio Diagnostico: RECETTIVA INFEZIONE RECENTE

Note: _____

PARTO (Gruppi A + B)

Anti-HCMV	RISULTATO	UNITA' DI MISURA	RANGE(CUT-OFF)	TIPO DI TEST
IgG				
IgM				

Giudizio Diagnostico: RECETTIVA INFEZIONE PREGRESSA INFEZIONE RECENTE

Note: _____